

ALKOHOLBEHANDLING

- en medicinsk teknologivurdering

2006

ALKOHOLBEHANDLING

- en medicinsk teknologivurdering

Anette Søgaard Nielsen¹, Ulrik Becker¹, Betina Højgaard², Anders Blædel Lassen², Marlene Willemann³, Jes Søgaard², Morten Grønbæk¹

1. Center for Alkoholforskning, Statens Institut for Folkesundhed
2. DSI Institut for Sundhedsvæsen
3. CEMTV, Sundhedsstyrelsen

Alkoholbehandling – en medicinsk teknologivurdering

© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

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

Emneord: alkohol, alkoholbehandling, alkoholafhængighed, alkoholmisbrug, abstinensbehandling, farmakologisk behandling, psykosocial behandling, organisering, patientperspektiv, sundhedsøkonomi

Sprog: Dansk med engelsk resume

Format: pdf

Version: 1,0

Versionsdato: 15. september 2006

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, oktober 2006

Design: Sundhedsstyrelsen og 1508 A/S

Layout: P.J. Schmidt Grafisk

Kategori: Rådgivning

Trykt ISBN: 87-7676-361-7

Elektronisk ISBN: 87-7676-357-9

Elektronisk ISSN: 1399-2481

Denne rapport citeres således:

Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Alkoholbehandling – en medicinsk teknologivurdering

København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2006

Medicinsk Teknologivurdering 2006; 8(2)

Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering

Serieredaktion: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Leiv Bakketeig

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen
Center for Evaluering og MTV
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf. 72 22 74 00
E-mail: cemtv@sst.dk
Hjemmeside: www.cemtv.dk

Rapporten kan downloades fra www.cemtv.dk under publikationer eller www.sst.dk under udgivelser

Treatment of alcohol dependence – a Health Technology Assessment

© Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment
National Board of Health

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

Key words: alcohol, alcohol treatment, alcohol dependence, alcohol abuse, abstinence treatment, pharmacological treatment, psychosocial treatment, organization, patients perspectives, health economy

Language: Danish, with an english summary

Format Pdf

Version: 1,0

Version date: 15. september 2006

Published by: National Board of Health, Denmark, october 2006

Design: National Board of Health and 1508 A/S

Layout: P.J. Schmidt Grafisk

ISBN (printed version): 87-7676-361-7

ISBN (electronic version): 87-7676-357-9

ISSN (electronic version): 1399-2481

This report should be referred as follows:

National Board of Health, Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment

Treatment of alcohol dependence – a Health Technology Assessment

Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment, 2006
Health Technology Assessment 2006; 8(2)

Series Title: Danish Health Technology Assessment

Series Editorial Board: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Leiv Bakketeig

For further information please contact:

National Board of Health

Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment

Islands Brygge 67

DK-2300 Copenhagen

Denmark

Phone: +45 72 22 75 48

E-mail: dacehta@sst.dk

Home page: www.dacehta.dk

The publication can be down-loaded free of charge at www.dacehta.dk

Forord

I sammenligning med indbyggere i flere andre nordiske og europæiske lande, har danskerne et højt forbrug af alkohol. Det skønnes, at 500.000 danskere har et alkoholforbrug, der overskrider Sundhedsstyrelsens genstandsgrænse på 21 genstande om ugen for mænd og 14 for kvinder, og at ca. 160.000 danskere er afhængige af alkohol.

Den offentlige behandling af alkoholafhængighed varetages aktuelt af amterne, men bliver fra 1. januar 2007 et kommunalt ansvarsområde. Alkoholbehandling foregår i flere forskellige regi og former. Den spænder fra besøg hos den praktiserende læge, over ambulante behandling på alkoholambulatorier/private behandlingsinstitutioner til indlæggelse i døgnbehandling. En undersøgelse peger på, at behandlingen på de danske behandlingsinstitutioner i de færreste tilfælde foregår ud fra evidensbaserede metoder/indsatser.

Denne rapport beskriver effekten af behandlingsindsatser til personer med alkoholafhængighed samt organisatoriske, patientrelaterede og sundhedsøkonomiske aspekter ved behandlingen. Hensigten er, at rapporten kan udgøre en sigtelinie for den løbende kvalitetsudvikling af behandling af alkoholafhængighed i Danmark.

Rapporten henvender sig til beslutningstagere i amter og kommuner samt behandlere på offentlige og private behandlingsinstitutioner, der tilbyder behandling af alkoholafhængighed.

Rapporten er resultatet af en Medicinsk Teknologivurdering (MTV), som CEMTV igangsatte medio 2005. MTV'en blev gennemført af en tværfaglig forskergruppe i tæt samarbejde med CEMTV. Rapporten har gennemgået eksternt peer review.

*Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
Oktober 2006*

*Finn Børlum Kristensen
Centerchef*

Indhold

Sammenfatning	8
Summary	11
Ordlister	14
1 Indledning	15
Baggrund	15
Afgrensning	16
Rapportens tilblivelse	16
2 Metode	17
2.1 Litteratursøgning	17
2.1.1 Teknologi	17
2.1.2 Patient	18
2.1.3 Organisation	19
2.1.4 Økonomi	19
2.2 Evidensscorer	20
3 Effekter af behandlingsindsatser (teknologi)	22
3.1 Måling af effekter	22
3.2 Opbygning af et behandlingsforløb	24
3.3 Neurofysiologiske forhold	25
3.4 Akut afrusning og akut abstinensbehandling	25
3.5 Kortlægning og diagnostik forud for behandlingsstart	36
3.6 Psykosociale behandlingsformer	38
3.7 Farmakologisk alkoholbehandling	51
3.8 Efterbehandling	70
4 Patientperspektiver	71
4.1 Alkoholafhængige – en heterogen gruppe	71
4.2 Patienters opfattelse af alkoholmisbrug	71
4.3 Matchning af behandlingstilbud til den enkelte patient	74
4.4 Tilfredshed blandt patienter og pårørende	76
5 Organisation	77
5.1 Ambulant afrusning og abstinensbehandling versus afrusning og abstinensbehandling under indlæggelse	77
5.2 Døgn-, dag- og ambulant behandling	77
5.3 Gruppebehandling og individuel behandling m.m.	78
5.4 Organisering af den samlede alkoholbehandling	79
5.5 Organisering af den farmakologiske behandling	83
5.6 Behandlerens individuelle betydning	83
6 Økonomiske aspekter ved alkoholbehandling	86
6.1 Samfundets omkostninger ved manglende alkoholbehandling	86
6.2 Driftsomkostninger ved alkoholbehandling	87
6.3 Omkostningseffektivitet ved alkoholbehandling	92
6.4 Diskussion	96
6.5 Opsamling og konklusion	97
7 Samlet konklusion og perspektivering	99
7.1 Alkoholbehandlingsindsatser (teknologi)	99
7.2 Patientperspektiver	100
7.3 Organisation	101
7.4 Økonomiske aspekter ved alkoholbehandling	101
7.5 Perspektivering	102
8 Referencer	105

Appendiks 1 Alkohol og neurofysiologi
Appendiks 2 ASI-score

127
129

Bilag 1-23 er ikke medtaget i denne version af rapporten

Sammenfatning

Baggrund

Sammenlignet med indbyggere i flere andre nordiske og europæiske lande har danskerne et højt forbrug af alkohol. I 2002 drak danskerne i gennemsnit 9,5 liter ren alkohol om året, mens nordmændene drak 4,4 liter, italienerne 7,4 liter og englænderne 9,6 liter. Det skønnes, at en halv million danskere har et alkoholforbrug, der overskrider Sundhedsstyrelsens genstandsgrænser – og at ca. 160.000 danskere er afhængige af alkohol.

Den offentlige behandling af alkoholafhængighed varetages aktuelt af amterne, men bliver fra 1. januar 2007 et kommunalt ansvarsområde. Alkoholbehandling er ikke en entydig størrelse, men iværksættes på forskellige måder og i forskellige regi. Alkoholbehandling spænder eksempelvis fra besøg hos den praktiserende læge, over ambulante behandling på alkoholambulatorier/private behandlingsinstitutioner til indlæggelse i døgnbehandling.

Overordnet set er det danske alkoholbehandlingsområde præget af uensartede behandlingstilbud, varierende dokumentationsgrundlag og manglende systematisk kvalitetssikring. En nyere undersøgelse har vist, at det er de færreste danske behandlingsinstitutioner, der anvender evidensbaserede alkoholbehandlingsindsatser.

Formål

Formålet med denne Medicinske Teknologivurdering er at beskrive effekten af behandlingsindsatser til personer med alkoholafhængighed, samt at beskrive organisatoriske, patientrelaterede og sundhedsøkonomiske aspekter ved behandlingen. Sigtet med rapporten er, at den kan udgøre et afsæt for den løbende kvalitetsudvikling af behandlingen af alkoholafhængighed i Danmark.

Metode

Der er foretaget systematiske litteratursøgninger i forhold til MTV-konceptets fire aspekter: teknologi, organisation, patient og økonomi. Rapporten er overvejende baseret på sekundærlitteratur, det vil sige MTV-rapporter, metaanalyser, systematiske litteraturgennemgange, herunder Cochrane reviews. Herudover er der inddraget guidelines, og hvor det har vist sig relevant, er der suppleret med nyere primærstudier, især på områder, hvor der ikke er fandtes sekundærlitteratur. Der blev fundet en del relevant litteratur om effekten af selve alkoholbehandlingsindsatserne (teknologi) – særligt om den farmakologiske behandling, mens litteraturen viste sig at være sparsom, hvad angår de tre andre MTV-aspekter: organisation, patient og økonomi.

Resultater

Litteraturgennemgangen af *alkoholbehandlingsindsatser (teknologien)* viser, at der er dokumentation for effekter af forskellige typer af behandling.

I forhold til *akut afrusning og abstinensbehandling* er der solid dokumentation for effekten af benzodiazepiner til behandling af abstinenssyndromet – og at det er mest effektivt at anvende en langtidsvirkende benzodiazepin.

Hvad angår *farmakologisk behandling* af alkoholafhængighed konkluderer rapporten, at behandling med lægemidlerne acamprosat og naltrexon er effektiv i forhold til afholdenhed og fastholdelse i

psykosocial behandling. Acamprosat er særlig effektivt hos patienter med stor grad af drikketrang, såkaldt 'craving', og angstsymptomer, mens naltrexon er særligt effektivt hos patienter med tidlig debut af afhængighed og familiær disposition. Til gengæld er der ikke dokumentation for, at usuperviseret behandling med antabus har effekt. Superviseret antabusbehandling er imidlertid signifikant bedre end usuperviseret behandling med antabus. Generelt bør farmakologisk behandling af alkoholafhængighed altid gives sammen med en form for psykosocial indsats.

I forhold til *psykosocial behandling* af alkoholafhængighed konkluderer rapporten, at specifikke behandlingsindsatser målrettet misbruget giver bedre effekter end generel støtte og standardbehandling. Blandt de specifikke psykosociale behandlingsindsatser er behandling inden for en kognitiv-adfærdsmæssig referenceramme effektiv i forhold til reduktion af alkoholforbrug og forbedring af det psykosociale udbytte. Inddragelse af familie i behandlingen øger generelt effekten og sandsynligheden for, at den alkoholafhængige søger behandling.

Desuden viser rapporten, at Community Reinforcement Approach (CRA) er effektiv – især når det gælder patienter med svær afhængighed. Motivationsøgende behandling som selvstændigt tiltag er moderat effektivt, men gives denne behandling forud for anden behandling øges den samlede effekt af behandlingen. Selvhjælpsmateriale udleveret på opfordring eller efter aftale med patienten er mere effektivt end ingen behandling. 12-trinsbehandling er mere effektiv end standardbehandling, men dokumentationen for denne type behandling er stadig sparsom.

Litteraturgennemgangen af *patientrelaterede aspekter* på alkoholbehandling viser, at disse aspekter ikke er særlig undersøgt. De få eksisterende studier er gennemført blandt patienter, der i forvejen har søgt kontakt til behandlingssystemet – og derfor eksisterer der ingen viden om den gruppe af alkoholafhængige borgere, som ikke søger behandling. Andre patientrelaterede studier viser, at man formentlig kan styrke effekter af behandlingsindsatser ved at matche indsatsen til den enkelte patientprofil, dvs. differentiere behandlingstilbud frem for at tilbyde alle alkoholafhængige de samme tilbud. Endelig viser denne del af rapporten, at alkoholafhængige med psykiatriske lidelser, også kaldet psykiatrisk co-morbiditet, forekommer hyppigt, og at det i den forbindelse er vigtigt at være opmærksom på, at ubehandlede angst- og depressionslidelser er forbundet med lavere grad af efterlevelse, såkaldt compliance, og effekt af alkoholbehandling.

Litteraturgennemgangen af *organisatoriske aspekter* ved alkoholbehandling konkluderer, at dokumentationen for, hvordan man effektivt kan organisere alkoholbehandling er sparsom. Det er fx ikke muligt entydigt at dokumentere forskelle i effektivitet blandt hhv. døgn-, dag- eller ambulante behandling. Ligeledes er det heller ikke muligt at sige noget om, hvilken organisationsmodel, der er mest effektiv. Litteraturen understreger imidlertid vigtigheden af at identificere, hvilke alkoholafhængige der får et større udbytte af behandling i døgnregi sammenlignet med behandling i ambulante regi. Litteraturen peger på, at patienter med mindre eller moderat alkoholafhængighed ser ud til at profitere bedre af ambulante behandling end af døgnbehandling, mens patienter med fx svær alkoholafhængighed ser ud til at profitere bedre af døgnbehandling end af ambulante behandling. Det ser desuden ud til, at det er mest effektivt at tilbyde en bred vifte af behandlingstilbud til alkoholafhængige.

Litteraturgennemgangen af *økonomiske aspekter* ved alkoholbehandling viser, at der er nogen udenlandsk dokumentation for, at virkningsfulde behandlinger også er omkostningseffektive. Men grundet sparsom viden om bl.a. driftsomkostninger og behandlingers konkrete indhold er det ikke muligt at pege på, hvilke behandlingsformer der er omkostningseffektive i en dansk sammenhæng. Alt i alt tyder udenlandske studier på, at alkoholbehandling er omkostningseffektiv i forhold til sygehusindlæggelse ved ikke-behandling. I Danmark er de samfundsøkonomiske omkostninger ved storforbrug af alkohol opgjort til 10 mia. kr. årligt (i 1996 priser), hvoraf 3.134 mio.kr. går til sundhedsomkostninger, 4.794 mio.kr. går til produktionstab og de resterende omkostninger skyldes kriminalitet, færdselsulykker, forebyggelse mv. I 2003 blev der i Danmark anvendt 123 mio. kr. på offentlig alkoholbehandling.

Perspektivering

Rapportens hovedkonklusion er, at der er dokumentation for, at flere farmakologiske og psykosociale behandlingsindsatser, herunder familieorienteret behandling, har positive effekter på alkoholafhængighed. Med resultaterne fra denne rapport er der basis for, at den enkelte danske behandlingsinstitution kan gennemgå og overveje sin behandlingspraksis, ligesom rapporten kan give evidensbase-rede faglige input til tilrettelæggelse af et samlet tilbud til personer med alkoholafhængighed.

Alkoholafhængige borgere er en meget heterogen gruppe. Derfor er det nødvendigt at tage udgangspunkt i den enkelte patient og vurdere, hvilken behandling den enkelte har mest gavn af. Denne vurdering forudsætter bl.a. muligheden for at gennemføre en tilstrækkelig kortlægning og diagnostik af alkoholproblemets sværhedsgrad og natur samt at det er muligt at tilbyde både farmakologiske og psykosociale behandlingstilbud. En sådan differentieret og behovsorienteret tilgang kan med fordel understøttes af udvikling af kliniske retningslinier og nationale referenceprogrammer på alkoholbehandlingsområdet.

Summary

Background

Danish people have a high consumption of alcohol compared to inhabitants in other Nordic and European countries. In 2002, Danes drank 9.5 litres of pure alcohol on average, while Norwegians drank 4.4 litres, Italians drank 7.4 litres and the British drank 9.6 litres. It is estimated that half a million Danes have an alcohol consumption that exceeds the recommended safe alcohol intake limits outlined by the Danish National Board of Health – and that 160,000 Danes are alcohol dependent.

The public funded treatment of alcohol dependence is currently managed by the Danish counties, but will become the responsibility of the individual municipalities from January 1st, 2007. Alcohol treatment in Denmark does not have a standardised structure but is implemented in different ways and within different sectors. Alcohol treatment can e.g. vary from visits to the general practitioner to outpatient treatments at alcohol outpatient facilities/private treatment facilities as well as admission to the hospital for outpatient treatment.

The field of alcohol treatment in Denmark is generally characterized by heterogeneous treatment offers, varying quantity of documentation and lack of systematic quality assurance. A recent study has shown that only very few Danish treatment facilities utilize evidence-based alcohol treatment programs.

Purpose

The purpose of this Health Technology Assessment is to describe the effect of treatment programs for persons with alcohol dependence as well as to describe organizational, patient related and financially related health aspects of the treatment. The aim of the report is to serve as a starting point for the on-going quality development of alcohol dependency treatment in Denmark.

Method

Systematic literature searches were performed in correspondence with the four aspects of the concept of HTA: technology, organization, patient and finance. The report is primarily based on secondary literature, including HTA-reports, meta-analyses and systematic literature examination including Cochrane reviews. Guidelines were also included and, where relevant, supplemented with relatively recent primary studies, especially in areas where no secondary literature exist. A substantial amount of relevant literature concerning the effect of the treatment programs themselves (the technology) was found – particularly regarding the pharmacological treatment – while no considerable amount of literature was located concerning the other three aspects: organization, patient and finance.

Results

The literature examination of the *alcohol treatment programs (the technology)* shows that there is documentation for effects of various types of treatment. There is solid documentation for the effectiveness of benzodiazepines for treatment of the abstinence syndrome regarding *acute detoxification* and *abstinence treatment*.

The report concludes that treatment using the drugs acamprosat and naltrexon is effective in the *pharmacological treatment* of alcohol dependence regarding abstinence and adherence to psychosocial

treatment. Acamprosate is particularly effective in patients that experience strong drinking urges, so-called cravings, and anxiety symptoms, while naltrexone is especially effective in patients who develop dependence early and in those that are genetically predisposed. There is no documentation that unsupervised treatment with antabuse has an effect. However, supervised antabuse treatment is significantly better than unsupervised treatment with antabuse. In general, pharmacological treatment of alcohol dependence should always be administered in combination with some type of psychosocial intervention.

In the matter of *psychosocial treatment* of alcohol dependence the report concludes that specific treatment programs targeting the abuse itself are more effective than general support and standard treatment. Treatment within a cognitive-behavioral frame of reference is an effective program among the specific psychosocial treatment programs with regards to reduction of alcohol consumption and improvement of the psychosocial output. Involvement of the family in the treatment generally increases the effectiveness as well as the likelihood that the alcohol dependent person seeks treatment.

The report also illustrates that the Community Reinforcement Approach (CRA) is effective – especially among patients with severe addiction. Motivation enhancement treatment as an independent program is moderately effective, but if this treatment is administered prior to other treatment the combined effectiveness of the treatment increases. Self-help information issued on request or upon agreement with the patient is more effective than no treatment. The 12-step program is more effective than the standard treatment but the documentation for this type of treatment is still sparse.

The literature review of the *patient-related aspects* of alcohol treatment indicated that these aspects are poorly researched. The few existing studies were carried out among patients who have already been in contact with the treatment system – and therefore very little knowledge exists of the group of alcohol dependent citizens who do not seek treatment. Other patient-related studies show that it is presumably possible to strengthen the effects of the treatment programs by matching the program to the individual patient profile, i.e. by differentiating treatment programs instead of offering uniform programs to all alcohol dependents. Finally, this part of the report shows that alcohol dependents with psychiatric disorders, also called psychiatric co-morbidity, are common. In this case it is important to be aware that untreated anxiety- and depression disorders are associated with lower compliance and effect of alcohol treatment.

The literature review of the *organizational aspects* of alcohol treatment concluded that documentation is sparse when it comes to measures that could ensure an effective organization of alcohol treatment. It is for example not possible to unambiguously document differences in effectiveness between outpatient treatments, day treatments and inpatient treatments. Likewise, it is not possible to comment on the relative effectiveness of different organizational models. At the same time, the literature emphasizes the importance of identifying which alcohol dependents achieve a greater benefit of inpatient treatment rather than outpatient treatment. The literature indicates that patients with lesser or moderate alcohol dependence profit greater from outpatient treatment than inpatient treatment, while the opposite may be true for severely alcohol-dependent persons. It also seems that presenting a wide range of treatment offers to alcohol dependents is the most effective approach.

The literature review of the *financial aspects* of alcohol treatment identified some international documentation showing that effective treatments are also cost-effective. However, due to lack of knowledge concerning, among other things, operating costs and the actual contents of the treatments it is impossible to designate which forms of treatment are cost-effective in a Danish setting. In summary, the international studies indicate that alcohol treatment is cost-effective in comparison to hospital admission due to non-treatment. The socio-economic costs of large-scale alcohol consumption in Denmark have been estimated at 10 billion Danish kroner (DKK) a year (using prices from 1996), of which 3,134 million DKK are used for health expenses, 4,794 million for loss of

production and the remaining expenses are due to crime, traffic accidents, prevention etc. In 2003, 123 million DKK were used for public alcohol treatment.

Putting the results into perspective

The main conclusion of the report is that several pharmacological and psychosocial treatment programs have positive effects on alcohol dependence. The results of this report provide the basis for the individual Danish treatment facilities to review and consider their current treatment options. In addition, the report supplies evidence-based professional input for the preparation of a combined treatment offer for persons with alcohol dependence.

Alcohol dependent citizens constitute a very heterogeneous group. It is therefore necessary to approach the individual patient and assess what treatment would benefit this person most. Such an assessment presumes e.g. that there is the possibility of carrying out a satisfactory analysis and diagnosis of the severity of the alcohol abuse and its nature as well as the possibility of suggesting both pharmacological and psychosocial treatment offers. This type of differentiated, needs oriented approach can gainfully be supported by development of clinical guidelines and national reference programs in the field of alcohol treatment.

Ordliste

- 5-HT₃** – 5-hydroxytryptamin
AA – Anonyme Alkoholikere (selvhjælpsgrupper)
Adjuvans – Supplement
Al-Anon – Anonyme pårørende til alkoholikere (selvhjælpsgrupper)
ALDH – Acetaldehyddehydrogenase
Antidot – Modgift
Antikonvulsiva – Krampeforebyggende medikamenter
ARR – Absolut risikoreduktion
ASI – Addiction Severity Index
CI – Konfidens interval
CRA – Community Reinforcement Approach (netværksforstærkende tiltag)
Delirium tremens – Drankergalskab
Eksantemer – Udslæt
FDA – Food and Drug Administration
GABA_A – γ -aminohydroxybutyrat type A
GABA_B – γ -aminohydroxybutyrat type B
GHB – Gamma-hydroxybutyrat («Fantasy»)
Heterogenitetstest – Statistisk test til at undersøge hvorvidt resultaterne af forskellige studier går forskellige veje
i.m. – Intramuskulært; injektion i musklerne
ITT – Intention to treat
Kasuistiske – Beskrivelse af et enkelt eller få tilfælde
Me-DDC – Diethyldithiomethylcarbammat
Me-DTC – Diethylthiomethylcarbammat
MET – Motivational Interviewing i kombination med struktureret feedback
MI – Motivational Interviewing
MTV – Medicinsk teknologivurdering
NIAAA – National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
NMDA – N-methyl-D-aspartat
NNH – Number needed to harm
NNT – Number needed to treat
NS – Ikke signifikant
p.o. – Peroralt, gennem munden
Parenteral – Udenfor fordøjelseskanalen, indsprøjtning
Patognomiske – Så karakteristisk for en sygdom, at den kan erkendes alene på dette
Placebo – Inaktiv behandling (anvendes ofte som kontrolgruppe i RCT)
RCT – Randomiseret kontrolleret studie
Refrakte doser – Gentagne enkeltdoser
Refraktær – Upåvirkelig
RR – Relativ risiko
RRR – Relativ risikoreduktion
SSRI – Selektiv serotonin reuptake hæmmer

1 Indledning

Formålet med denne medicinske teknologivurdering er at beskrive effekten af farmakologiske og psykosociale behandlingsindsatser til personer med alkoholafhængighed samt organisatoriske, patientrelaterede og sundhedsøkonomiske aspekter ved behandlingen.

Målgruppen for rapporten er beslutningstagere i amter og kommuner samt behandlere på offentlige og private behandlingsinstitutioner, der tilbyder behandling for alkoholafhængighed. Rapporten er et bidrag til den løbende kvalitetsudvikling af behandlingen for alkoholafhængighed i Danmark.

Baggrund

Danskere har et højt forbrug af alkohol i forhold til indbyggerne i flere andre nordiske og europæiske lande. I 2002 drak danskerne i gennemsnit 9,5 liter ren alkohol om året. Til sammenligning drak nordmændene 4,4 liter, italienerne 7,4 liter og englænderne 9,6 liter (1). Det skønnes, at 500.000 danskere har et alkoholforbrug, der overskrider Sundhedsstyrelsens genstandsgrænse på 21 genstande om ugen for mænd og 14 for kvinder (2), og at ca. 160.000 danskere er afhængige af alkohol (3). Alkohol skønnes at koste ca. 2600 danskere livet om året. Dette tal omfatter dødsfald forårsaget af direkte alkoholrelaterede diagnoser som alkoholisk leversygdom, kronisk pankreatitis, alkoholforgiftning, alkoholpsykose og delirium tremens, men omfatter ikke dødsfald som følge af tilstande, hvor alkohol indgår som årsagskomponent, eksempelvis nogle kræftformer, ulykker, vold og selvmord (1).

Omkring 19.000 danskere modtog i år 2003 et offentligt alkoholbehandlingstilbud. Størstedelen blev behandlet ambulantly, mens omkring 700 modtog et døgnbehandlingstilbud (3). Tallene tyder på, at kun en relativ lille del af de borgere, der har behov for behandling modtager et behandlingstilbud. Hvad denne diskrepans skyldes ved man ikke, men der er formentligt tale om et samspil af mange faktorer, der både omfatter forhold hos den enkelte og i familierelationerne samt forhold i sundhedsvæsenet og den sociale sektor.

Den offentlige behandling af alkoholafhængighed varetages aktuelt af amterne, men overgår fra 1. januar 2007 til at være et kommunalt ansvarsområde. Behandling for offentlige midler udføres både på offentlige og private behandlingssteder. Afrusning, abstinensbehandling og alkoholafrvænning foregår i flere regi og former: Som besøg hos den praktiserende læge, ambulantly behandling på alkoholambulatorier eller private behandlingsinstitutioner, behandling i et dagtilbud på en behandlingsinstitution eller under indlæggelse i døgnbehandling. Ved akut behov for afrusning og abstinensbehandling kan behandlingen foregå under indlæggelse på sygehusafdelinger – som regel på medicinske og psykiatriske afdelinger.

Behandlingstilbuddene i de enkelte amter er meget forskellige hvad angår (4):

- behandlingstyper, der tilbydes
- regi, som behandlingerne foregår i
- den faglige tilgang til behandlingen
- faggrupper, der varetager behandlingen
- ressourceallokeringen
- kvalitetssikring af behandlingen

En nylig undersøgelse har vist, at det er de færreste danske behandlingsinstitutioner, der dokumenterbart anvender evidensbaserede alkoholbehandlingsindsatser og arbejder efter nedskrevne evidensbaserede retningslinjer (4).

Det danske alkoholbehandlingsområde er således præget af uensartede behandlingstilbud, varierende dokumentationsgrundlag og systematisk kvalitetssikring. Ligeledes eksisterer der blandt borgerne tilsyneladende et stort behov for flere behandlingstilbud.

Afgrænsning

Rapporten er en medicinsk teknologivurdering (MTV), hvilket betyder, at rapporten beskriver og vurderer den foreliggende videnskabelige dokumentation for fire forskellige aspekter i forhold til behandling af alkoholafhængighed: Teknologi, patient, organisation og økonomi. Rapporten bygger overvejende på forskningsviden, der allerede forefindes i sekundærlitteraturen (systematiske reviews og metaanalyser).

Rapporten omhandler ikke metoder til opsporing og behandling af personer med storforbrug af alkohol, der ikke har udviklet afhængighed (*tidlig intervention*), ligesom familiebehandling rettet mod pårørende til alkoholafhængige ikke er behandlet i rapporten. Dette tema behandles i en særskilt publikation, der udkommer i efteråret 2006 fra Sundhedsstyrelsens Viden- og dokumentationsenhed.

Denne rapport har fokus på behandlingsindsatser til personer, der har skadeligt eller afhængigt alkoholforbrug eller har udviklet abstinenssymptomer. Langt den overvejende del af de gennemførte studier handler om patienter, der opfylder kriterierne for alkoholafhængighed, mens meget få har skadeligt alkoholforbrug. I bilag 1 redegøres der for de forskellige eksisterende definitioner af alkoholdiagnoser.

Rapportens tilblivelse

Rapporten er blevet til gennem et tæt samarbejde mellem Sundhedsstyrelsen, Center for Alkoholforskning ved Statens Institut for Folkesundhed og DSI Institut for Sundhedsvæsen i perioden juni 2005 til august 2006.

Center for Alkoholforskning ved Statens Institut for Folkesundhed har bidraget med kapitlerne 2, 3, 4, og 5, der er skrevet af seniorforsker, ph.d. Anette Søgaard Nielsen, ledende overlæge, dr.med. Ulrik Becker og professor, forskningsleder, ph.d., dr.med. Morten Grønbæk.

DSI Institut for Sundhedsvæsen har bidraget med kapitel 6, der er skrevet af junior projektleder Betina Højgaard, junior projektleder Anders Blædel Lassen og direktør Jes Søgaard.

Akademisk medarbejder Marlene Willemann, Sundhedsstyrelsen har sammen med forskergruppen bidraget med sammenfatning, kapitel 1 og 7. Projektgruppen i Sundhedsstyrelsen har derudover bestået af afdelingslæge, ph.d. Birgitte Gade Koefoed og specialkonsulent Niels Würglér Hansen. Sundhedsstyrelsen har desuden løbende koordineret og faciliteret arbejdet, ligesom den også har stået for arbejdet med redigering og udgivelse af rapporten.

Den samlede projektgruppe, der omfattede alle forfattere og projektgruppen i Sundhedsstyrelsen, har afholdt tre møder i perioden august 2005-marts 2006.

Rapporten har gennemgået eksternt peer review inden publiceringen.

2 Metode

Denne rapport er en MTV, som overvejende er baseret på sekundær litteratur, det vil sige metaanalyser, MTV rapporter, Cochrane reviews og systematiske reviews. Herudover er guidelines inddraget, og hvor det er relevant, er der suppleret med nyere primær studier, især på områder, hvor der ikke er foretaget metaanalyser eller systematiske reviews.

2.1 Litteratursøgning

Der er foretaget systematiske litteratursøgninger i forhold til MTV-konceptets fire aspekter.

2.1.1 Teknologi

For at identificere sekundær litteratur vedrørende effekten af farmakologisk alkoholbehandling og farmakologisk behandling i afrusning og abstinensbehandling, er der først og fremmest søgt i Medline (PubMed). Der er anvendt den søgestrategi, der er anført i bilag 2 og som er anbefalet af Centre for Reviews and Dissemination, hvis man ønsker høj sensitivitet af sin søgning. Det er vist, at søgestrategien har 100% sensitivitet for så vidt angår systematiske reviews, men lav præcision (5, 6). Blandt de 466 reviews, der blev fundet ved søgningen, blev 80 udvalgt, idet irrelevante reviews ikke er medtaget (se nedenfor). For at checke validiteten af søgestrategien, blev der anvendt alternative søgestrategier, som i alle tilfælde viste sig at være omfattet af ovenstående søgestrategi.

For så vidt angår effekten af psykosocial behandling, foregik den systematiske litteratursøgning ligeledes primært i Medline (PubMed) med samme søgestrategi som anvendt i SBU¹-rapportens systematiske litteratursøgning (7-9) vedrørende psykosocial behandling, nemlig søgeordene *alcoholism and randomized controlled trials* og *alcoholism and systematic review*.

Der er herudover foretaget supplerende søgninger i Embase og PsycINFO på følgende kontrollerede emneord: *alcoholism* (Embase og PsycINFO), *alcohol abuse* (Embase og PsycINFO) og *alcohol rehabilitation* (PsycINFO). Alcoholism og alcohol abuse er i Embase afgrænset til *disease management, rehabilitation* og *therapy*. Alcoholisme-aspektet er kombineret med følgende kontrollerede emneord: *psychosocial care* (Embase), *psychotherapy* (Embase og PsycINFO), *social psychology* (Embase og PsycINFO), *psychosocial rehabilitation* (PsycINFO) og med følgende fritekstertermer: *psychosocial, social care, social treatment(s), social therapy/therapies, psychological care, psychological treatment(s), og psychological therapy/therapies* (begge databaser). Søgningerne er afgrænset til randomiserede kliniske forsøg, meta-analyser, systematiske reviews og evidensbaseret medicin/praksis tilbage til 1995. I alt identificeredes 380 referencer.

For både farmakologisk behandling og psykosocial behandlings vedkommende er der herudover søgt efter sekundær litteratur i Cochrane database of Systematic Reviews og Database of abstracts of Reviews (DARE) med søgeordet *alcohol* i titel. Der er desuden søgt i Cochrane Methodology Register (CMR) og Health Technology Database (HTA) med søgeordet *alcohol [all fields]*. For at finde eksisterende guidelines, er der søgt i National Guideline Clearinghouse med søgeordene *substance abuse* og *alcohol*. For at finde nyere RCT, er der foretaget søgning i Cochrane RCT-database med *alcohol dependence* som søgeord (abstract), begrænset til publikationsårene 2000 til 2006. Herved blev >200 RCT identificeret, hvorfra de relevante er udvalgt. Søgningen blev afsluttet juni 2006.

Relevant sekundær og primær litteratur blev i første omgang sorteret på baggrund af abstracts i forhold til følgende eksklusionskriterier:

¹ Statens Beredning for medicinsk Utvärdering.

- studier, som ikke omhandlede farmakologisk eller psykosocial behandling
- populationer, der ikke havde alkoholafhængighed eller skadeligt forbrug af alkohol
- ikke-engelsk eller ikke-nordisk sprogede publikationer

Herefter blev yderligere studier sorteret fra på baggrund af en gennemgang af artiklerne, fx når outcome i studierne ikke var alkoholrelateret.

Som det fremgår ovenfor, er der publiceret en mængde reviews på disse områder (både psykosocial og farmakologisk behandling). Alle reviews blev gennemgået systematisk ud fra en række kvalitetskriterier som anført i bilag 3. En del er traditionelle reviews uden systematisk litteratursøgning og kvalitetsvurdering med videre af de inkluderede studier (10-17). Disse er udeladt fra gennemgangen, selv om enkelte giver en god oversigt over mulige farmakologiske interventioner (18-20). Der er inkluderet metaanalyser og reviews, der opfylder kravene til et systematisk review. En hovedreference er den omfattende metaanalyse og systematiske litteraturgennemgang foretaget af Berglund et al. (7-9).

2.1.2 Patient

Følgende databaser er søgt tilbage til 1995:

PsycINFO

Der er søgt på *alcoholism*, *alcohol abuse* og *alcohol rehabilitation* (kontrollerede emneord forekommende som major descriptor) i kombination med *therapy* (fritekst) og *treatment* (fritekst) og i kombination med *client attitudes*, *treatment barriers*, *treatment compliance*, *client participation*, *client treatment matching* (kontrollerede emneord) og *patient(s)* eller *client(s)* i samme sætning som *perspective(s)* eller *perception(s)* (fritekst).

EMBASE

Der er søgt på *alcohol abuse*, *alcoholism* og *alcohol withdrawal* (kontrollerede emneord forekommende som major descriptors) afgrænset til *disease management*, *drug therapy*, *rehabilitation* og *therapy* i kombination med *patient attitude* (kontrolleret emneord inkluderende bl.a. undertermene *patient compliance*, *patient participation*, *patient satisfaction*, *refusal to participate* og *treatment refusal*).

Medline

Der er søgt på *alcoholism* (kontrolleret emneord forekommende som major subject heading) afgrænset til *drug therapy*, *rehabilitation* og *therapy* i kombination med *attitude to health* (kontrolleret emneord inkluderende bl.a. undertermene *patient acceptance of health care*, *patient satisfaction*, *patient compliance*, *treatment refusal* og *patient participation*).

Cochrane Database of Controlled Trials (CENTRAL)

Der er søgt på *alcoholism* (kontrolleret emneord) afgrænset til *rehabilitation* og *therapy* i kombination med *attitude to health* (kontrolleret emneord inkluderende bl.a. undertermene *patient acceptance of health care*, *patient satisfaction*, *patient compliance*, *treatment refusal* og *patient participation*).

De identificerede referencer blev gennemgået i forhold til følgende in- og eksklusionskriterier:

Inklusionskriterier:

- patienter med alkoholafhængighed
- fokus på patienternes perspektiver på at søge eller være i behandling

Eksklusionskriterier:

- patienter med storforbrug
- patienters syn på at deltage i særlige forskningsprojekter
- studier, som kun fokuserer på øgning af livskvalitet som følge af behandling

2.1.3 Organisation

Følgende databaser er søgt fra 1995 og frem:

Medline: der er søgt på *alcoholism* (kontrolleret emneord) afgrænset til *therapy, drug therapy* og *rehabilitation* i kombination med *organization and administration* (kontrolleret emneord).

Embase: der er søgt på *alcohol abuse, alcoholism* og *alcohol withdrawal* (kontrollerede emneord forekommende som major descriptors) afgrænset til *disease management, drug therapy* og *rehabilitation* i kombination med *organization and management* (kontrolleret emneord).

DSI-bibliotek (DSI's egne publikationer, Amtsrådsforeningens publikationer, grå litteratur fra det danske sygehus- og sundhedsvæsen): der er søgt på *alkohol*.

Handelshøjskolens bibliotek: der er søgt på *alkoholisme* og *alkoholmisbrug*.

Bibliotek.dk (danske folke- og forskningsbiblioteker): der er søgt på *alkohol* i kombination med *organisering, organisation, koordinering, koordination* og *planlægning*.

Den identificerede litteratur blev gennemgået i forhold til følgende in- og eksklusionskriterier:

Inklusionskriterier:

- studier, der beskæftiger sig med organisering – eller aspekter af organisering – af alkoholbehandling
- studier, der beskæftiger sig med elementer i tilrettelæggelse af alkoholbehandling

Eksklusionskriterier:

- studier der fokuserer på organisering af forskningstiltag (om tilrettelæggelse af forskning)
- studier, der fokuserer på storforbrugere
- litteraturgennemgange, der oplister metoder for god alkoholbehandling
- studier, der er publiceret på tysk og spansk

Størsteparten af den identificerede litteratur på dette område bestod af de samme randomiserede undersøgelser vedr. psykosocial/farmakologisk behandling i almindelighed.

2.1.4 Økonomi

Data er indsamlet gennem en systematisk litteratursøgning og efterfølgende gennemgang af relevante hits. Søgning har været foretaget i DSI-Bib, Medline, Embase, DanBib, Bibsys, Libris, SveMed og andre relevante baser. Der har været søgt på termerne *alkohol* kombineret med *omkostninger, behandling, omkostninger* og *effektivitet*. Se bilag 4 for en mere detaljeret søgebeskrivelse.

Det indsamlede materiale er sorteret efter relevans, primært i forbindelse med belysning af ovenstående spørgsmål. Desuden er der anvendt evt. krydsreferencer fra det indsamlede materiale, og der har været søgt manuelt på hjemmesider tilhørende forskningsinstitutioner og offentlige instanser med henblik på at opfange publikationer og gråzonelitteratur med relevans til delanalysens problemstilling.

Kriterier for udvælgelse af relevante studier på basis af litteratursøgningen er som følger:

- Undersøgelser baseret på danske data inkluderes som første prioritet. Sekundært inkluderes undersøgelser fra andre skandinaviske lande, herefter fra Storbritannien og endelig undersøgelser baseret på andre 'vestlige' sundhedssystemer.
- Kun studier, hvor der er tale om behandlingsformer, der minder om de danske er inkluderet.
- Kun studier foretaget efter 1995 er medtaget. Nyere studier anses for at være mest anvendelige grundet den generelle udvikling inden for alkoholbehandlingen. Ældre studier er således ekskluderet.

- Formålet med studiet skal være at belyse *cost-of-illness*, driftsomkostninger eller omkostningseffektivitet.

Efter gennemgang af den identificerede litteratur var der 24 relevante referencer, som opfylder ovenstående inklusionskriterier. Se bilag 5 for en oversigt over den inkluderede litteratur.

Søgeresultaterne viser, at der kan være lidt vanskeligheder med afklaringen af behandlingsbegreber. Ved døgnbehandling er der tale om et intensivt forløb med ophold på et behandlingshjem (2), mens indholdet af begreberne *ambulant behandling* og *dagbehandling* fremstår mere uklart. I en beskrivelse af de offentlige tilbud på området defineres dagbehandling som en udvidelse af de ambulante tilbud og tilbydes mest til de sværeste grupper af alkoholafhængige (2). Der skelnes derfor ikke systematisk mellem ambulante tilbud og dagbehandling.

Forbehold og begrænsninger ved metoden

Som forventet har det været nødvendigt at se ud over landets grænser i forbindelse med litteratursøgning. Mange af de identificerede undersøgelser på området stammer således fra udenlandske studier. Der er en overvægt af undersøgelser baseret på data fra USA, hvilket desværre medfører en række usikkerheder omkring muligheden for at overføre resultaterne til danske forhold.

Den førnævnte svenske litteraturgennemgang ser bl.a. på omkostningseffektivitet (7-9). De har haft tilsvarende problemer med at finde nationale studier, og det bekræftes, at internationale undersøgelser fra lande med et sundheds- og socialvæsen tilsvarende det danske er yderst få. Det medfører en række usikkerheder, såfremt man ønsker at sammenholde resultaterne med nationale forhold.

Anvendelsen af udenlandske undersøgelser som reference, herunder internationale sammenligninger af behandlingsmetoder, vanskeliggøres bl.a. af en stor variation i forbrug af alkohol og drikkemønstre fra land til land. Dertil kommer, at den befolkningsmæssige fordeling af misbrug/afhængighed kan være forskellig, og at organiseringen af alkoholbehandlingen varierer. Nogle lande har således tradition for indlæggelse/døgnbehandling, mens andre i vid udstrækning anvender ambulant/dagbehandling. Der kan også være en forskellig sammensætning af offentlige og private tilbud samt vekslende brug af medicinsk behandling (fx antabus) og den vifte af støttende tilbud, der gives.

Analysen søger, hvor det er muligt, at identificere disse forskelligheder. Fremgår forskellighederne klart af det pågældende studie, vil de blive beskrevet i forbindelse med omtalen af det pågældende studie. Samtidig er en vigtig del af hensigten med litteraturgennemgangen at bidrage til en kortlægning, der kan skabe overblik over eksisterende litteratur med relevans for danske forhold. Ydermere søges det at identificere de vigtigste områder, hvor der mangler opdateret viden om omkostninger og omkostningseffektivitet i alkoholbehandlingen.

2.2 Evidensscorer

Evidens baseret på eksperimentel forskning er som udgangspunkt det mest ønskværdige, når man ønsker at afgøre, hvorvidt én behandlingsform er bedre end en anden. Effekten man ser i sådanne undersøgelser, er samtidig sjældent svarende til, hvad man vil finde i daglig, klinisk praksis. Mange randomiserede, kontrollerede undersøgelser foregår inden for rammerne af stram planlægning, hvor mange potentielle patienter er blevet ekskluderet, og hvor betingelserne på anden måde er enklere og mere ensartede end i den daglige, kliniske hverdag. Man bør derfor også være opmærksom på pragmatiske studier, hvor de behandlingsformer, der er fundet effektive i randomiserede undersøgelser også har vist sig effektive i daglig praksis, det vil sige studier, som inkluderer uselekterede patienter, der ligner den kliniske virkelighed.

TABEL 1
Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller meta-analyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohortestudier eller en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med >80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger og som også omfatter en sensitivitetanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. («Alt eller intet»)	Absolut effekt («Alt eller intet»)	«Patognomoniske» testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger og som også omfatter en sensitivitetanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control-undersøgelser.			
	3b	Case-control-undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering eller baseret økonomisk teori.

Udarbejdet efter »Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations« (May 2001) http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels

3 Effekter af behandlingsindsatser (teknologi)

3.1 Måling af effekter

Effektmål- og størrelse

Det er komplekst og vanskeligt at vurdere effekten af alkoholbehandling, og der er ingen hverken national eller international konsensus om definitioner af effektmål. Miller og kolleger fremhæver følgende aspekter, der vanskeliggør entydige svar på, hvad effekt af alkoholbehandling er (21):

- der er ikke konsensus om, hvad der definerer god effekt, eller hvor lang tid, man skal have været 'symptomfri', for at man kan definere behandling som succesfuld.
- alkoholmisbrugere er en heterogen gruppe, og der er stor variation i, hvad man definerer som alkoholproblemer.
- skønt effekten af behandling synes at stabilisere sig efter 6-12 måneder, er der store udsving på individniveau.
- det er uafklaret, hvordan man definerer 'tilbagefald', og hvor meget alkohol, personen kan drikke efter endt behandling, for at man kan tale om en behandlingsmæssig fiasko.
- behandling er ligeledes en størrelse, der ikke er præcist defineret.
- inden for samme behandlingsprogram eller ideologi er der store udsving i behandler-effektivitet.

Når det gælder psykosocial behandling, bliver denne mangel på entydige svar især tydelig og gør det vanskeligt at vurdere, hvad der undersøges og hvad effekten er. I modsætning til farmakologisk behandling gør fx behandlerfaktorer og andre faktorer, der ikke knytter sig direkte til behandlingsmetoden, det vanskeligt at vurdere effekten af selve behandlingsmetoderne.

Samtidig er compliance en parameter, der på flere måder er interessant, når det gælder vurdering af behandlingsmetodernes effekt. Alkoholbehandling er – som megen anden behandling – karakteriseret ved, at relativt mange patienter ophører for tidligt med behandling (22). Mange undersøgelser er derfor karakteriseret ved høje drop-out rater. Da fuldførelse af behandling er associeret med god effekt af behandling (23), er gennemførelse formentlig af stor betydning, når man vurderer evidens af forskellige behandlingsmetoder. Compliance er imidlertid ikke fokus for de gennemførte meta-analyser på området.

Hertil kommer, at indholdet i behandling ofte er vanskeligt at beskrive præcist. Det gælder især for de psykosociale behandlingsmetoder, hvor metoderne er vanskelige at beskrive på en sådan måde, at metoden direkte kan overføres til en anden behandlingsinstitution. Det er langt vanskeligere at beskrive disse metoder, end at dokumentere, hvad der reelt er sket i det individuelle samvær mellem patient og behandler, end det er at dokumentere administration af en farmakologisk behandling.

Eksempler på effektmål, der ofte har været anvendt i randomiserede, kontrollerede forskningsundersøgelser (RCT) er:

- mængden af indtaget alkohol, hvor ofte klienten drikker alkohol
- antallet af dage med totalt afholdenhed
- længden af perioder med totalt afholdenhed.

Kvantificerbare effektmål som varighed af total afholdenhed eller antallet af totalt afholdende dage er imidlertid ofte ikke særlig relevante for den enkelte patient og er det måske heller ikke i videnskabelige undersøgelser. Målet i den daglige kliniske praksis er opfyldelsen af det individuelle mål, der er aftalt med den enkelte patient, uanset om dette så er afholdenhed i den næste måned, reduktion af antallet af recidiver fra 10 til 2 om året, reduktion af alkoholforbruget til under genstandsgrænserne eller forbedring af det sociale funktionsniveau, således at den pågældende for eksempel opnår social kontakt med sine børn eller kommer i arbejde. Disse målsætninger er vanske-

lige at håndtere i randomiserede, klinisk kontrollerede undersøgelser, fordi de er vanskeligere at måle og analysere.

Behandlingsmetoderne undersøges også på mange forskellige måder, også selvom der er tale om kontrollerede undersøgelser. Det mest almindelige er at sammenligne én type specifik behandling med en anden type specifik behandling eller sammenligne den specifikke behandling med standardbehandling, selvom dette heller ikke er uproblematisk (se nedenfor), bl.a. fordi man kun yderst vanskeligt ved psykosocial behandling kan gennemføre såkaldte blindede studier.

For andre kroniske tilstandes vedkommende forlanger man ofte evaluering på såkaldt »hårde« end points som dødelighed og sygelighed. Dette forekommer meget sjældent inden for afhængighedsforskningen på trods af, at alkoholafhængighed har en betydelig dødelighed og sygelighed.

Den samlede vurdering af, hvorvidt man som behandler skal vælge én behandlingsmetode frem for en anden, er ikke blot et spørgsmål om effekten, men beror for de farmakologiske behandlinger på en samlet vurdering af effekt, bivirkningsprofil, administrationsmåde og patienternes accept af behandlingen. Hvad angår de psykosociale behandlinger, beror den samlede vurdering også på, hvordan man bedst muligt matcher den enkelte patients profil og behov med de eksisterende behandlingstilbud.

Der anvendes desuden mange forskellige mål for størrelsen af forskellen mellem to behandlinger (effektstørrelsen) (24). Se bilag 6, der redegør for de forskellige effektstørrelser.

Metodologiske problemer

En gennemgang af metodologiske karakteristika og kvaliteten af effektstudier af alkoholbehandling i perioden 1970-1998 har vist, at kvaliteten er steget i løbet af perioden, men der mangler fortsat meget (25). I 1998 var scoren for metodologisk kvalitet 10,6 i forhold til en maksimal opnåelig score på 28,5 (25). Et af de væsentligste problemer var manglen på styrke i studierne. Tilsvarende er fundet i det såkaldte Mesa Grande projekt (26). Kun en fjerdedel af studierne udført i 1990erne havde tilstrækkelig styrke (0,8) til at vise det, man ønskede (25).

I Mesa Grande projektet blev der foretaget review af 361 kontrollerede studier af effekten af mindst én type alkoholbehandling, og man fandt, at effekten af den samme metode varierede meget fra studie til studie (26). Metaanalyser om effekt af behandling af afhængighed er heller ikke uden problemer som fundet af Wilson i en gennemgang af 11 metaanalyser (27). Herudover viste en gennemgang af 100 studier af behandling af alkoholafhængighed, publiceret mellem 1980 og 1992, at kun 31% af studierne opfyldte forud vedtagne kvalitetskriterier (28), ligesom en tidligere gennemgang af 81 studier af abstinenssyndromet viste, at kun 29 af disse var randomiserede (29).

En af årsagerne til, at det har været vanskeligt at vurdere, sammenligne og implementere den foreliggende videnskabelige evidens på alkoholbehandlingsområdet er, at der er en række forhold, som gør det vanskeligt, selv om der er sket en betydelig udvikling, både metodologisk og teknologisk (25, 26).

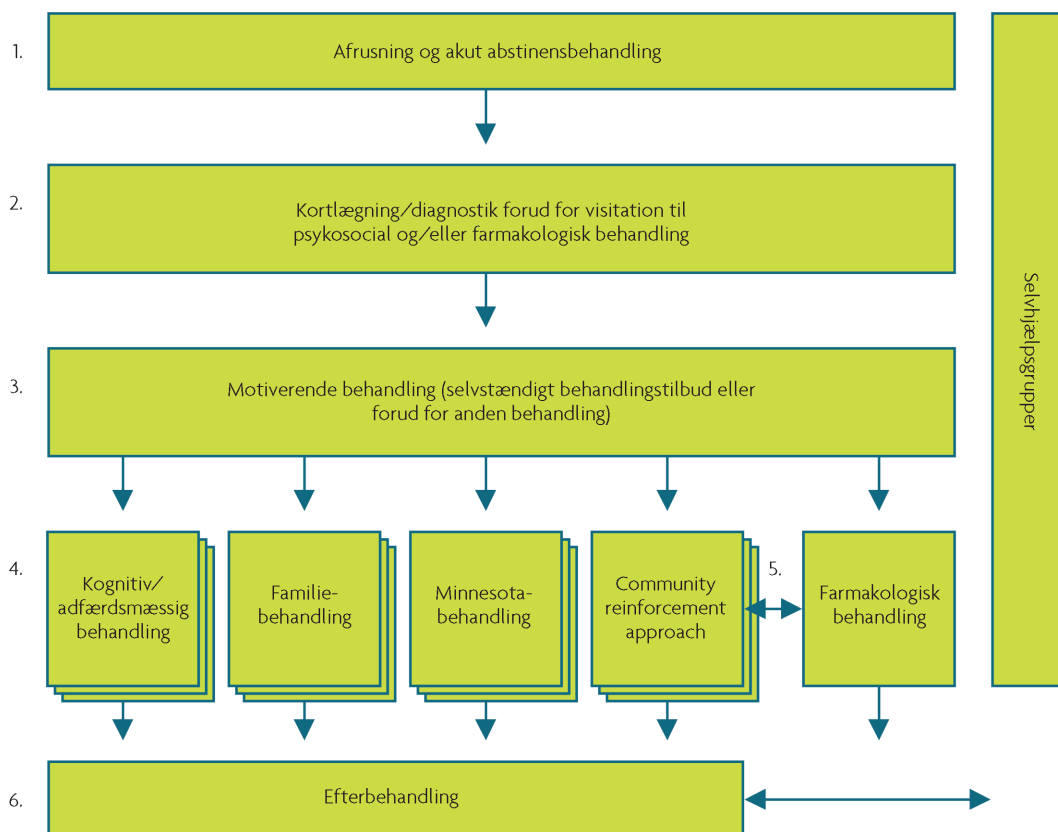
For at imødegå problemer med studier af effekten af alkoholbehandling, har Dennis et al. angivet 25 strategier til forbedring af forskningsmetoder på dette område (30), og McLellan et al. har foreslået en metode (concurring recovery monitoring) til fremtidig evaluering af effekt af alkoholbehandling (31), som kombinerer monitorering af effektmål under behandling og efter behandlingens ophør.

3.2 Opbygning af et behandlingsforløb

Behandling af alkoholproblemer kan bestå af flere behandlingselementer, som beskrevet i Figur 1:

- den akutte behandling (afrusning og abstinensbehandling)
- kortlægning og diagnostisk udredning forud for planlægning af behandlingen
- psykosocial behandling
- farmakologisk behandling
- selvhjælpsgrupper
- efterbehandling.

FIGUR 1 Oversigt over et alkoholbehandlingsforløb



Figuren illustrerer, at de forskellige behandlingselementer naturligt optræder på forskellige tidspunkter i et behandlingsforløb, om end ikke alle elementer er med i alle behandlingsforløb. Dette vil bero på en individuel vurdering. Samtidig er der på visse tidspunkter flere valgmuligheder. Det gælder for eksempel i forhold til valg af psykosocial behandlingsmetode. De fleste psykosociale behandlingsformer kan foregå som gruppebehandling eller som individuel behandling, ligesom de kan foregå under forskellige former, dvs. som enten døgn-, dag- eller ambulant behandling. I figuren er dette illustreret ved, at behandlingsmetoden optræder i flere 'lag' eller udgaver.

Deltagelse i selvhjælpsgrupper kan foregå sideløbende med behandling og/eller som en del af eventuel efterbehandling. Tilsvarende kan farmakologisk behandling iværksættes parallelt med den psykosociale behandling.

Ud over disse elementer i behandlingen er der flere forhold, der kan påvirke patientens oplevelse af behandling og det udbytte, han får:

- 1) måden, som behandlerne optræder på.
- 2) valg af behandlingsintensitet (døgn-, dag- eller ambulant behandling, samt gruppe-, familie- eller individuel behandling).
- 3) organisationsform og samarbejde med andre instanser.

I det følgende vil evidensen for de forskellige elementer i behandlingen blive gennemgået, ligesom betydningen af yderligere aspekter, der påvirker behandlingen, vil blive diskuteret.

3.3 Neurofysiologiske forhold

Mange af alkohols virkninger, og mange af årsagerne til udvikling af alkoholafhængighed, skyldes alkohols påvirkning af hjernens signalstoffer. Dette gælder også de symptomer, alkoholafhængige udvikler efter reduktion eller ophør af alkoholindtagelse (abstinenssymptomer) (32).

Alkohol stimulerer hjernens mest betydningsfulde dæmpende signalstof-system (GABA; »stesolid-systemet«) og hæmmer hjernens stimulerende system (NMDA). Disse påvirkninger forklarer alkohols søvndyssende og angstdæmpende effekt. Alkohol påvirker, ligesom andre rusmidler, også hjernens belønningssystem (dopamin), morfin-system (opioider) og serotonin-system. Virkninger af alkohol er forbigående, men ved langvarig påvirkning sker der en tilpasning af hjernens signalsystemer til denne vedvarende alkoholpåvirkning med en ubalance mellem signalstofferne til følge.

Nogen af disse påvirkninger er direkte, andre indirekte, og der er en betydelig interaktion mellem de forskellige signalsystemer, som sammenlagt spiller en stor rolle for alkohols virkninger, men også for udviklingen af afhængighed, fastholdelsen i afhængighed og for udvikling af abstinenssymptomer, når alkoholpåvirkningen reduceres eller helt ophører. Dette gælder også udviklingen af abstinenskrampe.

Det meste af den farmakologiske behandling, der anvendes i behandlingen af alkoholafhængighed og komplikationerne hertil, tilstræber at normalisere ubalancen i hjernes signalstoffer, og meget tyder på, at også psykosocial behandling påvirker neurofysiologiske mekanismer. For en mere detaljeret gennemgang af alkohols betydning for hjernens neurofysiologi, se appendiks 1.

3.4 Akut afrusning og akut abstinensbehandling

Det er vigtigt at skelne mellem *afrusning*, som er selve afgiftningen af den alkoholpåvirkede patient og *abstinensbehandling*.

Under afrusningen er det vigtigt at observere og behandle udviklingen af abstinensreaktionen og dermed abstinenssymptomer for at undgå potentielt livstruende komplikationer som delirium tremens og abstinenskrampe. Ubehandlede abstinenssymptomer medfører en øget risiko for forværring af fremtidige abstinenssymptomer og øger dermed risikoen for kramper og delirium (33-35). Typisk udvikles de første abstinenssymptomer inden for de første 6-24 timer efter sidste alkoholindtagelse og varer i de fleste tilfælde 1-3 døgn. Delirium tremens – den sværeste grad af abstinenser – udvikles typisk 3-5 døgn efter sidste alkoholindtagelse, men der kan gå helt op til en uge. Ubehandlet er delirium tremens livstruende med en dødelighed på op til 20% (36), mens sufficient behandlede tilfælde har en dødelighed på cirka 1%. Patienter med delirium tremens er i risiko for at udvikle komplikationer, og delir er den tilstand, der indebærer den største dødelighed. Herudover er der mange medicinske differentialdiagnoser, og patienterne er ofte dehydrerede og har metaboliske forstyrrelser. Den vigtigste risiko faktor for udvikling af komplikationer til abstinenssymptomer var manglende erkendelse af abstinenserne ved indlæggelse (37).

En optimal abstinensbehandling er vigtig, fordi en forværring af fremtidige abstinensreaktioner (35) formentlig vil afholde patienterne fra drikkeophør og derved forlænge tilbagefaldet og være demotiverende for drikkeophør. Det vil også sikre, at patienterne motiveres til at fastholdes i den videre alkoholbehandling og forebygge udvikling af eventuelle senere abstinenssymptomer.

Under afrusning bør patienterne observeres for udvikling af abstinenssymptomer og modtage tilstrækkelig behandling for at imødegå komplikationer. Observation og behandling af abstinenssymptomer

toer er en sundhedsfaglig opgave. De fleste patienter kan behandles ambulantly, men en del er så påvirkede, at indlæggelse er nødvendig.

Scoringsskemaer for abstinenssymptomer

Der er udviklet flere scoringsskemaer, det vil sige en systematisk registrering, gradering og monitorering af abstinenssymptomer, såvel til ambulantly brug som under indlæggelse (38-42). Disse score-skemaer er reproducerbare og valide i sammenligning med erfarne klinikers vurdering (43, 44) og har vist deres værdi i såvel specialiserede afdelinger som psykiatriske afdelinger (45-48). De har yderligere den fordel, at de kan administreres af sygeplejersker til patienter der indlægges i et hospital med somatisk co-morbiditet (49, 50). Et i international sammenhæng meget udbredt scoreskema til vurdering af abstinenssymptomer er det såkaldte CIWA-Ar (43), som er godt valideret (51). Under indlæggelse anvendes mange steder i Danmark WSA (Withdrawal Syndrome Scale for Alcohol) (52), se bilag 7.

Til ambulantly brug har Gossop et al. (41) udviklet et nemt, administrerbart scoreskema til brug for ambulantly registrering og monitorering af abstinenssymptomer, se bilag 8. Patienterne scorer sig selv 24 timer bagud, og medicinen doseres afhængigt af symptomernes sværhedsgrad og udvikling. Dette kan overvejes i stedet for et fast doseringsskema med aftrapning over 7-10 dage som mange praktiserer i dag, selvom en endelig validering af dette mangler.

Farmakologisk behandling af abstinenssyndromet

Mange former for behandling er forsøgt i behandlingen af alkoholabstinenssyndromet og delirium tremens, herunder hydro- og kuldeterapi, elektrochok, udtømmelse af spinalvæske og mere end 100 farmakologiske stoffer, for eksempel alkohol (som er effektivt – men ikke hensigtsmæssigt), insulin, morfin, kloralhydrat og digitalis (35). Kun for få af disse behandlings vedkommende er der videnskabelig evidens for effekten (11). Bilag 9 viser de stoffer, der har været anvendt de senere år, og hvor der ligger videnskabelige undersøgelser af effekten. Analysen nedenfor er begrænset til de stoffer, hvor der foreligger tilstrækkelig viden til at drage konklusioner, mens de resterende stoffer behandles i afsnittet »andre stoffer«.

Moskowitz et al. (29) gennemgik i 1983 kvaliteten af 81 RCT. Ligesom for den egentlige alkoholbehandlings vedkommende er der meget store forskelle på hvilke effektmål, der er anvendt i de enkelte undersøgelser af behandling af abstinenssyndromet. I nogle undersøgelser er der anvendt kramper som effektmål, i andre er det ændringen i forskellige abstinensscorer eller behandlerens samlede vurdering af abstinenssymptomerne, forekomst af delir, gennemførelse af afrusning, indgang i behandlingsforløb, der er effektmålet. Disse forskelle gør det vanskeligt at sammenligne resultaterne af de enkelte RCT og gør det vanskeligt at foretage metaanalyser. En del af de metaanalyser, der er anført nedenfor afspejler også, hvor heterogene interventioner som indgår i analyserne. Og dette gør metaanalyser problematiske.

Gennemgangen af behandlingsmetoder af abstinenssyndromet i denne rapport er begrænset til stoffer, der har en potentiel effekt på selve abstinenssyndromet, mens understøttende behandling i form af ernæring, væske og vitaminer ikke gennemgås systematisk med én undtagelse – B-vitaminer, fordi de hyppigt anvendes i det akutte forløb.

Patienter der indlægges til abstinensbehandling har ofte andre sygdomme, og i de studier der er foretaget, er disse patienter ofte ekskluderet, hvilket kan gøre generaliserbarheden af resultaterne problematisk. Den akutte abstinensperiode efterfølges ofte af en længerevarende periode med søvnforstyrrelser, angst, irritabilitet og depressive symptomer. Det er en periode, hvor der er stor risiko for recidiv, og der kan derfor også i denne periode være indikation for farmakologisk behandling. Dette er heller ikke behandlet i det efterfølgende.

Benzodiazepiner

Benzodiazepiner er en gruppe af stoffer med GABA_A agonistisk effekt, som har vundet stor udbredelse i behandlingen af alkohol abstinenssyndromet. Det mest anvendte benzodiazepin til behandling af abstinenssymptomer er chlordiazepoxid. Chlordiazepoxid absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra mave-tarmkanalen. Efter peroral (gennem munden) indgift af chlordiazepoxid opnås maksimal serumkoncentration efter ca. 2 timer. Chlordiazepoxid er lipofilt og passerer blod-hjernebarrieren. Chlordiazepoxid metaboliseres i leveren, blandt andet til den aktive metabolit N-desmethyldiazepam, som har en halveringstid på 2-4 døgn. Chlordiazepoxid udskilles hovedsageligt i urinen som metabolitter, og ca. 10% udskilles med fæces. Plasmahalveringstiden varierer fra 20-70 timer. Omsætningshastigheden nedsættes af cimetidin, disulfiram og østrogener. Den sederende virkning forstærkes af alkohol, hypnotica, neuroleptica, antihistaminer, clonidin og opioider.

Modsatrettede reaktioner som forvirring, ekscitation og dysfori kan forekomme (særligt hos børn og ældre). Den alvorligste bivirkning er hæmning af vejrtrækningen, men selv forgiftning med 10 gange normal døgndosis medfører sjældent alvorlige komplikationer. Herudover kan forgiftning med hæmmet vejrtrækning behandles med en specifik antidot (modgift) – flumazenil. Ved behandling af abstinenser doseres benzodiazepiner enten i hyppige doser, afhængig af effekt (symptomstyret) eller efter faste doseringsregimer, som mange anvender til ambulante abstinensbehandling.

I bilag 10 er resultaterne af de foreliggende metaanalyser og strukturerede reviews anført i summarisk form.

I en metaanalyse om behandling af abstinenser fra 1997 indgik 65 prospektive kontrollerede studier omhandlende 42 forskellige medikamenter (53). I alt 6 placebokontrollerede studier viste alle, at benzodiazepiner – 5 forskellige typer – var signifikant bedre til at reducere abstinenssymptomer, kramper og delirium end placebo. For så vidt angår krampeforebyggelse reducerede benzodiazepiner hyppigheden af kramper med 7,7 krampetilfælde per 100 behandlede patienter, svarende til en NNT på 13. Det vil sige, at der skulle behandles 13 patienter for at hindre ét krampetilfælde. I 8 studier blev effekten af forskellige benzodiazepiner sammenlignet, uden at man fandt signifikante forskelle, men der var i en separat analyse af benzodiazepiner med kort og lang halveringstid en tendens til, at benzodiazepiner med lang halveringstid var bedre end de, der havde kort halveringstid ($p=0,07$).

I en senere metaanalyse har den samme gruppe analyseret 9 studier (54), hvor behandling af delirium med neuroleptika blev sammenlignet med sedativa (beroligende midler). Der var signifikant bedre effekt af sedativa på dødelighed, men ingen forskel på forskellige benzodiazepiner og barbiturater i forhold til behandling af delirium. Der blev ikke observeret dødsfald blandt de 217 inkluderede patienter, der fik benzodiazepiner.

En række andre systematiske reviews har gennemgået den foreliggende evidens for anvendelsen af forskellige farmakologiske interventioner (55) og når alle til samme resultat – at benzodiazepiner har veldokumenteret effekt i multiple undersøgelser, og at en langtidsvirkende benzodiazepin er førstevalgspræparat til behandling af alkoholabstinenser.

I en canadisk metaanalyse fra 1999 blev 11 RCT gennemgået, hvor benzodiazepiner blev sammenlignet med placebo eller alternativ farmakologisk behandling (56). Metaanalysen mundede ud i guidelines for diagnostik og behandling af alkoholabstinenser (51). For så vidt angår de placebokontrollerede studier var det kun muligt at foretage metaanalyse af 3 studier, som anvendte CIWA-A scoren som effektmål. Odds ratio (OR) for reduktion i CIWA-A score inden for de første to døgn var 3,28 (1,30-8,28). Dette svarer med en succesrate i placebogrupperne på 0,625 til en NNT på 5, det vil sige, at der skal behandles 5 patienter med benzodiazepiner, for at én patient opnår reduktion i CIWA-A score inden for de første to døgn. I 9 RCT blev effekten af benzodiazepiner sammenlignet med anden farmakologisk behandling. Det var ikke muligt at lave metaanalyse på alle disse studier, blandt andet på grund af forskellige effektmål, men i 3 studier blev oplysningerne

om bivirkninger poollet med en OR på 0,67 (0,34-1,32), altså ingen signifikant forskel på bivirkninger ved benzodiazepiner og alternativerne, som var bromocriptin, doxepin og carbamazepin. Endelig var det muligt at lave metaanalyse på data fra 5 studier med drop-out (ophør med behandling) som effektmål. Denne analyse viste en OR på 0,68 (0,47-0,97). Dette svarer med en drop out rate i de grupper, der fik alternativ farmakologisk behandling på 0,21 til en NNT på 18. Der var ikke nogen dokumentation for fordele ved et benzodiazepin frem for et andet.

Franck (9) gennemgik i et systematisk review fra 2003 82 RCT om behandling af alkoholabstinenser samt 13 RCT om behandling af delirium tremens. Der er ikke foretaget selvstændige metaanalyser, og for så vidt angår benzodiazepiners effekt bidrager dette review ikke til yderligere viden, men bekræfter at benzodiazepiner er den bedst dokumenterede gruppe af stoffer med signifikant effekt på abstinenssymptomer, abstinenskramper og delirium tremens. Ludbrook et al. (57, 58) gennemgik sekundærlitteraturen om farmakologisk behandling af alkoholabstinenser og konkluderer, at benzodiazepiner reducerer symptomer, ligesom β -blokkere og antiepileptika, forhindrer komplikationer i form af kramper, ligesom antiepileptika og forhindrer delirium tremens. Benzodiazepiner er derfor førstevalgspræparat, og det konkluderes også, at ambulante behandling er sikker og effektiv ved milde og moderate symptomer.

Ntais et al. har lavet et meget omfattende Cochrane systematisk review (59), omfattende 57 studier, involverende et eller flere benzodiazepiner med i alt 4.275 inkluderede patienter. Metaanalysen så på flere forskellige effektmål, og problemet er også her, at forskellige studier anvender forskellige effektmål, således at resultaterne af forskellige studier ikke altid er sammenlignelige og dermed ikke kan indgå i en samlet metaanalyse. I tre placebokontrollerede studier med kun 112 randomiserede patienter var det muligt at se på behandlingssucces (frihed for abstinenssymptomer) som effektmål. Der var en tendens til, at benzodiazepiner var bedre end placebo, men metaanalysen opnåede ikke statistisk signifikans (RR 1,4 (0,87-2,27)). Desuden var test for heterogenitet signifikant (statistisk test til at undersøge hvorvidt resultaterne af forskellige undersøgelser er forskellige, det vil sige går i modsat retning af hinanden). I 3 studier med i alt 324 patienter viste metaanalysen en signifikant bedre krampeforebyggende effekt af benzodiazepinbehandling end placebo (RR 0,16 (0,04-0,69)). Heterogenitetstest var insignifikant. Dette svarer til en NNT på 14. Ingen døde i 8 studier med i alt 480 inkluderede patienter.

I 6 studier blev effekten af benzodiazepin behandling sammenlignet med effekten af anden farmakologisk behandling (GHB; abecarnil; klonidin; karbamazepin – 3 studier), og der var ikke signifikante forskelle på behandlingerne bedømt med ændring i abstinenssymptom-score som effektmål. Det var der heller ikke i en metaanalyse af 8 studier (abecarnil; klometiazol og bromocriptin – 2 studier; lattergas; benzocetamin; promazin og paraldehyd; tiaprid og klometiazol; haloperidol) med behandlingssucces som effektmål. Hvis kramper blev anvendt som effektmål, var der signifikant bedre effekt af benzodiazepiner sammenlignet med stoffer uden antikonvulsiv effekt, mens der ikke var forskel på benzodiazepiner og anden antikonvulsiv behandling. I syv studier med i alt 752 randomiserede patienter kunne udvikling af delirium tremens evalueres som effektmål. Sammenlignet med anden farmakologisk behandling var der en ikke signifikant bedre effekt af benzodiazepiner (RR 0,48 (1,14-1,61)). Forskellen beror på en bedre effekt af benzodiazepiner sammenlignet med behandlinger uden antikonvulsiv effekt, mens der ikke synes at være signifikant forskel på effekten af benzodiazepiner og andre antikonvulsiva.

Der var lidt flere bivirkninger blandt patienter, der fik benzodiazepiner sammenlignet med andre stoffer, men færre (NS) livstruende bivirkninger. Det er ikke muligt at drage konklusioner for så vidt angår effekten af forskellige benzodiazepiner, men når man sammenlignede symptomstyret dosering med fikseret dosering, så der ud til at være en lille og insignifikant fordel ved symptomstyret behandling.

Ntais et al. konkluderer, at benzodiazepiner forhindrer abstinenskramper signifikant bedre end placebo, men ikke i forhold til behandling med antikonvulsiva. Generelt havde benzodiazepiner samme

effekt som andre stoffer, der blev anvendt til abstinensbehandling, og der kunne ikke påvises forskelle på forskellige benzodiazepiner. Man peger dog samtidig på, at mange af de foreliggende studier er små, der anvendes forskellige former for evaluering af abstinenssymptomer, og analyserne må fortolkes forsigtigt.

Det har været hævdet, at benzodiazepiner ikke er hensigtsmæssige hos patienter som præsenterer sig med sværere abstinenssymptomer. I et RCT fra 1999 med 186 randomiserede patienter viste D’Onofrio et al. (60), at lorazepam reducerede risikoen for 2. krampetilfælde hos patienter, der blev indlagt efter et generaliseret krampetilfælde sammenlignet med placebo. I lorazepam gruppen udviklede 3% endnu et krampetilfælde mod 24% i placebogruppen, svarende til en NNT på 5.

Et par studier har fokuseret på måden at give benzodiazepiner på. I et RCT observerede Saitz et al. (45), at en symptomstyret dosering af benzodiazepiner var bedre end en fikseret dosis, både hvad angår den totale dosis og varighed af behandlingen. Daeppen et al. viste i et RCT, at symptomstyret behandling gav anledning til mindre medicinforbrug end i gruppen, der fik fikseret dosis, ligesom den samlede behandlingsvarighed var mindre i den symptomstyrede gruppe (61). I alt 56 patienter blev randomiseret til den symptomstyrede behandling og 61 patienter til den fikserede dosering. Der blev brugt oxazepam i begge grupper. Begge studier foregik på indlagte patienter, og i et tredje ikke-randomiseret studie var indlæggelsesvarigheden mindre i den symptomstyrede gruppe, mens der ikke var forskel på den totale dosis af chlordiazepoxid i de to grupper (62).

I Moskowitz et al.’s gennemgang af 81 RCT vedrørende behandling af abstinenssyndromet konkluderes det, at benzodiazepinbehandling er den eneste behandling, hvor der kan klart påvises signifikant effekt over for placebo – en konklusion man allerede kunne have draget i 1967 (29). Det konkluderes også, at fremtidige studier af behandlingseffekt hos patienter med alkoholabstinenssymptomer ikke bør inkludere en placebogruppe, men bør sammenlignes med effekten af benzodiazepiner, som er førstevalgspræparat.

Et af problemerne med anvendelse af benzodiazepiner er deres afhængighedsskabende potentiale. Dette påvirker også valget af benzodiazepin, idet der er forskelle på benzodiazepiners afhængighedsskabende potentiale (63, 64). I et nyligt studie er det vist, at triazolam (benzodiazepin) var mindre afhængighedsskabende end butabarbital (barbiturat) (65). En af de faktorer, der bestemmer et stofs afhængighedsskabende potentiale er den hastighed, hvormed effekten sætter ind. Dette er bestemt af absorptionshastigheden og fordelingen over blodhjernebarrieren (66). Alle benzodiazepiner er lipofile og går generelt hurtigt over blodhjernebarrieren. Der er imidlertid forskelle i stoffernes absorption, hvor det er vist, at chlordiazepoxids effekt sætter langsommere ind end diazepam og lorazepam (67).

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Sammenlignet med placebo har benzodiazepiner effekt på <ul style="list-style-type: none"> ■ Abstinenssymptomer ■ Krammer ■ Delir 	1a
Et langtidsvirkende benzodiazepin er mest effektiv	1b
Under indlæggelse er symptomstyret behandling bedre end fikseret dosering	1b
Andre konklusioner	
Benzodiazepiner er særdeles velundersøgt	
Benzodiazepiner er førstevalgspræparat til behandling af abstinenssyndromet	

Barbiturater

Barbiturater er GABA_A agonister, som doseres i refrakte doser. Phenobarbital (Fenemal®) er det eneste markedsførte barbiturat i Danmark og anvendes fortsat til abstinensbehandling i betydelig udstrækning se bilag 11.

Phenobarbital absorberes næsten fuldstændigt fra mave-tarmkanalen og passerer blod-hjernebarrieren og placenta. Phenobarbital omsættes i leveren til inaktive metabolitter. Plasmahalveringstiden er 1,5-5 døgn. Maksimal plasmakoncentration indtræder efter 8-18 timer. Ca. 30% elimineres uomdannet gennem nyrerne, og udskillelsen gennem nyrerne øges ved alkalisering af urinen, hvilket udnyttes i behandlingen af forgiftninger. Virkningen indtræder efter ca. 1 time.

Phenobarbital inducerer metaboliseringen og nedsætter serumkoncentrationen af tricykliske antidepressiva, perorale antikoagulantia, carbamazepin, clonazepam, phenytoin og en række andre lægemidler. Bivirkningerne er eksantemer, leverpåvirkning, ligesom Dupuytren's kontraktur, osteomalaci og megaloblastær anæmi kan ses. Den alvorligste bivirkning er respirationshæmning. Forgiftningssymptomer indtræder hos voksne ved doser mellem 3 og 7 g, altså ved doser, som ligger tæt på de doser, der anvendes til abstinensbehandling (det såkaldte terapeutiske vindue er lille). Ved forgiftninger er behandlingen kompliceret, og der findes ikke nogen specifik antidot. Barbiturater er derfor uegnede til ambulant behandling af abstinenssyndromet.

Der foreligger ikke separate metaanalyser af effekten af barbiturater i behandling af abstinenser, men barbiturater indgår i den nyligt publicerede Cochrane metaanalyse af effekten antikonvulsiva (krampeforebyggende medicin), der er anført nedenfor (68). Der foreligger en del ukontrollerede studier af effekten af phenobarbital (53). Der findes endvidere to randomiserede studier, hvor andre barbiturater end phenobarbital er brugt, og to RCT, hvor phenobarbital er sammenlignet med henholdsvis carbamazepin og valproat, uden at man fandt signifikante forskelle på behandlingsgrupperne (9).

I et systematisk review af Mayo-Smith et al. (54) kunne der ikke påvises nogen forskelle på effekten af forskellige sedativa på dødeligheden af delirium tremens. Dette gælder også to studier, hvori der indgik behandling med barbiturater. Studierne er imidlertid små og få. I nogle studier er der anvendt parenteral administration af sedativa (for eksempel givet som injektion), som kan være praktisk for at opnå hurtig effekt, men nogen solid evidens herfor foreligger ikke.

I et dansk RCT blev effekten af barbiturat sammenlignet med diazepam på patienter med udviklet delirium tremens, og man fandt her signifikant bedre effekt af barbiturat (69). Imidlertid blev medikamenterne administreret forskelligt, og patienter i begge grupper havde målelige koncentrationer af benzodiazepiner. Selvom der ikke er nogen evidens i RCT har case studier vist, at nogen meget agiterede patienter er refraktære over for behandling med selv store doser af benzodiazepiner, og at disse efterfølgende har reageret på behandling med barbiturat (70) eller propofol (71).

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Barbiturater kan være indiceret hos patienter, hvor behandling med benzodiazepiner ikke er virksom	4
Andre konklusioner	
Der er kun få RCT, der undersøger effekten af barbiturater	
Der er ingen dokumentation for, at barbiturater er bedre end benzodiazepiner	
Barbiturater har dårligere bivirkningsprofil end benzodiazepiner	
Barbiturater er uhensigtsmæssige til ambulant brug	
Manglende viden	
Mangel på store velgennemførte studier	

Andre antikonvulsiva

Antikonvulsiva virker primært som GABA_A agonister, og på grund af manglende afhængighedsskabende potentiale er det en potentielt attraktiv gruppe af stoffer til behandling af alkoholabstinenser.

Polycarpou et al. (68) har i 2005 gennemført et meget omfattende Cochrane systematisk review og metaanalyse af effekten af antikonvulsiva (inklusive barbiturater) på patienter med alkohol abstinenssymptomer. Der blev gennemført en meget stringent udvælgelse af studier, inklusive kvalitetsvurdering af de enkelte studier. Man fandt i alt 138 studier, hvoraf 91 blev ekskluderet. Tilbage var

47 studier (bilag 10) med i alt 3.610 inkluderede patienter. Hovedproblemet i dettes systematiske review er, som det er også nævnt ovenfor for andre områder, at der i forskellige studier er anvendt forskellige effektmål. Derfor er der for hvert effektmål kun et begrænset antal studier og inkluderede patienter til rådighed for den statistiske analyse. Herudover synes klassifikationen af farmakologiske behandlinger problematisk, idet der blandt antikonvulsiva er inkluderet for eksempel clometiazol, tiaprid, og paraldehyd.

Effekten af forskellige antikonvulsiva på sværhedsgraden af abstinenssymptomer ved seneste follow-up blev sammenlignet med placebo i 4 studier med 218 inkluderede patienter. I metaanalysen var der en tendens til, at antikonvulsiva var bedre end placebo med en RR på 1,32 (0,92-1,91), men forskellen på effekten var ikke statistisk signifikant, ligesom der var betydelig heterogenitet mellem studierne. Noget tilsvarende gjorde sig gældende ved analyse af forekomsten af abstinenskramper. I denne analyse indgik 8 studier med 833 inkluderede patienter, og metaanalysen viste en RR på 0,57 (0,27-1,19), altså en insignifikant tendens til en krampeforebyggende effekt af antikonvulsiva i forhold til placebo. Igen var der heterogenitet mellem studierne. Også bivirkningsfrekvensen var større blandt de, der fik antikonvulsiva, men forskellen var ikke signifikant.

Sammenlignet med anden farmakologisk abstinensbehandling var der ikke signifikante forskelle mellem effekten af antikonvulsiva og alternative behandlinger, uanset hvilket effektmål man undersøgte (CIWA-score, kramper, delir, bivirkninger). Endnu mere vanskeligt blev det, når man kiggede på studier, der sammenlignede to forskellige antikonvulsiva. Typisk var der kun et eller to studier til rådighed, og uanset effektmål blev der ikke påvist signifikante forskelle. Tilsvarende gjorde sig gældende for effekten af antikonvulsiva anvendt som supplement til anden farmakologisk abstinensbehandling.

Forfatterne konkluderer, at der ikke kan drages konklusioner om effekten af antikonvulsiva til behandling af abstinenssymptomer. Carbamazepin er blevet anvendt i en vis udstrækning til behandling af alkoholabstinenser, og RCT har vist, at carbamazepin er bedre end placebo og tilsyneladende ligeværdigt med barbiturater og benzodiazepiner (56). Dokumentationen for, at carbamazepin kan forhindre udvikling af abstinenskramper og delirium er mindre (53).

Berglund et al.'s gennemgang af individuelle RCT bekræfter, at carbamazepin er bedre end placebo til at reducere abstinenssymptomer, men ikke bedre end benzodiazepiner, barbiturater, chlometiazol og en række andre stoffer, ligesom der ikke er tilstrækkelig viden om effekten med abstinenskramper og delirium tremens som effektmål.

Fire studier viser ingen effekt af phenytoin sammenlignet med placebo for så vidt angår udvikling af abstinenskramper, mens phenytoin givet som adjuvans til chlordiazepoxid reducerede krampeforekomsten signifikant i et enkelt studie (9).

Valproat er et andet antikonvulsivt stof som i et par nylige, mindre placebokontrollerede RCT synes at være effektivt til behandling af alkoholabstinenser med reduktion af symptomscore som effektmål (72, 73). Der foreligger derimod ikke dokumentation for krampeforebyggende effekt eller forebyggende effekt på delirium tremens, ligesom valproat har en del bivirkninger, især gastrointestinale.

Topiramate er et antikonvulsivt stof. Topiramate er en GABA_A agonist og har herudover en hæmmende effekt på det excitatoriske system i hjernen, som er anderledes end NMDA-systemet. Den neurofysiologiske funktion er kompleks (74, 75). Hypotetisk er topiramate et interessant stof, ikke alene til behandling af abstinenssymptomer, men også til behandling af selve alkoholafhængigheden. For så vidt angår anvendelsen til behandling af abstinenssymptomer foreligger der endnu kun dyreeksperimentelle studier og åbne human studier, som er lovende (74).

Gabapentin har en række potentielle fordele frem for mange andre medikamenter, der anvendes i behandling af abstinenser. Gabapentin har få bivirkninger, inducerer ikke den hepatiske metabolis-

me, udskilles i nyrerne og har ikke noget afhængighedsskabende potentiale, ligesom der ikke synes at være interaktion mellem gabapentin og alkohol. Bortset fra kasuistiske meddelelser om gavnlig effekt af gabapentin til behandling af abstinenssymptomer (76-79), er der kun publiceret et lille RCT, hvor gabapentin er undersøgt som adjuverende behandling til klometiazolbehandling (80). Der var ikke nogen signifikant forskel på de, der fik gabapentin og de, der ikke fik det. Herudover findes ingen kontrolleret evidens for effekt af gabapentin.

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Ingen signifikant effekt af antikonvulsiva på abstinenssymptomer sammenlignet med placebo	1a
Ingen signifikant effekt af antikonvulsiva på forekomst af abstinenskrampe sammenlignet med placebo	1a
Ikke signifikant bedre effekt af antikonvulsiva på abstinenssymptomer sammenlignet med anden behandling	1b
Phenytoin har ikke effekt på abstinenssymptomer, men måske på forekomst af abstinenskrampe som supplement til benzodiazepin	1b
Andre konklusioner	
Kun få eksisterende studier og stor heterogenitet mellem studier	
Gabapentin er potentielt interessant, men effekten er ikke undersøgt tilstrækkeligt	
Manglende viden	
Flere store velgennemførte studier af effekten af farmakologisk behandling på abstinenssyndromet er ønskelige	
Studier med veldefinerede effektmål (ændring i abstinens-score, forekomst af krampe og delir, dødelighed og sygelighed) er ønskelige	

Andre præparater til abstinensbehandling

Chlometiazol anvendes kun sjældent i Danmark, men er udbredt i Sverige (81). Clomethiazol er bedre end placebo til at reducere abstinenssymptomer (9, 54), men i de få randomiserede studier, hvor clomethiazol sammenlignes med benzodiazepiner, var der ikke signifikante forskelle. Dokumentation for effekt af clomethiazol er dog langt mindre end for benzodiazepiner.

Blandt neuroleptika er det promazin og klorpromazin, der er undersøgt, og selv om disse stoffer har effekt på nogen abstinenssymptomer, viste en metaanalyse af 4 studier, at der var signifikant dårligere effekt af disse fentiaziner sammenlignet med benzodiazepiner med abstinenskrampe og delirium som effektmål (bilag 10). Som nævnt ovenfor har Mayo-Smith et al. (54) nyligt foretaget et systematisk review af effekten af farmakologisk behandling på delirium tremens. For de fleste stoffers vedkommende var det ikke muligt at foretage metaanalyser, fordi der var for få studier/inkluderede patienter, men for neuroleptikas vedkommende viste en metaanalyse af 5 studier, hvor effekten af neuroleptika blev sammenlignet med effekten af sedativa inklusive benzodiazepiner, at sedativa reducerede dødeligheden af delir signifikant med en RR på 6,6 (95% CI 1,2-34,7) eller en NNT på 17. Det vil sige, at sedativ behandling af 17 patienter med delir forhindrer 1 dødsfald. Neuroleptika, især haloperidol, har fået en ikke ubetydelig udbredelse til sedering af meget motorisk urolige patienter, men bør i sådanne tilfælde anvendes sammen med anden abstinensbehandling.

I et nyligt multicenter RCT blev effekten af et fentiazinpræparat (cyamemazin) sammenlignet med diazepam på 89 patienter, uden at man signifikante forskelle i effekten, vurderet på reduktion af abstinenssymptomer (82).

Serum koncentrationen af magnesium er lav hos alkoholafhængige i nogen undersøgelser. I et RCT fandt man ikke nogen gavnlig effekt af magnesium som adjuvans til benzodiazepinbehandling (83).

Som et kuriosum har alkohol også været anvendt til behandling af abstinenssymptomer, men er selvfølgelig af mange årsager ikke hensigtsmæssigt.

β -blokkere har effekt på især de autonome symptomer, der er en del af abstinenssyndromet, men der ikke er dokumentation for effekt på abstinenskrampe (54, 56). Herudover har ét studie vist en øget forekomst af delirium (84). Ved at give β -blokkere risikerer man at maskere mere alvorlige abstinenssymptomer og umuliggøre anvendelse af de ovenfor nævnte scoreskemaer.

Clonidin, en α -adrenerg agonist, synes også at have effekt på abstinenssymptomer, mens der ikke er dokumentation for forebyggende effekt på delir eller abstinenskrampe (9).

Det illegale stof Gamma-hydroxybutyrat (GHB, »Fantasy«) (85) er også forsøgt anvendt til behandling af alkoholabstinenssymptomer. I et RCT med inklusion af 98 patienter blev effekten af clometiazol sammenlignet med to doser af GHB (86). Der var ingen signifikant forskel på de 3 behandlinger, for så vidt angår effekten på abstinenssymptomer. I et andet enkeltblindet RCT blev effekten af GHB sammenlignet med diazepam på 60 patienter med abstinenssymptomer (87). Resultaterne viste, at effekten af de to behandlinger var ligeværdig. Williams (55) fandt ikke tilstrækkelig dokumentation for effekten af GHB til at rekommandere stoffet. Denne konklusion er stadig valid, for det første fordi der er ligeså effektive alternativer, og for det andet fordi GHB's afhængighedsskabende potentiale er et betydeligt problem (85).

Tiaprid – en Dopamin D2 antagonist, som ikke er markedsført i Danmark – synes effektiv og uden bivirkninger givet sammen med karbamazepin til behandling af abstinenssymptomer (88), også hos patienter, der stadig er alkoholpåvirkede (89). Præparatet er dog ikke markedsført i Danmark.

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Clometiazol er signifikant bedre end placebo	1b
Andre konklusioner	
Dokumentationen for effekt af clometiazol er betydelig mindre end for benzodiazepiner	
Ingen dokumentation for effekt af øvrige stoffer	

Tiamin og andre vitaminer

Tiaminmangel er observeret hos 30-80% af alkoholafhængige (51) og er forårsaget af nedsat indtagelse, nedsat absorption fra tarmkanalen og nedsat udnyttelse af tiamin i cellerne (90). Ved tiaminmangel er der risiko for udvikling af det såkaldte Wernicke-Korsakoffs syndrom, som er forårsaget af blødning og nekrose (vævsdød) i hjernen og lillehjernen, og det er denne lokalisation, der betinger symptomerne. Carl Wernicke beskrev i 1881 konfusion, horisontal nystagmus (øjemuskel-lammelse – hyppigst abducens-parese (sideblik)) samt ataksi (forstyrret muskelkoordination) hos 3 patienter, hvoraf de to havde alkoholafhængighed – en triade, der i dag kaldes Wernicke encefalopati. I 1887 beskrev Sergei Korsakoff hukommelsestab og konfabulering (beretninger uden hold i virkeligheden), som tidligere blev kaldt Korsakoffs psykose og i dag kaldes amnestisk syndrom. I sværere tilfælde er der bevidsthedspåvirkning, og i lettere tilfælde er symptomerne mere diskrete og kan være vanskelige at diagnosticere. Hvis behandlingen iværksættes hurtigt, svinder konfusionen og øjesymptomerne ofte, men prognosen for ataksien og de kognitive forstyrrelser er dårligere. Ubehandlet er dødeligheden høj – op til 20% ligesom mange får kroniske neuropsykiatriske symptomer (91). Op til 12-14% af alkoholafhængige har udviklet tegn på Wernicke-Korsakoffs syndrom i obduktionsmaterialer, og det er også vist, at der er en sammenhæng mellem mængden af udskrevet tiamin og forekomsten af Korsakoffs psykose (92).

Day et al. (93) foretog et systematisk Cochrane review af evidensen for effekt af tiaminbehandling af Wernicke-Korsakoffs syndrom. Der blev fundet to RCT, hvoraf det ene var meget lille med kun 8 inkluderede patienter. Det andet studie (94) inkluderede 169 patienter, hvoraf 107 blev randomiseret til én af 5 forskellige doser tiamin (fra 5 mg til 200 mg), administreret intramuskulært én gang dagligt. Man fandt en signifikant forskel på den højeste og laveste dosis for så vidt angår effekt på hukommelse, mens der ikke var signifikante forskelle på andre effektmål som konfusion eller død. På baggrund af litteraturgennemgangen konkluderer Day et al. (93), at brugen af tiamin hviler på ukontrolleret evidens i case serier (95, 96). I sådanne undersøgelser er det dokumenteret, at mange af symptomerne bedres hos patienter med Wernicke-Korsakoffs syndrom efter behandling med tiamin, men på baggrund af denne type ukontrollerede undersøgelser er det vanskeligt eller umuligt at afgøre, hvorvidt bedringen skyldes behandlingen eller faktorer som afholdenheden per se eller bedring af ernæringstilstanden. Der er heller ikke tilstrækkeligt kontrolleret evidens til at konkludere noget sikkert om dosis, frekvens og varighed af behandlingen.

Behandlingen med tiamin og for den sags skyld andre vitaminer hviler ikke på evidens fra klinisk kontrollerede undersøgelser, men overvejende på case serier og basal fysiologisk forskning, som associerer hjerneskade og tiaminmangel. Royal College of Physicians har tidligere gennemgået litteraturen (91) og anbefaler på baggrund af ukontrollerede studier og klinisk empirisk praksis, at alle patienter med manifest Wernicke-Korsakoffs syndrom eller patienter med stor risiko for at udvikle syndromet (i praksis alle patienter, der behøver indlæggelse til afrusning eller abstinensbehandling) bør have tiamin parenteralt, givet før der administreres glukoseholdige infusionsvæsker, fordi tiamin indgår som en co-faktor i omsætningen af glukose. Såfremt det ikke gives, risikerer man en forværring af den cerebrale tilstand. Behandlingen bør fortsætte parenteralt 3-5 dage (91). Hos patienter uden encefalopati (sygelig hjernepåvirkning) synes peroral behandling at være lige så godt som parenteral behandling (97).

Der er ingen evidens baseret på RCT for effekt af andre B-vitaminer eller andre vitaminer, hverken ved abstinensbehandling eller som led i selve alkoholbehandlingen. Sådanne studier vil næppe heller blive gennemført, idet der er tale om en billig og vidtgående atoksisk behandling. Samtidig ved man fra flere undersøgelser, at alkoholafhængige mangler vitaminer (98, 99), men hvor stor klinisk betydning et vitamintilskud har er uvist.

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Tiaminbehandling har fortsat en plads i behandlingen	4
Anden vitaminbehandling har ligeledes en plads	5
Andre konklusioner	
Vitaminbehandling er vidtgående atoksisk	
Manglende viden	
Den kliniske betydning af vitaminbehandling bør undersøges	
Meget få studier vedrørende effekt af vitamin substitution	

Guidelines for behandling af abstinenssyndromet

Der er internationalt publiceret flere guidelines om behandling af alkoholabstinenssyndromet, der baserer sig på den ovenfor beskrevne forskningsbaserede viden.

Den canadiske guideline (51) lægger vægt på, at benzodiazepiner er effektive både til behandling af symptomer og til at forhindre udvikling af komplikationer. Herudover peger man på vigtigheden af at starte behandlingen tidligt med tilstrækkeligt store doser og plæderer for anvendelse af en struktureret rammeordination, inkluderende sygeplejerskestyret observation og monitorering med scoreskema og symptomstyret dosering af benzodiazepiner. I 2003 udgav Stockholms Läns Landsting en guideline vedrørende et regionalt vårdprogram for alkoholproblemer, som baserer sig på en lang række af den evidens, der er gennemgået ovenfor (81). Man konkluderer, at clomethiazol anvendes meget i Sverige, men evidensen er betydeligt mindre end for anvendelsen af benzodiazepiner, ligesom der ikke er evidens for den udbredte anvendelse af kombinationsbehandling mellem et benzodiazepin og antikonvulsiva. Tilsvarende har American Psychiatric Association udarbejdet en guideline om behandling af delirium (100), hvor det rekommanderes at give benzodiazepiner som monoterapi til patienter med alkoholbetinget delirium. I den australske guideline rekommanderes benzodiazepin som guldstandard til behandling af abstinenssymptomer, til patienter med abstinenskramper og til patienter med delirium tremens (101). Såfremt patienterne fortsat er hallucinerende, rekommanderes halloperidol. Til patienter i risiko for at udvikle Wernicke-Korsakoffs syndrom, det vil sige alle patienter med abstinenssymptomer, rekommanderes 100 mg tiamin i.m. før der gives glukose, som gentages dagligt i 3 dage. Herudover lægger guidelinen vægt på systematisk monitorering og rekommanderer indlæggelse til abstinensbehandling af patienter med svære abstinenssymptomer, kramper, tidligere kramper i anamnesen, delirium tremens, psykiatrisk eller somatisk co-morbiditet, eller ringe socialt netværk uden mulighed for supervision hjemme. Herudover rekommanderes en multivitamin-tablet dagligt nogle få dage. Den skotske guidelines rekommandationer ligner ovenstående (102). Dette gælder også rekommandationen af benzodiazepiner som førstevalgspræparat til behandling af abstinenssymptomer. På grund af chlordiazepoxids gradvist

indsættende effekt rekommanderes dette stof, som også har mindre misbrugspotentiale. Antikonvulsiva bør ikke anvendes som monoterapi. Endelig har British Association for Psychopharmacology udarbejdet en guideline (103) for farmakologisk behandling af alkohol- og stofmisbrug og anbefaler benzodiazepiner som førstevalgspræparat til behandling af både ukomplicerede abstinenser og delirium tremens. Abstinensbehandling kan gennemføres ambulant i mange tilfælde ved dagligt fremmøde hos en sygeplejerske for at vurdere symptomerne. Indlæggelse anbefales til patienter, der tidligere har haft kramper eller delir, patienter med komplicerende somatiske eller psykiatiske lidelser eller patienter, der bor alene med ringe netværk. Til raske patienter med ukomplicerede alkoholproblemer anbefales 300 mg tiamin dagligt som tabletter i 1 måned. Hvis der er risiko for udvikling af Wernicke-Korsakoffs syndrom skal tiamin gives intramuskulært eller intravenøst.

Sammenfatning

Overordnede konklusioner om akut afrusning og abstinensbehandling

Benzodiazepiner er effektive til at behandle abstinenssymptomer og forhindre abstinenskramper og delirium

Der er en tendens til, at benzodiazepiner med lang halveringstid er bedre end stoffer med kort halveringstid

Der bør vælges benzodiazepiner med lavt afhængighedsskabende potentiale (et benzodiazepin med langsomt indsættende effekt)

Benzodiazepiner er at foretrække frem for barbiturater alene på baggrund af bedre risikoprofil

Benzodiazepiner er førstevalgspræparat til behandling af delirium tremens

Under indlæggelse er symptomstyret behandling bedre end fikseret dosering.

Hos meget agiterede patienter, hvor benzodiazepiner ikke medfører tilstrækkelig effekt kan barbiturater, propofol eller neuroleptika overvejes

Barbiturater er uegnede til ambulant behandling.

Behandling med tiamin hviler fortsat på basal forskning og case serier på grund af mangel på RCT

Ingen evidens for effekt af anden vitaminbehandling baseret på RCT

Hurtig og tilstrækkelig behandling af abstinenssymptomer mindsker sværhedsgraden af efterfølgende abstinensperioder

Der er ikke tvivl om vigtigheden af abstinensbehandling. Ubehandlede abstinenser bør ikke forekomme. De fleste patienter kan behandles ambulant under tæt monitorering i et ambulatorium, men en mindre del af patienterne har så svære symptomer, at behandling under indlæggelse med sundhedsfaglig observation er nødvendig (se kapitel 5 om organisation).

Barbiturater og benzodiazepiner har formentlig en ligeværdig effekt i relation til behandling af selve symptomerne, men benzodiazepiner har så mange fordele, især i form af færre bivirkninger og risici ved overdosering, samt at der findes en specifik antidot. Benzodiazepiner bør være førstevalgspræparat til behandling af abstinenssymptomer, og dette gælder især til ambulant behandling.

Herudover er effekten af benzodiazepiner betydeligt bedre undersøgt end effekten af barbiturater. Der er ikke dokumenterbare forskelle på effekten af de enkelte benzodiazepiner, men det er hensigtsmæssigt at vælge et benzodiazepin med så lille misbrugspotentiale som muligt.

Barbiturater indebærer en risiko for respirationsdepression, især når behandlingen kombineres med alkohol, og generelt har barbiturater ringere bivirkningsprofil i forhold til benzodiazepiner, ligesom der ikke findes en antidot til forgiftningstilfælde. Barbiturater er uhensigtsmæssige til især ambulant behandling.

Der er ikke tilstrækkelig dokumentation for effekt af andre antikonvulsiva til behandling af alkohol abstinenssyndromet. Dette gælder både effekt på symptomer, kramper og delir. Clometiazol er virksomt over for abstinenssymptomer, men er meget dårligere undersøgt end barbiturater.

Der er kun sparsom viden om effekten af vitaminbehandling. På baggrund af case serier og ukontrollerede observationelle studier bør man dog fortsat fastholde den nuværende udbredte administration af B-vitaminer og især tiamin, som bør gives parenteralt i store doser til patienter, hvor indlæggelse er nødvendig til afrusning og abstinensbehandling.

3.5 Kortlægning og diagnostik forud for behandlingsstart

Når patienten er sufficient behandlet for sine abstinenssymptomer (afruset), kan planlægningen af egentlig behandling, rettet mod selve drikkeriet, påbegyndes. Der eksisterer ikke systematiske analyser, der kan dokumentere, hvorvidt systematisk og struktureret kortlægning af alkoholmisbrugerens forud for behandlingsstart er hensigtsmæssig. Her er således tale om et område, hvor vurderingen må basere sig på sund fornuft og meningsfuldhed fra et klinisk synspunkt. Det følgende er baseret på anbefalinger fra nationale guidelines, ekspertvurderinger og udredninger.

Kortlægningen forud for behandlingsstart har to funktioner, nemlig at skabe overblik over behandlingsopgaven og etablering af en samarbejdsrelation mellem behandler og alkoholmisbruger med henblik på det eventuelle videre forløb (101).

Den første funktion er at få information om de specifikke problemer, alkoholmisbrugerens har. Alkoholmisbrug påvirker mange områder af personens liv. Alkoholmisbrugerens har derfor ofte ikke blot direkte alkoholrelaterede problemer, men også problemer med sit fysiske og/eller psykiske helbred, sociale problemer, problemer i forhold til arbejdslivet og i forhold til familien. Fordi alkoholmisbrug øger sandsynligheden for problemer på mange andre områder, bør kortlægningen være grundig og systematisk.

Kortlægningens anden funktion er at skabe kontakt og enighed om udgangspunktet mellem alkoholmisbrugerens og behandlerens. Gennem kortlægningen sikres det, at behandleren ikke haster til at drage konklusioner på et for usikkert grundlag, og kortlægningen skaber samtidig kontakt mellem behandler og alkoholmisbruger. Kortlægningen vidner om behandlerens ønske om at sætte sig tilpas grundigt ind i alkoholmisbrugerens situation. Det giver alkoholmisbrugerens mulighed for at fortælle sin historie og fremføre de aspekter, som alkoholmisbrugerens ønsker, at behandleren tager med i sin vurdering. Kortlægningen kommer med andre ord til at skabe en fælles og grundlæggende platform for behandlingsplanlægningen.

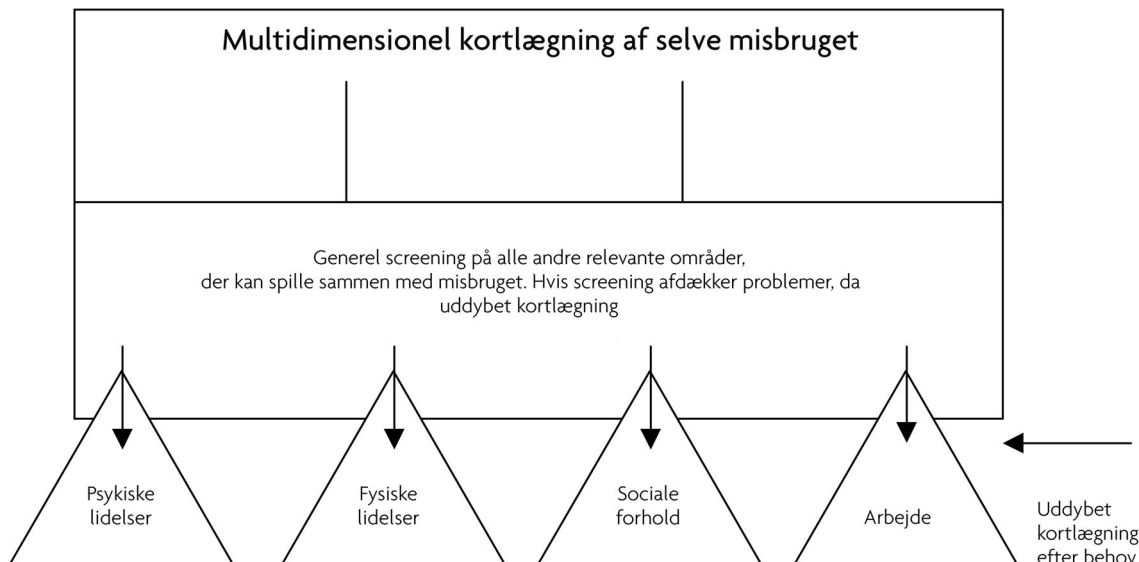
Institute of Medicine anbefaler, at kortlægningen derfor foretages, før behandlingen tilrettelægges (104), og kortlægningen bør gennemføres på en ikke-truende og ikke-fordømmende måde (105). Det er vigtigt, at alkoholmisbrugerens får mulighed til at fortælle om sin egen opfattelse af misbrug og sine egne forventninger til behandling, herunder ambivalente følelser i forhold til ændring af alkoholforbruget.

Det anbefales videre, at kortlægningen bør omfatte en grundig informationsindsamling om selve misbruget, herunder omfanget af drikkeriet, graden af afhængighed, de fysiske, psykiske og sociale påvirkninger og skader af alkoholbruget (104). Kortlægningen bør samtidig skabe et billede af alkoholmisbrugerens selv, herunder screene for eventuelle andre problemstillinger, som personen har og som ikke vil fortone sig umiddelbart, selvom alkoholmisbruget forsvinder (104).

Kortlægning i forbindelse med behandlingsstart kan bygge på to basale principper, nemlig at den er sekventiel og multidimensionel eller multiaxial.

Sekventiel betyder, at kortlægningen baseres på screeninger. Såfremt screeningen viser, at der er et problem, udbygges med yderligere kortlægning af problemet. Kortlægningen bliver dermed trinvis. Med multidimensionel/multiaxial menes, at man på hvert trin ideelt set uddrager information om flere dimensioner, snarere end blot om et enkelt område, se figur 2.

FIGUR 2 Multidimensionel kortlægning



Multidimensionel kortlægning af selve alkoholmisbruget indebærer, at kortlægningen omfatter oplysninger om selve alkoholbrugen, tegn og symptomer på alkoholbrugen, fx fysiske forandringer som følge af drikkeriet og endelig konsekvenser af alkoholbrugen, som fx sociale problemer o.lign (104). Multidimensionel kortlægning af selve personen indebærer basal information og screening for de hyppigst forekommende problemstillinger, fx fysisk sygdom, psykiske lidelser, andre former for stofmisbrug, personlighed, kognitive funktion, familieforhold, sociale faktorer, kriminalitet, arbejdsforhold etc.

Kortlægningen forud for behandlingsstart bør være struktureret og ensartet for alle, der søger behandling (101, 104), så der skabes et dækkende billede af den enkelte patients situation uafhængigt af, hvilken faggruppe, der samler informationen, og uafhængigt af, hvilken subgruppe af alkoholmisbrugere, patienten tilhører.

Der findes mange nyttige og validerede, strukturerede interviewinstrumenter, der kan anvendes til kortlægning og diagnostik forud for behandlingsstart (101, 105-107). Disse omfatter både interviewinstrumenter til screening for misbrugsproblemer, screening for andre problemstillinger, som alkoholmisbrugerens har og som spiller sammen med alkoholproblemet, udredning af ressourcer, vurdering af abstinenser og afhængighedsgrad etc. samt diagnostik i de tilfælde, hvor screeningen leder frem til en grundigere uddybning, fx misbrugsdiagnoser og psykiatriske diagnoser i tilfælde af co-morbiditet.

I diagnostiske sammenhænge findes to, delvist overlappende diagnosesystemer, nemlig DSM-IV og ICD10-systemet. Misbrugsdiagnoserne i disse systemer knytter sig til afhængighedssyndromet, der beskrives som bestående af tre komponenter: ændret psyko-biologisk tilstand, ændret adfærd og ændret subjektiv tilstand. Disse moderne diagnosesystemer fokuserer snarere på adfærdsmønstre end på de underliggende mekanismer bag alkoholindtagelsen. Misbrugsdiagnoserne beskrives nærmere i kapitlet vedrørende farmakologisk behandling.

Et af de mest udbredte generelle *udredningsinstrumenter* er Addiction Severity Index (108), som både er internationalt anerkendt og udbredt, og som allerede i dag anvendes mange steder i Danmark. Dette vil kort beskrives i det følgende, om end det understreges, at der findes andre typer instrumenter.

Addiction Severity Index (ASI) er et interview-instrument, som er udviklet specielt til *kortlægning som basis for visitation, behandling, opfølgning/evaluering* af behandlingsforløbet samt til egentlig forskning på kohorter af patienter. ASI giver et multidimensionelt billede af misbrugerens situation

inden for den sidste måned forud for interviewet. I løbet af interviewet spørges til syv dimensioner af misbrugerens liv:

- 1) fysisk helbred
- 2) arbejde og økonomi
- 3) kriminalitet
- 4) alkohol
- 5) narkotika og medicin
- 6) familiære og sociale forhold
- 7) psykisk helbred

På disse syv områder undersøges først for episoder livet igennem, derefter hvorledes situationen har været den sidste måned forud for interviewet. For eksempel spørges der i afsnittet om fysisk helbred først om, hvorvidt patienten nogen sinde har været indlagt på hospital på grund af et fysisk problem, og i givet fald hvornår. Dernæst spørges der til forekomsten af kroniske helbredsproblemer, om tilbagevendende indtagelse af ordineret medicin, om hvorvidt patienten har fået bevilliget pension på grund af fysiske helbredsproblemer. Efter denne hurtige screening for problemer med det fysiske helbred i løbet af patientens livsforløb, spørges til den aktuelle helbredssituation: Har patienten været syg inden for den sidste måned? I givet fald, i hvor mange dage? I givet fald, hvor plaget af fysiske gener har patienten været inden for den sidste måned? Hvor stort oplever patienten, at behandlingsbehovet aktuelt er?

Undersøgelsen af de syv områder af patientens liv er alle opbygget på samme måde, således at der først spørges til forekomsten af problemer igennem livet, dernæst til den seneste måned, til hyppigheden den seneste måned, til patientens subjektive oplevelse af alvorsgraden samt patientens oplevelse af det aktuelle behandlingsbehov og den aktuelle periode. Se appendiks 2.

Sammenfatning

Systematisk kortlægning forud for behandlingsstart sikrer en ordentlig udredning af alkoholmisbrugerens problemstillinger. Systematisk kortlægning kan danne basis for valg af visitation og behandlingsplanlægning. Systematisk kortlægning kan samtidig etablere kontakt til og sikre, at behandleren er i overensstemmelse med alkoholmisbrugerens i forhold til både problemstillingerne og valg af mål at arbejde henimod.

3.6 Psykosociale behandlingsformer

Psykosocial behandling er et centralt behandlingselement i behandlingen af alkoholafhængige i Danmark. Begrebet er et paraplybegreb, der omfatter mange forskellige typer af behandling, som har det til fælles, at der er tale om samtalebaseret behandling, der ikke nødvendigvis indebærer medicinsk behandling

Effekten af psykosociale behandlingsformer er undersøgt i mange forskningsundersøgelser, hvor specifikke metoder inden for den psykosociale behandlingsform er sammenlignet med andre behandlingsformer. I disse undersøgelser indgår den såkaldte »standardbehandling« ofte som kontrolgruppe, dvs. den behandling, den specifikke psykosociale behandlingsmetode sammenlignes med. Men effekten af standardbehandling er også undersøgt i selvstændige undersøgelser. I det følgende beskrives begrebet standardbehandling først, herunder effekten af standardbehandling, og efterfølgende gennemgås effekten af specifikke psykosociale behandlingsmetoder, herunder motivationsøgende behandling, kognitiv og adfærdsmæssig terapi, familiebehandling, 12-trinsbehandling, Minnesota-behandling, Community Reinforcement Approach samt psykodynamisk orienteret og anden behandling, rettet mod faktorer bag misbruget.

Standardbehandling

Standardbehandling omfatter en vifte af forskellige tiltag, som både kan variere fra den ene behandler til den anden og mellem behandlingsinstitutioner. I USA, hvor de fleste undersøgelser er gennemført (109), omfatter standardbehandling ofte ambulante, støttende samtaler/Minnesota-behandling og/eller samtaler inden for den kognitive referenceramme, kombineret med sociale indsatser og/eller aktiviteter, deltagelse i Anonyme Alkoholikere (AA) og evt antabusbehandling. Gruppebehandling er udbredt, og der kan være store variationer i indholdet af behandling (110).

I Danmark omfatter standardbehandling typisk individuelle samtaler og/eller gruppebehandling, baseret på en vifte af behandlingsmetoder, der ikke nødvendigvis funderer sig på den nyeste forskningsviden eller er beskrevet i manualer (4). Omvendt vil standardbehandling i nogle institutioner også omfatte behandlingsmetoder, der både er evidensbaserede og manualbaserede. Standardbehandlingen kan omfatte antabusbehandling sideløbende med den psykosociale indsats.

Det mest problematiske ved standardbehandling er, at den kun sjældent er velbeskrevet (7). Når standardbehandling benyttes som kontrolgruppe i undersøgelser af specifikke behandlingsmetoder, er der således typisk tale om 'uspecifik' behandling i den forstand, at standardbehandlingen ikke indeholder en fokuseret strategi over for alkoholmisbruget.

I Mesa Grande projektet registreres og analyseres kontinuerligt publicerede RCT inden for alkoholbehandlingsområdet i form af et fortløbende systematisk review. Miller og Wilbournes oversigt over projektet fra 2002 (26) omhandlede i alt 361 individuelle studier. Alle studier blev gennemgået ud fra fastlagte kriterier, og man gav hvert studie en kvalitetsscore, baseret på 12 dimensioner på grundlag af en gennemgang af 2 uafhængige reviewere. Herudover blev der for hvert studie vurderet, hvor stærk evidens studiet giver for et konkret effektmål. Endelig blev kvalitetsscoren og effektscoren multipliceret og adderet til en kumulativ evidens score (CES) for den pågældende behandlingsmetode. Der er altså tale om en sammenligning af forskellige behandlingsmetoder, mens det er vanskeligt at vurdere behandlingerne enkeltvist. I en analyse af 15 af de kontrollerede studier, hvori standardbehandling indgik, fandt Miller & Wilbourne (26), at der kun i 13% af studierne var positive resultater af standardbehandling og gav standardbehandlingen en ranking som nr. 41 over effektive behandlingsmetoder. Et år senere identificerede Andréasson og Öjehagen (7) 19 studier, der havde undersøgt standardbehandling i randomiseret design og konkluderede også, at effekten af standardbehandling er relativt ringe.

Efter Berglund og kolleger afsluttede litteraturindsamlingen til deres metaanalyse, randomiserede Davis og kolleger 105 alkoholmisbrugere til standardbehandling og et minimalt behandlingstilbud, der skulle fungere som kontrolgruppe. Davis og kolleger fandt, at alkoholmisbrugere behandlet i standardbehandling klarede sig bedre, både socialt og i forhold til alkohol (relativt flere var afholdende og alkoholindtagelsen var generelt mindre) end de, der blev randomiseret til minimal behandling. Især de patienter, der var mest afhængige og drak mest ved behandlingsstart, klarede sig bedst efter at have modtaget standardbehandling (111). De patienter, der havde udbytte af minimal behandling havde drukket relativt mindre ved behandlingsstart.

I det følgende gennemgås effekten af de mest udbredte grupper af psykosociale behandlingsmetoder på baggrund af metaanalyser. Dernæst gennemgås studier, der sammenligner effekten af behandlingsmetoderne indbyrdes. De omtalte psykosociale behandlingsformer er sammenlignet med ovennævnte sparsomt definerede standardbehandling, hvis ikke andet er nævnt. Se bilag 12.

Motivationsøgende behandling (MI)

Motivational Interviewing (MI), eller motivationsøgende behandling, tager udgangspunkt i den naturlige beslutnings- og ændringsproces, som gør sig gældende ved enhver adfærdsændring. Behandlingen fokuserer på afklaring af ambivalens i forhold til ændring af drikkevaner, samt på styrkelse af selve beslutningen om ændring.

MI udforsker alkoholmisbrugerens egne argumenter for en forandring, de såkaldte 'selvmotiverende udsagn'. Behandleren forsøger at fremdrage disse selvmotiverende udsagn – udsagn om personens ønske, evne, grunde til og behov for forandring – og møder disse med reflekterende lytten. Alkoholmisbrugerens hører derved dels sig selv forklare sin egen motivation til forandring og hører dels disse reflekteret fra behandleren. Herudover opsummerer rådgiveren regelmæssigt de selvmotiverende udsagn, som alkoholmisbrugerens har givet udtryk for og præsenterer derved med jævne mellemrum alkoholmisbrugerens for en buket af dennes egne perspektiver for forandring (26).

Målet med at uddrage selvmotiverende udsagn i en empatisk og støttende samtalsituation er at styrke alkoholmisbrugerens forpligtelse over for sig selv i forhold til forandring. Verbaliseret intention resulterer i øget sandsynlighed for adfærdsændring, i særdeleshed hvis den verbaliserede intention kombineres med en plan for gennemførelsen af forandringen. At sige at man ønsker, at man kan, at man har grund til eller behov for en ændring af fx drikkemønster er imidlertid ikke det samme som at gøre det (112). MI består derfor af to faser: Den første rettet mod opbygning af motivationen, den anden rettet mod at styrke og konsolidere beslutningen (26).

Fundamentet under MI er respekt for alkoholmisbrugerens autonomi. Dette understreges gennem fremhævelse af alkoholmisbrugerens eget ansvar for at vælge, hvad der skal ændres, hvornår og hvordan. Behandleren forsøger at vække alkoholmisbrugerens egen motivation. I stedet for at sige, 'Jeg har, hvad du har brug for' kommunikerer gennem det motivationsøgende arbejde snarere, 'Du har, hvad du har brug for til at gennemføre det'. I tilfælde af, at alkoholmisbrugerens ikke er parat til ændring, møder behandleren ham gennem MI og inviterer til en bevægelse gennem ambivalens over for forandring til forberedelse af forandring og beslutning om at gennemføre.

MI er almindeligvis kortvarig og fordeles på en eller to samtaler med klienten. Der kan være tale om en selvstændig intervention eller forud for anden behandling. MI som selvstændigt behandlingstilbud baserer sig på antagelsen, at hvis beslutningen om ændring af alkoholvanerne føles tilstrækkeligt forpligtende, kan personen selv gennemføre dette. Som selvstændigt behandlingstilbud er MI beskrevet i en manualbaseret udgave under betegnelsen Motivational Enhancement Therapy (MET), hvor MI er kombineret med systematisk feedback til patienten på dennes drikkeadfærd og -mønster. Motivationsøgende behandling forud for anden psykosocial behandling baseres på antagelsen om, at afklaring af ambivalens og styrkelse af beslutning om ændring af alkoholvanerne øger compliance og effekt af den efterfølgende samlede behandling for alkoholmisbrug. Her er der typisk tale om en enkelt samtale eller to i forbindelse med, eller umiddelbart efter, kortlægningssamtalen.

Effekten af MI og MET i alkoholbehandling er veldokumenteret (7, 107, 113-116). Hetteima et al. (115) har beregnet en gennemsnitseffekt af MI på 0,41 (Cohens d_c , 95% sikkerhedsinterval efter endt behandling) og en langtidseffekt (forskellige målingspunkter jævnlige op til to år efter behandling) på 0,26 (d_c , 95% sikkerhedsinterval). Den største effekt af motivationsøgende behandling ses, når MI/MET sammenlignes med ingen behandling eller venteliste, eller når standardbehandling suppleres med MI.

Evidensen for MET som selvstændigt behandlingstilbud blev yderligere styrket i en ny randomiseret undersøgelse, United Kingdom Alcohol Treatment trial (UKATT). Undersøgelsen omfattede 742 patienter, der blev randomiseret til at modtage enten MET (tre samtaler af 50 minutter i løbet af 8-12 uger) eller en nyudviklet netværksterapi, baseret på kognitive behandlingsmetoder (8 samtaler af 50 minutter, fordelt på 8-12 uger). I begge interventionsgrupper øgedes det gennemsnitlige antal afholdenhedsdage signifikant, og det gennemsnitlige antal genstande, der blev drukket på en drikke-dag faldt. Effekten var stadig til stede ved 12 mdr. opfølgning, og begge behandlingsmetoder blev vurderet som effektive (117). Det er dog ikke oplyst, hvor stor en del af patientgrupperne, der fuldførte selve behandlingsforløbene, hvor mange samtaler, patienterne gennemsnitligt modtog, eller hvor stor en andel af patienterne, der efter endt behandling kunne kategoriseres som havende god effekt af behandling. Andréasson og Öjehagen (7) vurderer, at evidensen for MI som selvstændigt

behandlingstilbud er størst ved lettere afhængighedstilstande af alkohol, men det skal bemærkes, at Andréasson og Öjehagen (7) inkluderer studier af selvhjælpsmateriale i denne metaanalyse (se nedenfor).

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Motivationsøgende behandling (MI & MET) har moderat effekt som selvstændigt behandlingstiltag	1a
Motivationsøgende behandling (MI) forud for anden behandling øger den samlede effekt af behandling	1b
Andre konklusioner	
Motiverende indsatser er især hensigtsmæssig over for alkoholmisbrugere, der er ambivalente over for at ændre adfærd	

Kognitiv og adfærdsmæssig terapi

De adfærdsoverrettede og kognitive behandlingsmodeller udspringer af indlærings teorier. Behandling inden for denne såkaldte kognitive referenceramme tager udgangspunkt i menneskets særlige evne til at tænke, analysere, forestille sig og lære. Behandlingen forholder sig til afgrænsede forhold i alkoholmisbrugerens liv, lærer ham metoder til problemløsning og lindring af symptomer, søger at gøre ham bevidst om sin lidelse og bygger på et decideret samarbejde mellem behandler og patient.

Behandling inden for den kognitive referenceramme omfatter både psykoedukation og socialfærdighedstræning, men lægger hovedvægten på evnen til at tænke realistisk, rationelt og analyserende med henblik på at øge handlemuligheder og bedre oplevelsers følelsesmæssige kvalitet, fx ved at konkretisere oplevelserne og gøre dem mindre stressudløsende.

Et meget centralt begreb inden for den kognitive referenceramme er begrebet skema eller skemata. Med skema menes patientens basale antagelser om sig selv, andre, verden og fremtiden. Det er en form for ikke-bevidste overbevisninger, der indvirker på følelser, motivation og handlinger. Skemata er grundlæggende for hele personligheden og er med til at danne hele identiteten.

Et andet centralt begreb i den kognitive terapi er de automatiske tanker. Automatiske tanker opstår uvilkaarligt, hurtigt og ofte flygtigt i forhold til bestemte indtryk. De automatiske tanker er under indflydelse af skemata. Automatisk tænkning udspringer i en given situation og beror i større eller mindre grad på forvrængning af situationen. I kognitiv terapi arbejder man på at bevidstgøre og ændre denne dysfunktionelle tænkning.

Målet er at hjælpe alkoholmisbrugereren med at finde *alternative tanker* og hermed modvirke falsk logik, øge indsigt og bearbejdningsevne. Når alkoholmisbrugereren hjælpes til at finde alternative tanker, kan der både være tale om udvidelse af de aspekter, han kan erkende (udvidelse af horisont), ligesom der kan være tale om at gøre angstskabende situationer mere neutrale (afkatastrofere), at placere situationer i ny erkendt sammenhæng (afpersonalisere, re-attributere) eller i en ny forståelses-sammenhæng.

Kognitiv terapi omfatter desuden flere adfærdsteknikker, hvoraf en central teknik er eksponering in vivo, dvs. at udsætte sig for en vanskelig situation i det virkelige liv. Afprøvning af situationen er en metode til at gøre patienten bevidst om sin automatiske tænkning og til at mobilisere alternativ tænkning. Dette er desuden hovedbegrundelsen for den konsekvente anvendelse af hjemmeopgaver i kognitiv terapi. Behandling omfatter høj grad af hjemmearbejde, som personen kan udføre og som giver personen oplevelsen af, at han kan mestre risikosituationer.

Inden for den kognitive referenceramme findes en vifte af behandlingsmetoder, hvor man i varierende grad lægger vægten enten på arbejdet med patientens tænkning eller på patientens adfærd. Alle behandlingsmetoder omfatter oftest en grundig kortlægning af alkoholadfærden (hyppighed, intensitet og mønster), en grundig kortlægning af miljøet omkring drikkehændelserne, en grundig kortlægning af de udløsende faktorer, en grundig kortlægning af forstærkende faktorer og en grundig kortlægning af bødende faktorer i miljøet.

Behandlingen kan dernæst omfatte en eller flere typer procedurer rettet mod at ændre den uhensigtsmæssige adfærd. Procedurerne kan fx omfatte træning i stresshåndtering, visualisering, kommunikation etc. og kan bestå af registrering, in vivo-træning, rollespil, brug af rollemodeller, belønningsstrategier, træning i alternative løsningsmodeller som hjemmearbejde m.m. Målet med behandlingen kan være afholdenhed eller nedsat forbrug.

Alt efter, hvor stor vægt der lægges på adfærd, og hvor stor vægt der lægges på tænkning er der en flydende overgang mellem egentlig adfærdsoverrettede behandling og kognitiv terapi. Grundtanken i begge tilfælde er imidlertid antagelsen om, at det ikke blot er situationen i sig selv, men den mening, der tilskrives situationen, der leder til drikkeri. Forskellen mellem adfærdsterapi og kognitiv terapi handler således ikke om forskel i referenceramme, men snarere om, at der er tale om forskellig vægtning af elementerne i behandlingsforløbet. Jo mere vægten ligger på handleplaner og træning i ny adfærd, jo mere er der tale om adfærdsterapi/færdighedstræning, og jo mere vægten ligger på analyser af risikosituationer, tankemønstre og dialog med behandleren om alternative fortolkninger af situationerne, jo mere er der tale om kognitiv terapi. I begge tilfælde handler det imidlertid om at give patienten en øget mulighed for at kunne foretage rationelle og hensigtsmæssige valg i forhold til alkohol i stedet for at patienten oplever, at han har mistet kontrollen over alkohol eller lader sig drive af impulsive følelser.

I de forskellige metaanalyser og systematiske gennemgange af behandling, der vurderer effekten af behandlingerne i forhold til alkoholmisbrug, opdeles behandlingsmetoder inden for den kognitive-adfærdsmæssige referenceramme forskelligt, og dette vanskeliggør sammenligningerne.

Finney & Monnahan (118) opdeler behandling inden for den kognitive referenceramme i kognitiv terapi, adfærdsterapi, social færdighedstræning og selvkontroltræning. De finder, at ud af 5 kontrollerede studier af kognitiv terapi, viser 40% af studierne positiv effekt. Desuden viser alle 4 identificerede kontrollerede studier af adfærdsterapi positiv effekt, og det samme gør 6 af de 8 identificerede kontrollerede studier af social færdighedstræning. Samlet set er effekten af behandling inden for den kognitive referenceramme således veldokumenteret, og især når behandling indeholder et adfærdsmæssigt fokus. Dette bekræftes af flere senere metaanalyser (26, 113).

Andréasson og Öjehagen (7) opdeler behandlingen i bredspektret, kognitiv terapi, selvkontroltræning og cue exposure, ligesom forfatterne placerer Community reinforcement approach under denne behandlingskategori (se nedenfor). Andréasson og Öjehagen (7) beregner en effektstørrelse på 0,73 (d) af kognitiv adfærdsterapi, dvs. høj effekt.

Selvkontroltræning tilbydes overvejende til personer med mindre grad af afhængighed, og målet er sjældent afholdenhed. I forhold til denne gruppe patienter er selvkontroltræning mere effektiv end ingen eller standardbehandling (7, 113).

Nyere metaanalyser og litteraturgennemgange fremhæver desuden cue exposure som et lovende behandlingselement (7, 101). Cue exposure er et behandlingstilbud inden for den kognitive referenceramme, hvor patienten udsættes for alkohol i et sikkert miljø, der beskytter mod drikkeri. Målet er, at patienten lærer at håndtere fysiologiske og psykologiske craving-symptomer udløst af omgang med alkohol. Der er kun foretaget få randomiserede studier af cue exposure, men disse rapporterer om positive resultater (7, 26).

En helt ny metaanalyse, der omhandler 17 randomiserede studier af kognitiv terapi bekræfter, at kognitiv terapi er mere effektiv end ingen behandling og mere effektiv end andre typer behandling (119). En anden meget ny randomiseret undersøgelse af 120 patienter bekræfter, at 26 ugers ugentlige sessioner med ambulante, kognitiv terapi er mere effektiv end ikke-specifik, støttende ambulante behandling af samme varighed (120).

Tilbagefaldsforebyggelse ud fra kognitiv model (121) kan tilbydes enten som selvstændigt tilbud eller i forlængelse af anden behandling. Irvin et al. (122) fandt i deres metaanalyse, at tilbagefaldsforebyggelse havde dokumenteret effekt som behandlingstilbud til alkoholmisbrug, sammenlignet med ingen behandling eller minimal behandling (7, 122).

Når der tilbydes farmakologisk behandling af alkoholmisbrug (se afsnit 3.7), er behandling inden for den kognitive referenceramme den psykosociale behandlingsform, hyppigt givet i kombination med den farmakologiske indsats. Dette kan ske alene eller i samspil med motivational interviewing eller sundhedsfaglig rådgivning (eller den farmakologiske indsats gives sammen med sundhedsfaglig rådgivning alene). Det nyligt publicerede Combinstudie (123) er den hidtil største undersøgelse af samspilseffekterne mellem kognitiv behandling, sundhedsfaglig rådgivning og farmakologisk behandling. Resultaterne heraf vil blive gennemgået senere under afsnittene om farmakologisk behandling, og her skal blot nævnes, at visse former for farmakologisk behandling formentlig kan øge effekten af den kognitive behandling.

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Kognitiv-adfærdsmæssige behandlinger er effektive behandlinger, der reducerer alkoholforbruget og bedrer det psykosociale udbytte	1a
Færdighedstræning er effektivt i forhold til at reducere alkoholforbruget på både kort og længere sigt	1b
Færdighedstræning kan bruges med både afholdenhed og nedsat forbrug som mål	1b
Selvkontroltræning er moderat effektivt til at sænke alkoholforbruget, hvor en sådan sænkning er målet	1b
Cue exposure er moderat effektivt til at reducere alkoholforbruget	1b

Familieorienteret behandling

Familieorienteret behandling fokuserer på både alkoholmisbruget og familiens kommunikations- og interaktionsmønstre. En grundtanke i familiebehandling er at forebygge, at familiemedlemmerne medvirker til øget drikkeri, fx gennem at påtage sig at løse eller skjule de problemer, alkoholmisbruget skaber for alkoholmisbrugeren eller ved at indgå i en kommunikation i familien, der skaber frustration. Gennem familiebehandling synliggøres alkoholproblemet, og der søges skabt mulighed for familiens indbyrdes samarbejde om ændrede, gode alkoholmønstre. Der findes familiebehandling inden for henholdsvis den systemiske-, kognitive/adfærdsmæssige- eller 12-trinsbehandlingens referenceramme.

Familiebehandlingen inden for den kognitive referenceramme indeholder to hovedelementer: alkoholfokuserede interventioner med henblik på at skabe afholdenhed eller nedsat forbrug og familierelaterede interventioner med henblik på at skabe et positivt klima, øge de fælles aktiviteter og bedre kommunikationen.

Familiebehandling inden for den systemiske referenceramme fokuserer især på relationerne mellem familiemedlemmerne, altså betragter familien som et system. Der lægges stor vægt på at identificere og ændre interaktionsmønstre, der leder til problematisk alkoholbrug.

Familiebehandling inden for Minnesota-referencerammen lægger vægt på, at familiemedlemmerne på en kærlig og accepterende måde adskiller sig selv fra alkoholmisbrugeren og erkender, at de ikke har magt over dennes misbrug. I stedet søges støtte blandt andre pårørende til alkoholmisbrugere i Al-Anon-netværket.

Fællestrækkene for familiebehandling er, at fokus ikke blot er på alkoholmisbrugeren, men også på omgivelserne, dvs. familien. Dette gælder både i forhold til udvikling af strategier med henblik på at ændre på selve misbruget, men også i forhold til oplevelsen af trivsel og sikring af en stabil platform, der skal modvirke tilbagefald af misbruget. Et centralt fundament i dette, hvad enten der er tale om den ene eller anden type familiebehandling er at skabe en fælles opfattelse af misbruget, som familien kan samarbejde ud fra.

Som behandler arbejder man typisk ikke alene som familiebehandler, men i stedet som en del af et team. Som oftest består teamet af 1 eller 2 behandlere, der er sammen med familien og (for systemisk familierapies vedkommende) to observatører, der følger samtalen gennem et envejsspejl og optager forløbet på video.

Målene med familiebehandling kan variere fra reduceret alkoholforbrug til forbedret familiemønster eller begge dele. Der er ligeledes variation i forhold til timingen af familieinddragelsen, der kan ske forud for behandling, under behandling, parallelt med behandling, under hele behandlingsforløbet eller være et tilbud til den resterende del af en familie, hvis selve misbrugeren ikke ønsker behandling. I det sidste tilfælde vil målet med behandlingen være at forsøge at bedre familiens muligheder for at håndtere situationen.

Effekten af familieinddragelse er undersøgt på to områder, nemlig i forhold til sandsynligheden for, at alkoholmisbrugeren overhovedet kommer i behandling og i forhold til effekten af selve behandlingen.

Når det gælder familieinvolvering i forhold til iværksættelse af behandling, finder man, at rådgivning/vejledning til pårørende øger sandsynligheden for, at misbrugeren kommer i behandling, samtidig med at de pårørendes egen livssituation bedres (124). Den mest lovende metode inden for familieinvolvering forud for iværksættelse af behandling over for misbrugeren synes at være CRAFT (Community Reinforcement and Family Training), der omfatter a) vejledning til de pårørende i, hvordan man mindsker risikoen for vold og andre farlige situationer, b) vejledning til de pårørende i, hvordan de kan understøtte ædruelighed, c) vejleder de pårørende i positiv kommunikation, d) støtter de pårørende i at engagere sig i aktiviteter udenfor hjemmet, så afhængigheden af alkoholmisbrugere mindskes, samt e) vejleder de pårørende i at opfordre alkoholmisbrugere til at søge behandling (124).

Det andet område er familieinvolvering i *selve* behandlingen. Her finder man stigende dokumentation for effekt (7, 125). Familieinvolveringen i selve behandlingen kan som nævnt foregå ud fra flere teoretiske skoler. Den kognitive-adfærdsorienterede parterapi medfører højere grad af afholdenhed, færre alkoholrelaterede problemer, bedre parforhold, færre separationer og færre skilsmisser end standardbehandling og individuel behandling (124). Behandlingen synes mest effektiv, hvis den kombineres med kontrakter, dvs. skriftlige aftaler, der beskriver klare mål. Kontrakter om antabusbehandling fandt bedst støtte (124). O'Farrell og Fals-Stewart fandt i deres systematiske litteratursøgning 7 randomiserede studier af *systemisk familierapi*. Tre ud af fire studier, der sammenlignede systemisk familierapi med andre former for familierapi fandt ingen forskelle, mens et studie fandt, at systemisk familierapi var bedst til familier med forstyrrede familiemønstre (124).

En helt ny reference, der undersøger effekten af familierapi (randomiseret undersøgelse af familiebehandling blandt 100 mandlige patienter og deres ikke-misbrugende hustruer) viser, at korttids familierapi er lige så effektiv som standard familiebehandling og mere effektiv end individuel terapi (126).

En randomiseret undersøgelse af 75 alkohol- og stofmisbrugende kvinder, randomiseret til enten familierapi inden for en kognitiv-adfærdsmæssig referenceramme eller individuel behandling, bestående af uspecifik individuel og gruppebehandling, viste umiddelbart bedre effekt af familiebehandling, men ingen forskel 1 år efter behandlingsstart (127).

Effektstørrelsen af familieinvolvering i behandling af alkoholmisbrug klassificeres som medium i forhold til nedsat alkoholforbrug og deltagelse i behandling, mens den vurderes til at være lille/medium i forhold til funktionsniveauet i familien (124), og konklusionen er, at familieinvolvering er bedre end venteliste (dvs. ingen behandling) og ligeså god som individuel behandling. O'Farrell & Falls-Stewart gentog metaundersøgelsen 2 år senere og fandt da, at der var kommet yderligere dokumentation for effekten af familierapi, især kognitiv par- og familierapi. Effekten af familie-

involvering i behandling inden for den kognitive referenceramme bekræftes samtidig af andre meta-analyser (7, 113, 118, 125). Hvad angår systemisk familierapi, er konklusionerne knapt så klare.

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Familieinvolvering øger effekten af behandling	1a
Familiebehandling inden for den kognitive referenceramme har god effekt	1a
Familiebehandling inden for den systemiske referenceramme har ligeså god eller bedre effekt end individuel behandling og bedre effekt end venteliste	1b
Familieinvolvering kan øge sandsynligheden for, at alkoholmisbrugeren kommer i behandling	2b
Manglende viden	
Vi ved ikke nok om, hvorvidt involvering af forældre og søskende giver bedre behandlingsresultater ved behandling af unge alkoholmisbrugere	

12-trinsmodeller eller Minnesota-behandling

12-trins-programmet tager udgangspunkt i en sygdomsforståelse af alkoholmisbruget. Målet med behandling er afholdenhed, og et centralt punkt i behandlingen er at personen erkender, at han ikke kan tåle alkohol overhovedet.

Minnesota-behandlingen har to primære målsætninger, der relaterer til de første trin fra Anonyme Alkoholikers 12-trins selvhjælpsprogram. Det centrale er at opnå alkoholmisbrugers vilje til at acceptere sin egen magtesløshed over for alkohol under mottoet: Jeg kan ikke tåle at drikke, jeg skal lade den første genstand stå, 24 timer ad gangen.

Indledningsvis skal alkoholmisbrugeren bekæmpe sin illusion om, at han er i stand til at drikke og i stand til at kontrollere sin indtagelse af alkohol. I stedet arbejdes frem mod at alkoholmisbrugeren accepterer, at han lider af en kronisk og progressiv sygdom, karakteriseret ved tvangsmæssig brug af alkohol. Alkoholmisbrugeren skal samtidig indse, at fortsat misbrug medfører en ukontrolleret og destruktiv livsform, ligesom han skal acceptere, at han ikke er i besiddelse af evnen til effektivt at kontrollere alkohol blot ved anvendelse af egen viljestyrke.

Det ligger også i programmet, at alkoholmisbrugeren skal acceptere, at det eneste alternativ til den totale deroute er afholdenhed fra alkohol og andre stemningsændrende stoffer. Gennem erkendelsen af dette lægges op til at følge behandlingsprogrammet, som bliver udlagt i 12 trin uden at stille egne betingelser for sin behandling. Overgivelsen betragtes inden for behandlingsideologien som alkoholmisbrugers erkendelse af, at der er håb for rehabilitering – ved varig ædruelighed – gennem ærligt at se virkeligheden i øjnene. Rehabilitering (snarere end helbredelse) funderes samtidig på en tro på, at en højere magt kan støtte, hvor vedkommende må se sin egen viljestyrke besejret af alkohol/afhængighed. Centralt i behandling er også at stimulere en oplevelse af, at alkoholmisbrugers chance for succes forøges ved at leve efter de 12 trin og blive aktiv deltager i 12-trins sammenholdet (AA).

Den typiske 12-trinsbehandling består af 4-6 ugers intensiv behandling, gennemført af tidligere alkoholmisbrugere, der samtidig fungerer som rollemodeller. Behandlingen består ofte af fokuserede gruppemøder, foredrag og individuelle samtaler. Sideløbende og efterfølgende deltagelse i selvhjælpsgrupper (AA-møder) anses som centralt for behandlingen. Metaanalyserne af 12-trinsmodellerne når forskellige resultater i forhold til, hvorvidt behandlingsmodellen udviser effekt. Finney og Monahan (118) fandt blot ét kontrolleret studie af Minnesota-behandling og inkluderede derfor ikke behandlingsformen i deres metaanalyse.

Seks år senere identificerede Miller og Wilbourne i Mesa Grande-studiet (26) 3 kontrollerede studier af 12-trinsmodellen og 3 studier af Minnesota-behandling, dvs. i alt 6 studier af referencerammen. Forfatterne fandt i begge grupperinger, at der var positiv effekt af 33% af studierne, dvs. ét ud af tre. De konkluderede derfor, at behandlingsformen ikke er evidensbaseret.

Andréasson og Öjehagen (7) identificerede fire kontrollerede studier af 12-trinsmodellen, hvoraf ét omfattede patienter med både alkohol- og kokainafhængighed, og ét var project MATCH, der snarere undersøgte matchningsfaktorer (se afsnit 4.3) end overordnet effekt af behandlingsmetoderne. På baggrund af analyser af disse fire studier konkluderede Andréasson og Öjehagen (7), at 12-trinsbehandling gav bedre resultater end standardbehandling. Siden opdateringen af SBU-rapporten er effekten af Minnesota-behandling blevet yderligere bekræftet i en ny dansk, randomiseret undersøgelse af svært afhængige alkoholmisbrugere, hvor 52,7% var afholdende ét år efter behandlingsstart (128). Et år efter behandlingsstart var effekten af behandlingen dog ikke signifikant bedre end kontrolgruppen, der havde modtaget offentlig, ambulans behandling.

Et helt nyt Cochrane-review baseret på 8 studier (af både 12-trinsbehandling og AA-deltagelse) gennemført i perioden frem til 2005 viste, at kvaliteten af studierne af 12-trinsbehandling var for svingende til, at man kunne gennemføre en egentlig metaanalyse. I stedet gennemførtes en litteraturgennemgang. Reviewet konkluderede, at der stadig er gennemført for få undersøgelser med en kontrolgruppe, der ikke modtog behandling, til at man kan uddrage noget entydigt om, hvorvidt behandlingen har dokumenteret effekt (129).

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
12-trinsbehandling er formodentlig effektiv behandling, der øger sandsynligheden for afholdenhed, men dokumentationen er sparsom	1b
Andre konklusioner	
12-trinsbehandling har overvejende været undersøgt, når den har været del af døgn- eller dagbehandling	

Community Reinforcement Approach

Community Reinforcement Approach (CRA) – Netværksforstærkende Tiltag – indeholder flere elementer, som hver især indgår i de allerede nævnte behandlingsmetoder.

CRA indeholder i sin oprindelige form 1) ordination af antabus, 2) en målrettet indsats med henblik på at motivere alkoholmisbrugeren til at indtage antabus, 3) målrettet rådgivning af pårørende, især partner, 4) etablering af beskæftigelsestilbud til arbejdsløse alkoholmisbrugere, 5) social færdighedstræning, 6) råd og vejledning om sociale og rekreative aktiviteter, 7) hjælp til at kontrollere drikke-trang (130).

CRA har således fokus på både alkoholmisbrugerens motivation, adfærd, på netværket og på koordinering af alkoholindsatsen i forhold til indsatser på andre områder af alkoholmisbrugerens liv. CRA kan foregå i patientens hjem, nærmiljø eller i kombination med dette og behandlingsinstitutionen.

Der er gennemført 7 randomiserede undersøgelser af CRA. CRA sammenlignes i disse undersøgelser med 12-trinsbehandling. Bortset fra et enkelt af studierne var CRA langt mere effektiv end kontrolgruppen (7).

Undersøgelserne tyder samtidig på, at CRA særligt er effektiv i forhold til patienter med svær afhængighed. De gennemførte metaanalyser konkluderer samstemmende, at der er dokumentation for, at CRA er effektiv i forhold til nedbringelse af antallet af dage, der drikkes. Der er mere modsatrettede resultater i forhold til vedvarende afholdenhed. Roozen et al. finder samtidig moderat dokumentation for at konkludere, at CRA inkl antabus er mere effektiv end standardbehandling i kombination med antabus (131).

Enkelte undersøgelser af behandling for misbrug af heroin tyder på, at effekten af CRA øges yderligere, hvis behandling kombineres med et belønningssystem. Det viste sig her, at hvis afholdenhed fra misbrugsstoffet belønnes, øges effekten af behandling (132). En undersøgelse af standardbehandling for alkoholmisbrug i kombination med belønning af afholdenhed tyder på, at belønning også kan øge effekten af behandling for alkoholmisbrug (133). Der er dog stadig gennemført for få undersøgelser til, at der har kunnet laves metaanalyser af betydningen af belønning som adfærdregulerende princip.

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
CRA har høj grad af effekt i forhold til reduktion af alkoholindtagelsen	1a
Antabus kan kombineres med CRA og øge effekten af behandlingen	1b
Belønning som adfærdsregulerende princip kan måske øge effekten af CRA	2b
Andre konklusioner	
De socialt mest udsatte alkoholmisbrugere har behov for en koordineret indsats, der foregår på flere fronter, fx specifik misbrugsbehandling, indsats i forhold til beskæftigelse og etablering af et ædru netværk	

Psykodynamisk orienteret og anden behandling, rettet mod faktorer bag misbruget

Psykodynamisk orienterede modeller antager, at alkoholmisbruget er symptom på en underliggende psykisk konflikt eller problemstilling. Behandlingsmodellerne omfatter ikke direkte træning i ændring af alkoholvanerne 'i sig selv', men fokuserer i stedet på bagvedliggende, tidligere eller aktuelle faktorer, som kan påvirke drikkeriet. Oftest er terapien dog rettet mod aktuelle problemer snarere end udviklingsmæssige tematikker, og støttende terapi er mere udbredt end afdækkende terapi (104).

I deres systematiske analyse af samtlige studier af behandling for alkoholmisbrug, klassificerede Finney et al. (118) kun ét studie som et kontrolleret studie af psykodynamisk orienteret terapi. Miller et al. (26) klassificerede 18 af de identificerede kontrollerede studier som studier af indsigtsgivende psykoterapi (uden skelnen mellem metoden). Miller og kolleger konkluderede, at der ikke er dokumentation for effekt af indsigtsgivende terapi, idet kun 11% af studierne viste effekt (26).

Andréasson og Öjehagen (7) skelnede i deres metaanalyse mellem forskellige teoretiske skoler inden for behandling, der er rettet mod faktorer bag alkoholmisbruget. Berglund og kolleger fandt, at der var for få randomiserede undersøgelser af decideret klassisk dynamisk behandling til, at effekten af behandlingsmetoden kan dokumenteres. Tre studier af mere moderne, dynamisk, interaktionel behandling i gruppedesign antydede imidlertid, at denne behandlingsmetode muligvis har effekt. Transaktionsanalyse viste derimod ringere resultater end anden specifik behandling (7).

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Klassisk psykodynamisk behandling er ikke dokumenteret effektiv i behandling af alkoholmisbrug	1a
Moderne, interaktionel behandling er måske effektiv i behandling af alkoholmisbrug	1b
Transaktionsanalyse har ringe effekt	1a
Andre konklusioner	
Indirekte behandling har mindre effekt end behandling, der er direkte målrettet misbruget	

Andre former for psykosocial behandling

Psykosocial behandling kan omfatte andre behandlingsmetoder end de netop gennemgåede. Nogle af disse er dokumenteret ueffektive (som fx hypnose) (26), andre har blot ikke kunnet dokumentere effekt på grund af manglende forskning i metoden (som fx løsningsfokuseret terapi og Gorskis cenapsmodel) (26). Disse behandlingsmetoder er ikke medtaget i nærværende publikation, selvom fx løsningsfokuseret terapi synes at anvendes i vid udstrækning i den danske alkoholbehandling. Løsningsfokuseret terapi fokuserer på løsninger snarere end på problemet, på patientens styrker snarere end svagheder og forsøger at fremdrage patientens indre ressourcer snarere end at fokusere på de ydre. Behandlingen har en anden referenceramme end den kognitive terapi. Men som nævnt er der ikke gennemført forskningsbaserede undersøgelser om effekten af denne metode, og effekten kendes derfor ikke.

En systematisk oversigt over de undersøgte behandlingsmetoder findes i Mesa Grande studiet, hvor oversigten løbende opdateres (26).

Selvhjælpsgrupper

Selvhjælpsgrupper er meget udbredte, især i USA, og det er her Anonyme Alkoholikere (AA), som er mest udbredt. Effekten af deltagelse i selvhjælpsgrupper har imidlertid kun i ringe grad været undersøgt og da med modstridende resultater (107, 134).

Der er ikke noget, der tyder på, at selvhjælpsgrupper er lige så effektive som egentlig formaliseret behandling (134). Selvhjælpsgrupper kan således næppe betragtes som et effektivt behandlingstilbud i sig selv. Deltagelse i selvhjælpsgrupper parallelt med et formaliseret behandlingstilbud kan derimod muligvis både øge compliance i behandlingen og øge den samlede effekt. Mange behandlingsinstitutioner opfordrer derfor alkoholmisbrugerne til at engagere sig i selvhjælpsgrupper parallelt med behandlingen. Især i USA er der stor tradition for at opfordre til deltagelse i AA-møder, samtidig med at alkoholmisbrugereren er i psykosocial behandling, også selvom behandlingen består af behandling inden for en anden reference-ramme end 12-trinsbehandling.

Nogle af de få randomiserede undersøgelser af AA-deltagelse, der har fundet sted, har inkluderet alkoholmisbrugere, der var tvunget til at deltage i AA-møder (efter fx en dom for spirituskørsel). Resultaterne af undersøgelserne tyder på, at tvungen deltagelse i AA-møder ikke har en positiv effekt på sækning af misbruget, men snarere risikerer at skabe modstand hos den enkelte deltager (134).

Omvendt kan deltagelse i selvhjælpsgrupper som AA være et hensigtsmæssigt supplement til behandling for de alkoholmisbrugere, der har et vådt netværk og har behov for at skabe sig et nyt netværk, der støtter den nye livsstil. Frivillig deltagelse i selvhjælpsgrupper kan her være en mulighed (101).

Et nyere quasiekperimentelt studie omhandlende 1774 patienter viste, at deltagelse i selvhjælpsgrupper efter endt behandling var associeret med øget sandsynlighed for afholdenhed. Sundhedsudgifter efter endt alkoholbehandling var ligeledes lavere blandt de patienter, der efter behandlingen indgik i selvhjælpsgrupper (135). Deltagelse i selvhjælpsgrupper efter endt behandling handler dog meget om kultur og tradition, og man kan derfor formentlig ikke umiddelbart overføre amerikanske resultater til danske forhold.

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Selvhjælpsgrupper kan måske bidrage til at bevare og fastholde afholdenhed efter endt behandling	3a
Selvhjælpsgrupper er næppe tilstrækkeligt som selvstændigt behandlingstilbud	3a
Tvungen deltagelse i selvhjælpsgrupper giver sandsynligvis bagslag	3b
Alkoholmisbrugere med et netværk, der støtter drikkeri har formentlig størst udbytte af deltagelse i selvhjælpsgrupper	3a

Selvhjælpsmateriale

Apodaca og Miller (136) vurderede effekten af selvhjælpsmateriale (biblioterapi) i en systematisk gennemgang af 22 randomiserede studier. Studierne fordelte sig i to grupper: I den ene blev selvhjælpsmateriale udleveret til alkoholmisbrugere, der frivilligt havde henvendt sig (fx på baggrund af en avisannonce eller kontakten et behandlingssted), og i den anden blev selvhjælpsmaterialet udleveret på baggrund af en screening i fx en læges venteværelse.

De studier, der omfattede alkoholmisbrugere, der frivilligt havde henvendt sig til et behandlingssted tilbød typisk en enkelt samtale med en behandler, hvor selvhjælpsmaterialet blev udleveret. I disse tilfælde havde udlevering af selvhjælpsmateriale, der i de undersøgte tilfælde baserede sig på kognitive-adfærdsorienterede strategier, god effekt og større effekt end materiale, der blot var informativt om alkoholens virkninger og bivirkninger. Effekten viste sig typisk inden for de første måneder og holdt sig stadig efter ét år. I de tilfælde, hvor studiet gav mulighed for, at alkoholmisbrugereren kunne kontakte en behandler, hvis de følte behov for det, skete dette sjældent (136).

Forfatterne konkluderede, at der er en gruppe af alkoholmisbrugere, der efterspørger denne form for selvhjælpsmateriale, og at samme gruppe er nølende over for at tale direkte med behandlere eller rådgivere om deres alkoholproblemer. Denne gruppe kan formentlig sænke sit alkoholforbrug og/eller minimere sine alkoholrelaterede problemer signifikant og i langt højere grad ved brug af selvhjælpsmateriale end uden dette materiale (7, 136).

Der var i mindre grad dokumentation for god effekt af selvhjælpsmateriale, hvis dette blot blev udleveret til identificerede alkoholmisbrugere, der ikke selv havde henvendt sig og efterspurgt materiale med henblik på hjælp til ændring af alkoholvanerne. Effekten af udlevering af selvhjælpsmateriale på baggrund af en screening for alkoholmisbrug er således mere uklare.

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Selvhjælpsmateriale udleveret på opfordring eller efter aftale med alkoholmisbrugeren er mere effektivt end ingen behandling	1a
Selvhjælpsmateriale er formentlig kun effektivt i forhold til alkoholmisbrugere, der selv søger behandling, dvs. allerede er indstillede på at ændre alkoholvaner	1a
Andre konklusioner	
Selvhjælpsmateriale er et vigtigt redskab, som kan udleveres til alkoholmisbrugere, der efter at have modtaget information om mulighederne for behandling stadig er nølende over for at møde frem til regelmæssige behandlingssamtaler	
Manglende viden	
Der mangler selvhjælpsmateriale, der er tilpasset dansk kultur og danske forhold	

Sammenligning af de forskellige psykosociale interventioner

Der er foretaget flere analyser og litteraturgennemgange, som på et systematisk grundlag har sammenlignet effekten af de forskellige behandlingstilbud i forhold til hinanden. Disse analyser og gennemgange er nævnt i bilag 13. Der er i alt foretaget 7 sådanne analyser.

Sammenlignende analyser af alkoholbehandling er vanskelige at gennemføre, og resultaterne kan være vanskelige at fortolke. Finney (137) fremhæver som de væsentligste årsager hertil, at de kontrollerede behandlingsstudier, som analyserne bygger på, ofte 1) er præget af lav statistisk styrke med henblik på at identificere behandlingseffekt, 2) for hyppigt gennemfører multiple tests for at identificere behandlingseffekt, 3) har uensartede sammenligningsgrupper på tværs af studierne og 4) mangler ensartede data vedrørende patientkarakteristika på tværs af studierne. Hertil kommer at analysemetoderne er vidt forskellige (137) og derfor ikke overraskende når forskellige resultater.

Det er derfor værd at bemærke de områder, hvor de sammenlignende analyser når de samme resultater, om end på hver sin måde. Finney (137) fremhæver således, at tre af de metodisk mest grundige analyser alle konkluderer, at social færdighedstræning og CRA er blandt de mest effektive behandlingsmetoder (26, 118, 138), og dette resultat bekræftes af de øvrige analyser, der er foretaget (7, 26, 107). Der er således konsensus om, at en stor del af de dokumenterede effektive behandlingsmetoder er inden for den kognitive referenceramme. Der har været for få undersøgelser, der har sammenlignet tilbagefaldsforebyggelse med anden specifik behandling til at kunne sige noget om, hvorvidt tilbagefaldsforebyggelse er mere eller mindre effektivt end disse (7, 139).

De sammenlignende analyser er ligeledes enige om, at motiverende behandlingsindsatser (MI og MET) befinder sig i gruppen af de mest effektive behandlingsmetoder (138) (7, 26, 107). MI fremhæves desuden som supplement til anden behandling i forhold til at øge effekten af behandlingen samlet set (7).

Familiebehandling, især inden for en kognitiv/adfærdsmæssig referenceramme, vurderes også af de fleste sammenlignende analyser at være blandt de mest effektive behandlingsmetoder (7, 107, 118, 138) Familiebehandling og -involvering inden for kognitiv referenceramme vurderes at give ligeså stor, eller måske endog bedre, effekt end individuel behandling (7, 124, 125).

Psykodynamiske og andre indsigtsgivende behandlingsmodeller vurderes af de fleste metaanalyser ikke at være så effektive som andre former for specifik behandling (26, 118, 138). Kun en enkelt metaanalyse vurderer forsigtigt, at nyere former af disse behandlingsmetoder måske også er effektive, om end vurderingen foretages på et spinkelt vidensgrundlag (7).

12-trinsbehandling/Minnesota-behandling vurderes parallelt hermed af de fleste metaanalyser ikke at have dokumenteret effekt (26, 118, 138), primært på grund af for få studier, der har undersøgt effekten. Andréasson og Öjehagen (7) skønner imidlertid forsigtigt, at behandlingsmetoden for-

mentlig er ligeså effektiv som anden specifik behandling. Cochrane-reviewet fra 2006 kan hverken be- eller afkræfte dette (129).

Standardbehandling skønnes generelt i analyserne også mindre effektiv end de fokuserede, specifikke behandlingsmetoder, nævnt ovenfor.

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Specifikke behandlingsmetoder er mere effektive end ingen behandling og standardbehandling	1a
Specifik behandling inden for den kognitive-adfærdsmæssige referenceramme, CRA, familiebehandling og motivationsøgende behandling er blandt de allerbedst dokumenterede og effektive	1a
12-trinsbehandling og måske ligeledes enkelte moderne former for psykodynamisk behandling, rettet mod faktorer bag misbruget, synes i stigende grad at kunne dokumentere effekt af behandling	1b
Inddragelse af familie synes generelt at øge effekten af behandling	1a
Motiverende behandling synes generelt at kunne øge compliance og effekt af anden behandling, hvis den gives forud for anden behandling	1a

Sammenfatning

Standardbehandling

Standardbehandling er en uklar størrelse, som det er vanskeligt at vurdere. Der er ikke konsensus om, hvorvidt standardbehandling har dokumenteret effekt overhovedet eller blot relativt lille effekt, og dette skyldes formentlig, at standardbehandling kan dække over mange forskellige ting af varierende intensitet.

Motivationsøgende behandling (MI)

Motivationsøgende behandling er moderat effektiv som selvstændigt behandlingstiltag. Motivationsøgende behandling som tillæg til anden behandling, overvejende forud for behandling med henblik på at øge motivation til forandring, øger den samlede effekt af behandling.

Kognitiv terapi

Der er konsensus om, at kognitivt/adfærdsorienterede behandlingsmodeller med bredt fokus og/eller som social færdighedstræning generelt har dokumenteret effekt i forhold til behandling af alkoholmisbrug. Jo mere adfærdsmæssigt fokus behandlingen har, jo bedre er dokumentation for effekt. Selvkontroltræning er mere effektiv end ingen eller standardbehandling til personer med mindre grad af afhængighed. Tilbagefaldsforebyggelse er mere effektiv end ingen eller minimal behandling. Cue exposure er endnu ikke tilstrækkeligt undersøgt, men synes lovende.

Familieterapi

Der er konsensus om, at par/familiebehandling, i særdeleshed par/familiebehandlingen inden for en kognitiv referenceramme, har dokumenteret effekt. Der er også enighed om, at inddragelse af pårørende generelt øger effekten af behandling.

Minnesota-behandling

Der er stadig kun gennemført yderst få studier af 12-trinsbehandling/Minnesota-behandling. De studier, der har været gennemført antyder i stigende grad, at behandlingsformen er mere effektiv end standardbehandling. Der mangler dog fortsat forskning på området.

Community reinforcement approach

Community reinforcement approach har dokumenteret effekt i forhold til behandling for alkoholmisbrug. Community reinforcement approach synes særligt velegnet til patienter med svær alkoholafhængighed.

Psykodynamisk terapi

Der er manglende dokumentation for effekt af klassisk, psykodynamisk orienterede modeller i forhold til behandling af alkoholmisbrug, og transaktionsanalyse vurderes ligeledes at være mindre effektiv. Der er usikkerhed om effekten af nyere, moderne udgaver af dynamisk, interaktionel terapi.

3.7 Farmakologisk alkoholbehandling

Den psykosociale behandling vil som udgangspunkt udgøre rammen for alkoholbehandlingstilbudet, og dermed også udgøre den kontekst, hvori eventuel farmakologisk behandling inddrages og administreres til patienten med henblik på at understøtte patientens nye, mere hensigtsmæssige adfærd som afholdende eller med nedsat alkoholforbrug.

Senere års forskning har afdækket, hvor komplekse neurofysiologiske forstyrrelser (se appendiks 1), der ses hos afhængige, både af alkohol og andre stoffer. Disse patofysiologiske mekanismer kan forklare mange af de symptomer, der karakteriserer alkoholafhængige. Disse basale neurofysiologiske undersøgelser, herunder billeddannende teknikker, har også dokumenteret, at disse neurofysiologiske processer er relateret til risiko for recidiv og craving, som er centrale elementer i afhængighedens symptomatologi. Et fremtrædende fænomen er en ubalance mellem et opreguleret GABA_A system og et nedreguleret NMDA system. Disse ændringer i hjernens neurofysiologi har ført til udvikling af stoffer, som på forskellig måde kan gribe ind i disse processer. Nogle stoffer er udviklet til anden brug end alkoholafhængige, men har senere vist sig at have gavnlige effekter på patienter med alkoholafhængighed. En oversigt over afhængighedssymptomer og de transmitter-/receptorsystemer, der er involveret, er anført i bilag 14.

Som det fremgår af bilag 15 findes der en del videnskabelig litteratur om en lang række stoffer, som har været anvendt på et eller andet niveau til behandling af alkoholafhængighed. For nogle stoffers vedkommende foreligger mange undersøgelser, inklusive RCT og metaanalyser, for andres vedkommende er der kun få undersøgelser og for andre igen er der tale om eksperimentelle stoffer, hvor der ikke foreligger tilstrækkelige undersøgelser til at drage konklusioner.

I det følgende er de forskellige stofgrupper behandlet i særskilte afsnit, såfremt der foreligger konklusive undersøgelser, mens de resterende er behandlet i afsnittet 'anden farmakologisk behandling'.

I alle de undersøgelser, der referes nedenfor, er der i alle behandlingsgrupper givet en eller anden form for psykosocial behandling sideløbende med den farmakologiske behandling, der studeres. Den givne psykosociale behandling er af meget varierende karakter.

Aversive stoffer (Disulfiram (Antabus[®]))

Disulfiram (Antabus[®]) viste sig ved en tilfældighed at have en hæmmende effekt på ALDH (acetaldehyddehydrogenase), således at acetaldehyd ophobes ved alkoholindtagelse og giver anledning til alkohol-antabus reaktionen (140), som består af flushing (rødme af huden på grund af karudvidelse), lavt blodtryk, hjertebanken, åndenød, varmfornemmelse, angst, hovedpine, kvalme og opkastninger. Disulfiram har mange metabolitter, hvoraf diethyldithiomethylcarbamat (Me-DDC) og diethylthiomethylcarbamat (Me-DTC) formentlig er de mest biologisk aktive. Der er store individuelle variationer for så vidt angår den dosis, der skal til for at opnå tilstrækkelig metabolisk effekt (140, 141). Det er mange steder almindeligt at dosere disulfiram dagligt i de første dage med henblik på opfyldning og herefter overgå til administration af disulfiram to gange ugentligt. Der er ikke nogen evidens for bedre effekt ved brug af opfyldningsregime i forhold til dosering af disulfiram to gange ugentligt fra behandlingens start. Patienter, der starter på disulfiram er ofte velmotiverede ved behandlingens start, hvorfor det ikke er nødvendigt med en hurtigt indsættende effekt. Alkohol-disulfiram reaktionen kan udløses op til 1 uge efter sidste disulfiram indtagelse.

Ud over effekten på ALDH har det nyligt vist sig, at disulfiram øger koncentrationen af dopamin i hjernen via en hæmning af enzymet dopamin-β-hydroxylase (142). I RCT er det vist, at disulfiram har signifikant effekt på patienter med kokainafhængighed – både patienter, der samtidig var afhængige af alkohol (143), men også patienter, der ikke samtidigt er afhængige af alkohol (144, 145), og effekten var mest udtalt hos patienter, der ikke samtidigt havde alkoholproblematik. Hvis man i dette studie kigger på effekten af disulfiram på alkoholforbruget, var der ikke nogen signifikant forskel på alkoholforbruget i den gruppe, der fik placebo og den gruppe, der fik disulfiram (144).

Disulfiram doseres i tabletter à 200 mg, typisk i en dosis på 2-400 mg dagligt i 2 ugentlige doser, men der er store individuelle variationer for så vidt angår de doser, der skal til for at opnå blokering af ALDH. Ud over den »ønskede« effekt har disulfiram en række bivirkninger som neuropati, psykotiske reaktioner, blodtryksfald og hjertebranken, der er dosisafhængige. I placebokontrollerede undersøgelser er der ikke fundet signifikant øget hyppighed af bivirkninger ved disulfirambehandling, bortset fra søvnhed (146). Herudover er der interaktioner med mere end 40 forskellige lægemidler. En af de mest frygtede bivirkninger er en idiosynkratisk hepatitis, som ikke er dosisafhængig og som i en dansk undersøgelse har en incidens rate på cirka 1 af 25.000 behandlede patienter per år (147). Denne reaktion optræder med maksimum efter 60 dages behandling. Nogle har advokeret for helt at undgå at administrere disulfiram til patienter med leversygdom, men risikoen for forværring af leversygdom og deraf følgende komplikationer som følge af fortsat alkoholforbrug må skønnes at være langt større end risikoen for at udvikle disulfiram relaterede bivirkninger – naturligvis under forudsætning af, at der er en effekt af disulfiram. Nogen advokerer for at kontrollere leverbiokemi ved blodprøver før, under og efter disulfirambehandling, men der er ikke enighed herom (148). Behandlingen kan påbegyndes typisk 24 timer efter sidste alkoholindtagelse ved blodalkoholkoncentration på 0 eller en alkometertest, der viser promille <0,2.

Siden opdagelsen i 1948 har antabus fået en meget stor udbredelse i dansk alkoholbehandling. Der blev i 2004 solgt 5.134.000 definerede døgndoser (DDD) antabus (bilag 11). En spørgeskemaundersøgelse har vist, at Danmark er det land, hvor disulfiram har vundet størst udbredelse (149).

Det er vanskeligt at lave placebokontrollerede studier med disulfiram, blandt andet fordi det er vanskeligt at fremstille placebotabletter, idet disulfiram har en meget fremtrædende smag. Det er for disulfirams behandling også mere den psykologiske effekt af at vide, at man får et stof, der potentielt kan give ubehagelige virkninger ved alkoholindtagelse, der testes, frem for en egentlig biologisk effekt. Et egentligt dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg er det ikke muligt at gennemføre alene af den grund, at blindingen vil forsvinde ved alkoholindtagelse.

I de foreliggende undersøgelser er disulfiram givet enten superviseret eller usuperviseret. Ved usuperviseret disulfiram forstås for eksempel, at patienten får en recept på disulfiram hos egen læge og indtager tabletterne uovervåget. Ved superviseret disulfiram forstås, at patientens indtagelse af antabus overvåges typisk ved fremmøde i et ambulatorium eller hos egen læge to gange om ugen og ofte som blot ét element i alkoholbehandlingen. Nedenfor er den foreliggende sekundære litteratur om disulfiram gennemgået (se bilag 16).

Hughes og Cook (150) gennemgik i 1997 resultaterne af i alt 24 studier af effekten af disulfiram, givet enten som tabletter eller som depotadministration ved subkutan implantation. Studierne blev identificeret gennem litteratursøgning, men der er ikke anført kriterier for udvælgelsen af studierne, endelige litteratursøgningen. Blandt studierne var der kun 4 enkeltblindede og 1 dobbeltblindet studie. Der blev ikke foretaget metaanalytiske beregninger og ikke anført detaljerede resultater fra de enkelte studier. Konklusionerne er derfor af begrænset værdi, men det anføres dog, at studierne demonstrerer hvor vanskeligt det er at lave gode videnskabelige undersøgelser af disulfirams effekt, at mange studier inkluderede specielle patientgrupper, og at der på trods af de mange studier var en overraskende mangel på evidens for effekten af disulfiram.

West et al. (151, 152) gennemgik i 1999 de på daværende tidspunkt foreliggende studier, men uden at foretage selvstændige metaanalyser, da man ikke fandt det rimeligt, fordi studierne kun i få tilfælde var sammenlignelige, ligesom varighed og varighed af follow-up varierede så meget, at metaanalyser ikke var mulige. For disulfiram givet som depotbehandling var der to studier, som ikke viste signifikant reduktion i alkoholindtagelse i forhold til behandling med placebo. Studier, hvor effekt målet var antal afholdende dage gav inkonsistente resultater. Det samme var tilfældet i studier, der anvendte andre effektmål som recidivrate, tid til alkoholindtagelse og forskellige biologiske mål. Det blev konkluderet, at der ikke tilstrækkelig evidens for effekt af disulfiram givet som depotbehandling.

For så vidt angår disulfiram givet som tabletter fandt man, at disulfiram kun havde signifikant effekt i forhold til at nedsætte antallet af dage med alkoholindtagelse, mens andre effektmål gav inkonsistente resultater.

Garbutt et al. (152) fandt i 1999 ved systematisk litteratursøgning 375 artikler om effekten af farmakologisk behandling af alkoholafhængighed. Efter kvalitetsvurdering af de enkelte studier ud fra forudlagte kriterier fandt man 36 studier, som opfyldte kriterierne for effektmål. Der blev ikke foretaget kvantitative metaanalyser eller gjort forsøg på at summere resultaterne på anden vis. For så vidt angår disulfiram anføres det, at der blev fundet i alt 135 studier, men kun 11 af disse var kontrollerede studier og af en tilstrækkelig kvalitet, heraf 6 med anvendelse af disulfiram givet som depotbehandling (se nedenfor). Efter gennemgang af studierne kunne det konkluderes, at 2 ud af 4 studier viste effekt af disulfiram givet som tabletter på antallet af dage uden alkoholindtagelse, mens de øvrige ikke viste nogen effekt af disulfiram.

Ludbrook et al. (57) gennemgik i 2002 alkoholbehandlingsområdet i en extensiv gennemgang af sekundærlitteratur og har efterfølgende opdateret oversigten i 2004 (58), men der gengives ikke kvantitative analyser af effekten af disulfiram. Det konkluderes, at der er nogen evidens for effekt af disulfiram, men det underbygges ikke af data i oversigterne.

I en stor gennemgang af evidensen for effekt af forskellige former for alkoholbehandling gennemgik Shand et al. i 2003 (153) både sekundær litteratur og RCT, men uden at foretage selvstændige metaanalyser. Det blev konkluderet, at usuperviseret disulfiram har begrænset effekt på grund af lav compliance, mens man ved forbedret compliance ved superviseret disulfiram kan opnå en vis effekt. Der er ikke dokumentation for effekt af af disulfiram givet som depotbehandling. Der henvises i oversigten til en metaanalyse fra den samme gruppe fra 1993 (107), hvor der refereres en lille positiv effekt (+0,15) lige efter behandlingens ophør, 6-11 måneder efter behandling (+0,30) og 12-23 måneder efter behandling (+0,10).

Slattery et al. (113) gennemgik i 2003 en anden, meget omfattende oversigt over alkoholbehandlingsområdet, herunder tidligere publiceret sekundær litteratur og foretog herudover selv kritisk litteratursøgning og individuelle metaanalyser, også for så vidt angår farmakologisk behandling. For disulfiram fandt kun få studier nåde for forfatterens kritiske blik og blev inkluderet i en metaanalyse som viste, at der ikke var signifikant effekt af usuperviseret disulfiram. Igen blev der lagt vægt på vanskelighederne ved at foretage gode randomiserede studier med disulfiram.

Berglund (8) fandt 3 placebokontrollerede studier af effekten af disulfiram og ét placebokontrolleret studie af effekten af calcium-carbimid. Som anført ovenfor er det nødvendigt med et specielt design for at gennemføre et godt RCT af effekten af antabus. I to af de studier der indgik i Berglunds oversigt var patienterne randomiseret til tre alternativer – vitamin-tabletter, disulfiram 1 mg og disulfiram 250 mg. Efter randomisering blev patienterne i placebogrupperne i 3 af de 4 studier informeret om, at de ikke fik disulfiram. Som i mange andre studier af effekt af alkoholbehandling var der stort frafald blandt de deltagende patienter. I to studier blev disulfiram/calcium carbimid administreret uden supervision. En metaanalyse af de fire studier viste ingen effekt af disulfiram sammenlignet med placebo, men når man i analyserne inddrog hvordan disulfiram blev givet, var superviseret administration bedre end usuperviseret. Blandt de 4 studier er der ét studie, hvor man har forsøgt at tage hensyn til nogen af de specielle krav, der må være til undersøgelsesdesign og ét studie, der opnåede en høj kvalitetsscore (154). I dette studie fandt man ikke nogen signifikant effekt på hverken antallet af afholdende patienter eller tid til første recidiv. Det er samtidig det største placebokontrollerede studie, og man fandt, måske ikke særligt overraskende, størst effekt hos ældre patienter med stor motivation. I et enkelt placebokontrolleret studie blev disulfiram administreret under supervision, og i dette studie blev der fundet signifikant højere antal afholdende dage i disulfiram gruppen (155) end i placebogruppen. I 4 studier blev superviseret disulfiram sammenlignet med usuperviseret disulfiram, og en metaanalyse viste signifikant bedre effekt af superviseret disulfiram.

I det såkaldte Mesa Grande projekt opsamles kontinuerligt informationer om RCT inden for alkoholbehandlingsområdet i form af et fortløbende systematisk review. Miller og Wilbournes oversigt over projektet fra 2002 (26) omhandlede i alt 361 individuelle studier. Alle studier blev gennemgået ud fra fastlagte kriterier, og man gav hvert studie en kvalitetsscore, baseret på 12 dimensioner på grundlag af en gennemgang af 2 uafhængige reviewere. Herudover blev der for hvert studie vurderet, hvor stærk evidens studiet giver for et konkret effektmål. Endelig blev kvalitetsscoren og effektscoren multipliceret og adderet til en kumulativ evidens score (CES) for den pågældende behandlingsmetode. Der er altså tale om en sammenligning af forskellige behandlingsmetoder, mens det er vanskeligt at vurdere behandlingerne enkeltvist. Disulfiram opnåede en rangering som nr. 12 af 46 behandlinger, og halvdelen af de inkluderede studier viste positiv effekt. Det konkluderes, at der er nogen evidens for effekt af disulfiram.

Tønnesen et al. har demonstreret, at 1 måneds alkoholabstinens ved hjælp af kontrolleret disulfiram indtagelse 2 gange ugentligt sammenlignet med ingen behandling reducerede postoperativ morbiditet hos 42 patienter med alkoholproblematik (156). Dette studie demonstrerer effekten af alkoholafholdenhed på postoperative komplikationer, men siger ikke noget om effekten af disulfiram på afhængighed som sådan, som det har været hævdet (157), fordi der ikke var dokumentation for, at patienter var afhængige – en del har formentlig haft skadeligt forbrug eller storforbrug, og fordi studiet ikke opfyldte kriterierne for et RCT af effekten af disulfiram, idet der ikke var nogen placebo-gruppe. Det kan lige såvel være interventionen ved fremmøde to gange om ugen, der har haft effekt og ikke additionen af disulfiram.

Nyere studier af effekten af disulfiram har vist, at farmakologisk behandling med naltrexon, disulfiram eller begge stoffer er bedre end placebo, men uden forskelle mellem de tre aktive grupper i et RCT med 250 deltagere (158). I to indiske studier er effekten af disulfiram undersøgt i RCT mod henholdsvis naltrexon (159) og acamprosat (160). I begge studier var recidivraten signifikant lavere blandt de, der fik disulfiram. Endelig har et nyligt, åbent finsk studie vist, at både acamprosat, naltrexon og disulfiram medførte signifikant bedring, og disulfiram var signifikant bedre end både naltrexon og acamprosat (161). Studiet er indtil videre kun publiceret i abstract.

Det har været forsøgt at administrere disulfiram som depotmedicin, men for det første er det vist, at der ikke opnås koncentrationer af disulfiram eller undersøgte metabolitter, der kan forventes at have biologisk effekt, og for det andet viser de fleste studier om effekten af disulfiram givet som depotbehandling, at behandlingen ikke har nogen effekt (162-165). En gennemgang af 5 placebo-kontrollerede studier viste varierende resultater (152). Herudover vil den gruppe, hvor der kunne være indikation for depot administration tilhøre den tungeste gruppe med mindst motivation for behandling og størst risiko for recidiv. I denne gruppe med stor recidivrisiko vil det være både risikabelt og uetisk at administrere en behandling, der potentielt kan have alvorlige bivirkninger ved alkoholindtagelse.

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Usuperviseret peroral disulfiram er uden dokumenteret effekt på antal totalt afholdende sammenlignet med placebo	1a
Superviseret disulfiram er signifikant bedre end placebo for så vidt angår antal ædru dage	1b
Superviseret disulfiram er signifikant bedre end usuperviseret disulfiram med total afholdenhed og antal dage med alkoholindtagelse som effektmål	1a
Depotadministration af disulfiram er uden dokumenteret effekt på tid til første alkoholindtagelse, kvantitativ alkoholindtagelse, recidiv, eller antal ædru dage sammenlignet med placebo	1b
Andre konklusioner	
Disulfiram har fortsat en plads i alkoholbehandling	
Manglende viden	
Yderligere undersøgelser hvor disulfiram sammenlignes med anden farmakologisk behandling	
Yderligere forskning i metoder, der øger fastholdelse af patienter i behandling er ønskelig	

NMDA-antagonist. Acamprosat (Campral®)

Acamprosat er et stof, der menes at virke ved at nedsætte glutamat transmissionen gennem en påvirkning af NMDA receptoren, muligvis ved binding af calciumkanalblokkere (166). Herudover

har acamprosat formentlig en GABA-agonist effekt (167). Acamprosat modvirker dermed den neurofysiologiske ubalance mellem hjernens excitatoriske og inhibitoriske systemer, der eksisterer hos alkoholafhængige efter ophør med alkoholindtagelse. Stoffet blev først markedsført i Frankrig i 1989.

Acamprosat doseres i tabletter à 333 mg. Til voksne <60 kg er doseringen 4 tabletter dagligt i 3 doser (1+2+1 tablet dagligt) og til patienter >60 kg er det 2 tabletter 3 gange dagligt. Behandlingen fortsættes, selvom patienten begynder at drikke igen. I de seneste studier er der typisk anvendt en fikseret dosis på 6 tabletter dagligt, uafhængig af kropsvægt. Steady state plasmakoncentration opnås efter 5-7 dages behandling. Halveringstiden er 15-30 timer.

Forbruget af acamprosat har været stigende i de sidste 5 år, men udgjorde i 2004 kun 35.000 DDD (bilag 11).

90% af acamprosat udskilles renalt, og før behandlingsstart bør nyrefunktion og leverfunktion vurderes klinisk og biokemisk. Naltrexon øger absorptionen af acamprosat med 35% øget serumkoncentration til følge, mens acamprosat ikke ændrer naltrexons farmakokinetiske parametre (168). Denne interaktion har næppe klinisk betydning (168).

Acamprosat har få bivirkninger, hvoraf gastrointestinale bivirkninger i form af diaré er de hyppigste. Herudover er der beskrevet hudkløe, udslæt, paræstesier, nedsat libido og konfusion, men kun i få tilfælde. Acamprosat er kontraindiceret hos patienter med kendt overfølsomhed over for stoffet og hos patienter med nyre-insufficiens og patienter med svært nedsat leverfunktion (CHILD-Pugh klasse C). Stoffet bør ikke gives til ammende og gravide.

Acamprosat har ingen interaktioner med alkohol og få interaktioner med andre lægemidler, især ikke med stoffer, der anvendes under afrusning og abstinensbehandling.

Viden er insufficient for så vidt angår starttidspunkt af farmakologisk behandling, men de fleste anbefaler, at man starter 1-4 uger efter sidste alkoholindtagelse. Det samme gælder behandlingsvarighed, hvor de fleste anbefaler 3-6 måneder, men behandlingsvarigheden må vurderes individuelt i samråd med patienten. Der er ikke dokumentation for nogen farmakologisk rebound effekt, når acamprosatbehandling ophører.

Acamprosat er sikkert at indtage under afrusning/abstinensbehandling, og der er ikke dokumentation for, at det er bedre at vente med at starte behandlingen, men acamprosat har ikke nogen effekt på abstinenssymptomer (169).

Studier der har gennemgået evidensen for effekten af acamprosat er beskrevet i bilag 17.

West et al. (151, 152) gennemgik i 1999 de på daværende tidspunkt 9 foreliggende studier, men uden at foretage selvstændige metaanalyser. Ved gennemgang af studierne konkluderes, at der er god evidens for effekt af acamprosat på drikkefrekvens. Mange af studierne viser, at acamprosat medfører en forøgelse af antallet af afholdende dage med 30-50%. Herudover fordobles afholdenhedsraten i mange studier.

Kranzler et al. (170) foretog i 2001 en metaanalyse af 11 studier med over 3.000 deltagende patienter og konkluderede, at acamprosat øgede effekten med 7-11% i forhold til placebo, i forhold til antal dage med totalt afholdenhed, varighed af afholdenhed og fastholdelse i behandling. I dette studie blev der foretaget en lignende metaanalyse af effekten af naltrexon (se nedenfor) med sammenlignelige analyser, og man fandt ikke signifikante forskelle på effekterne af acamprosat og naltrexon. For at etablere et sammenligningsgrundlag blev der foretaget en sammenligning med effekten af antidepressiva af typen SSRI på depression, og ved denne sammenligning var effekten af SSRI på depression 22-31% større end placebo. De fleste studier der indgik i denne metaanalyse

var europæiske og udført som multicenterstudier. Når effektmålet var andelen, der var afholdende og andelen, der forblev i behandling, viste studier signifikant effekt med stor homogenitet, mens der var heterogenitet for den signifikante effekt på kumuleret antal afholdende dage. Derfor blev der foretaget en analyse af potentielt modificerende faktorer. Hverken alder eller behandlingsvarighed havde betydning for effekten, men effekten aftog med faldende andel af mænd i de forskellige studier, og jo større studie, jo mindre effekt blev observeret i øvrigt i lighed med, hvad der ses i en lang række andre terapeutiske studier. I de fleste studier er der anvendt en eller anden form for sideløbende psykosocial behandling, og det er sandsynligt, at en samtidig struktureret, psykosocial behandling er nødvendig for opnåelse af et godt behandlingsresultat, selv om kun få studier har fokuseret på dette.

Ludbrook et al. (57) gennemgik i 2002 den sekundære litteratur på alkoholbehandlingsområdet og har efterfølgende i 2004 opdateret oversigten (58), men som for disulfirams vedkommende gengives ikke kvantitative analyser af effekten af acamprosat.

Shand et al. (153) gennemgik i 2003 hovedresultaterne af RCT med acamprosat uden at foretage metaanalyser. I oversigten fokuseres også på langtidresultater af behandling, hvor der er nogen evidens for effekt af acamprosatbehandling 6 måneder efter ophør af en behandling med acamprosat i 6 måneder, både bedømt på afholdenhed (acamprosat 41% versus placebo 21%), recidiv-rate, tid til første recidiv og fastholdelse i behandling (171). I et andet multicenter studie blev der observeret signifikant flere afholdende et år efter behandlingsophør (39%) i forhold til placebo (17%) (172). Endelig viste et stort multicenterstudie med 12 måneders behandling med acamprosat eller placebo, efterfulgt af 12 måneders follow-up, at der fortsat var signifikant færre kumuleret antal afholdende dage et år efter behandlingens ophør, ligesom 12% af de acamprosatbehandlede fortsat var helt afholdende mod 5% i placebogruppen (173).

Slattery (113) foretog i 2003 en metaanalyse på 17 studier med i alt 4.529 inkluderede patienter med fokus på et sammensat effektmål afhængigt af, hvad der var tilgængeligt i de forskellige studier – enten opnåelse af total afholdenhed eller kontrolleret alkoholforbrug ved studiets afslutning. Der var signifikant effekt af acamprosat sammenlignet med placebo med en OR på 1,73 (NNT= 11). Heterogenitetstesten var signifikant og kunne delvist forklares af variation i studiernes varighed, idet OR for behandlingseffekt steg med varighed af studiet.

Berglund (8) fandt, at alle de 17 placebokontrollerede studier med acamprosat, der forelå har for det første anvendt sammenligneligt design, og for det andet stammer alle fra Europa. Dette kan have betydning, idet organiseringen af alkoholbehandlingen varierer verden over. I USA er der ofte tale om døgnbehandlingssinstitutioner, og ofte sker der en betydelig selektion, før patienterne sættes i behandling. Det kan have betydning for selektionen af de patientmaterialer, der anvendes i videnskabelige studier.

To studier blev ekskluderet fra metaanalysen på grund af utilstrækkelige data. De resterende 15 studier blev inkluderet i en metaanalyse med inklusion af i alt 3.948 patienter. To af disse studier havde inkluderet mere end 500 patienter hver. Metaanalysen viste, at signifikant flere blandt de acamprosat-behandlede var totalt afholdende ved behandlingens afslutning med en OR på 1,93 (1,64-2,28). Med de opgivne data er det ikke muligt at beregne NNT. Lignende resultater blev fundet ved anvendelse af antal afholdende dage som endpoint.

Bouza et al. gennemgik i 2004 13 placebokontrollerede RCT med i alt 4.000 deltagende patienter med behandlingsvarighed på 3-12 måneder (174). I metaanalysen fokuseredes på effektmålet afholdenhedsrate, defineret som andelen af patienter, som gennemførte studiet uden at have indtaget alkohol og som det andet effektmål, den kumulerede varighed af afholdenhed, defineret som summen af perioder med afholdenhed. Heterogenitetstests var negative, og i metaanalysen fandt man, at acamprosat øgede afholdenhedsraten signifikant i forhold til placebo med en NNT på 10. Det vil sige, at der skulle behandles 10 patienter for at opnå, at én patient var afholdende hele studieperioden, som typisk strakte sig over 3-12 måneder. For så vidt angår den kumulerede varighed af

afholdenhed, forlængede acamprosat denne med et vægtet gennemsnit på 26 dage i forhold til placebo. Herudover øgede acamprosat fastholdelse af patienter i behandling med en NNT på 16. Samlet var der ikke forskel på hyppigheden af bivirkninger mellem acamprosat og placebo, men der var signifikant flere acamprosatbehandlede, der fik gastrointestinale bivirkninger (17%) i forhold til placebo (11%).

I den senest gennemførte metaanalyse fandt Mann et al. (175) i alt 19 publicerede, placebokontrollerede studier af effekten af acamprosat. To studier blev ekskluderet. Det primære effektmål var vedvarende afholdenhed, og efter 6 måneder var 36,1% afholdende blandt de, der havde fået acamprosat, mens 23,4% var afholdende blandt de placebobehandlede. NNT var 8. Test for heterogenitet var signifikant, hvilket ikke var tilfældet efter 12 måneder. Efter 12 måneder var der fortsat signifikant flere afholdende blandt de acamprosatbehandlede, ligesom acamprosat medførte signifikant flere afholdende dage efter både 3, 6, og 12 måneder. Endelig havde acamprosat en lille, men signifikant effekt på antallet, der forblev i behandling i forhold til placebo. Alder, køn og sværhedsgraden af afhængigheden havde ikke nogen prædiktiv værdi i relation til behandlingseffekt.

Mesa Grande studiet er beskrevet ovenfor i afsnittet om disulfiram. I denne analyse opnåede acamprosat (5 studier) en kumuleret evidens score på 116, svarende til en rangering som nr. 3 på en liste over 46 behandlinger af alkoholproblematik (26).

Et nyere multicenterstudie af acamprosats effekt fra 2003 hos koreanske alkoholafhængige (176) viste ikke signifikant effekt af acamprosat versus placebo – en forskel fra de fleste europæiske studier, der kan skyldes, at de koreanske patienter havde sværere afhængighed end tilfældet er i de europæiske studier og havde dårligere socialt netværk. Herudover blev behandlingen startet kort tid efter sidste alkoholindtagelse, og den sideløbende psykosociale intervention var meget varierende. Der er desuden nyligt publiceret et brasiliansk dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret studie, som viste signifikant effekt af 12 ugers acamprosatbehandling på andelen, der var totalt afholdende efter undersøgelsesperioden (177).

Mason et al. har nyligt publiceret det første RCT omkring effekten af acamprosat fra USA (178). 601 patienter med alkoholafhængighed blev randomiseret til behandling med henholdsvis acamprosat 2 g/dag (N=258), acamprosat 3 g/dag (N=83) eller placebo (N=260). Det primære effektmål var antallet af alkoholfrie dage i løbet af 6 måneder. Alle fik en standardiseret psykosocial behandling. I den primære analyse var der ikke signifikant forskel på de to grupper, men efter korrektion for en række baggrundsfaktorer var der signifikant flere alkoholfrie dage i de to acamprosat grupper (acamprosat 2 g/dag: 58,2%; acamprosat 3 g/dag: 62,7%) i forhold til placebo (52,3%). Gastrointestinale bivirkninger var hyppigere i acamprosat grupperne med diaré som det hyppigst forekommende problem (35%), men der var ingen sværere bivirkninger – heller ikke påvirkning af lever- eller nyrefunktion. Der var ikke nogen effekt af acamprosat på selvrapporteret craving, og der blev kun observeret effekt af acamprosat hos patienter med høj motivation.

Herudover er resultaterne af det store amerikanske COMBINE studie publiceret for nyligt (123). I et multicenter RCT (11 centre) blev i alt 1383 patienter randomiseret til naltrexon 100 mg/dag, acamprosat 3 g/dag, begge farmakologiske behandlinger og/eller begge placebobehandlinger, med eller uden kognitiv adfærdsbehandling, som bestod af median 10 (maksimalt 20) 50-minutters sessioner. Herudover fik alle i de 8 behandlingsgrupper 9 20-minutters varende konsultationer med 1-2 ugers interval med en autoriseret sundhedsperson (læge, sygeplejerske eller farmaceut). Disse konsultationer havde karakter af rådgivende samtaler fokuseret omkring afholdenhed, compliance, generelle helbredsspørgsmål og medicinadministration. En niende gruppe fik kognitiv behandling uden farmakologisk behandling (heller ikke placebo) og uden rådgivende samtaler. Behandlingen varede i 4 måneder, og patienterne blev fulgt op til 1 år efter behandlingens afslutning.

Det primære effektmål var andelen af afholdende dage og tid til recidiv (første dag med indtagelse af 5 genstande eller mere for mænd og 4 genstande eller mere for kvinder). I alle grupper observerede

man en betydelig reduktion i alkoholproblemets sværhedsgrad, men der kunne i dette studie ikke påvises nogen effekt af acamprosat, hverken i kombination med kognitiv behandling eller naltrexon eller begge.

Øvrige resultater fra COMBINE studiet behandles i afsnittet om naltrexon nedenfor.

I efterhånden talrige europæiske studier er der konsistent evidens for effekt af acamprosat i modsætning til resultaterne fra for eksempel ovenstående amerikanske studier. Hvad denne forskel beror på er uklart, men kan have at gøre med forskelle i de undersøgte populationer (alder, race, sociale variable, sværhedsgrad af afhængighed). Herudover kan hyppig follow-up alene påvirke resultaterne.

I et stort RCT med høj generaliserbarhed af effekten af acamprosat på 422 alkoholafhængige, der blev behandlet i den primære sundhedstjeneste viste Kiritzé-Topor et al. i 2004 (179), at der var signifikant bedre effekt af acamprosat i forhold til placebo, idet 64% af de acamprosatbehandlede ikke havde alkoholrelaterede problemer mod 50% af de placebobehandlede, ligesom antallet af afholdende og quality of life var større i den behandlede gruppe. Flere studier af effekten af farmakologisk behandling på alkoholafhængige er nødvendige, før der drages nogen endelig konklusion for så vidt angår anvendelse i primær sektoren..

Kun få har kigget på hvilke faktorer, der prædikerer en positiv behandlingseffekt. Det er vigtigt med henblik på at kunne matche patienterne til den rigtige behandling. Verheul et al. (180) samlede i 2005 resultaterne fra 7 europæiske studier med i alt 1.485 inkluderede patienter og undersøgte følgende faktorer: Oplevelse af abstinenssymptomer, køn, debutalder, familiær disposition for alkoholafhængighed, angstsymptomer og sværhedsgrad af craving. Debutalder, køn, oplevelse af abstinenssymptomer og familiær disposition havde ikke nogen indflydelse på acamprosats effekt på alkoholrelaterede effektmål som kumuleret varighed af afhængighed, total afholdenhed og tid til første recidiv. Derimod var der signifikant bedre behandlingsresultater jo sværere craving og jo sværere angstsymptomer, patienterne havde. Dette er et uhyre interessant studie som sammen med resultaterne af tilsvarende undersøgelser af naltrexons effekt tegner et billede af en mere differentieret farmakologisk intervention, end tilfældet har været hidtil.

Endelig er der nyligt publiceret et arbejde, hvor de foreliggende farmakoøkonomiske studier af acamprosat gennemgås. Alle studier viser, at acamprosat udover at øge afholdenhedsraterne også udgør en økonomisk attraktiv behandling (181).

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Acamprosat er mere effektivt end placebo	1a
Acamprosat har dokumenteret effekt på følgende effektmål: <ul style="list-style-type: none"> ■ Total afholdenhed ■ Antal afholdende dage ■ Varighed af afholdenhed ■ Fastholdelse i behandling 	1a
Prædiktive faktorer for positivt behandlingsresultat: <ul style="list-style-type: none"> ■ Stor grad af craving ■ Angstsymptomer 	1a
Acamprosat har effekt i langtidsstudier (12 md efter ophør)	1b
Acamprosat har få bivirkninger og kontraindikationer	1a
Psykosocial behandling bør fortsætte sideløbende med acamprosat	5
Andre konklusioner	
Acamprosat er særdeles velundersøgt	
Acamprosat har få interaktioner	
Compliance kan være et problem på grund af dosering 3 gange dagligt og pris	
Effekten af acamprosat er overvejende dokumenteret i europæiske studier	
Manglende viden	
Flere studier om prædiktive faktorer for behandlingsresultat er ønskelige	
Flere studier i almen praksis er ønskelige	
Flere studier med kombinationsbehandling er ønskelige	
Yderligere viden om det optimale starttidspunkt for behandling	

Opioid antagonister. Naltrexon (Revia®), Nalmefen

Naltrexon er en opioid antagonist, som ved blokering af opioid systemet reducerer alkohols belønningseffekt. Det første RCT med naltrexon blev foretaget i 1986.

Naltrexon doseres i tabletter à 50 mg én gang dagligt. Dosis kan reduceres hos patienter, der har bivirkninger, ligesom få patienter kræver en øget dosis (100 mg dagligt). Behandlingen bør fortsættes, selv om der opstår recidiv af alkoholproblemet. Forbruget af naltrexon er meget beskedent i Danmark og udgjorde i 2004 kun 10.000 DDD (bilag 11).

Efter absorption foregår der en first-pass metabolisme af naltrexon i leveren. Mindre end 1% af naltrexon udskilles uomdannet i urinen. Konjugeret og ukonjugeret 6- β -naltrexol er de væsentligste metabolitter, der findes i serum. Halveringstiden af naltrexon er 4 timer og af 6- β -naltrexol 13 timer.

10-15% af patienterne får bivirkninger med kvalme, hovedpine, svimmelhed, træthed, søvnforstyrrelser, opkastninger og angst som de hyppigste. I et stort RCT med fokus på bivirkninger ophørte 15% af de 570 patienter, der fik naltrexon med at tage medicinen på grund af bivirkninger (182). I et studie er der fundet flere depressive symptomer hos naltrexonbehandlede, så under behandling bør man være opmærksom på udvikling af depressive symptomer, for eksempel ved systematisk screening for depression (183).

Naltrexon er hepatotoksisk i doser på 150 mg dagligt eller mere (184), og FDA i USA advarer mod denne bivirkning. Inden behandlingsstart skal patienter have kontrolleret leverfunktion klinisk og biokemisk. Naltrexon er kontraindikeret hos patienter med akut hepatitis og svær kronisk leverdysfunktion og hos patienter, der er overfølsomme for stoffet eller som er i opioidbehandling eller aktivt misbrugeropioider. Det bør herudover ikke gives til ammende eller gravide kvinder. Naltrexon har ingen interaktion med alkohol. Både naltrexon og disulfiram er potentielt hepatotoksiske, og nogle anbefaler, at de to stoffer ikke bruges sammen. Der er imidlertid ingen dokumentation for en sådan rekommendation hos patienter med normal leverfunktion.

Ligesom for acamprosats vedkommende er den nuværende viden om det optimale tidspunkt for behandlingens start mangelfuld, men der er ikke noget i vejen for at starte behandlingen, når den akutte afrusning og abstinenssymptomer er væk, det vil sige cirka 1 uge efter sidste alkoholindtagelse, og naltrexon er allerede anvendt i afrusningsfasen (185). Et enkelt studie tyder endda på bedre effekt af naltrexon hos patienter, der er aktivt drikkeende i forhold til patienter, der indgik i undersøgelsen efter at være blevet afholdende (186). Det samme gælder behandlingsvarighed, hvor de fleste anbefaler 3-6 måneder, men behandlingsvarigheden må vurderes individuelt i samråd med patienten. Der er ikke dokumentation for, at naltrexonbehandling medfører afhængighed i sig selv og heller ikke abstinenssymptomer ved behandlingsophør.

Nalmefen er en mere specifik opioid antagonist, som endnu ikke er markedsført i Danmark. Nalmefen ligner naltrexon strukturelt og er en ren opioid antagonist ligesom naltrexon. Nalmefen synes at have en række farmakologiske fordele i forhold til naltrexon, herunder nogen hepatotoksicitet, længere halveringstid i plasma, større biotilgængelighed og længere virkningsvarighed (187). Herudover binder nalmefen sig til δ -receptorer med større affinitet end naltrexon, og det er vist i dyremodeller, at antagonist, der binder sig til δ -receptorer reducerer alkoholforbrug i større udstrækning (188).

De fleste af nedenstående studier (bilag 18) er lavet med samtidig psykosocial behandling, og i nogen studier er der observeret større effekt blandt de, der samtidig med naltrexon har fået psykosocial behandling i forhold til de, der ikke har.

West et al. (151, 152) gennemgik i 1999 de på daværende tidspunkt 3 foreliggende placebokontrollerede studier af naltrexons effekt, men uden at foretage selvstændige metaanalyser. Ved gennemgang

af studierne konkluderes det, at der på trods af det beskedne materiale med kun 271 inkluderede patienter er god evidens for effekt af acamprosat på afholdenhedsraten, hvis behandlingen kombineres med psykosocial intervention, men også på andre effektmål.

Kranzler og Van Kirks metaanalyse fra 2001 (bilag 18) (170) viste, at naltrexon var 12-19% bedre end placebo, vurderet på en række forskellige effektmål. Som nævnt ovenfor blev der ikke fundet nogen signifikant forskel på effekten af acamprosat og naltrexon, hvilket bekræftes af en direkte sammenligning mellem naltrexon og acamprosat, hvor der heller ikke var nogen signifikant forskel på de to behandlinger i forhold til hinanden, mens begge var signifikant bedre end placebobehandling (189). I en anden sammenligning af 12 måneders behandling med henholdsvis acamprosat og naltrexon i et åbent studie var der signifikant færre recidiveret i naltrexon gruppen, ligesom sværhedsgraden af craving var mindre i naltrexon gruppen (190). I metaanalysen (170) var der stor homogenitet mellem studierne for så vidt angik de signifikante effekter på andelen af afholdende og andelen af recidiv og manglende effekt på antal genstande per drikkedag og andelen, der blev fastholdt i behandling. Der var signifikant test for heterogenitet for analysen med andelen af dage med alkoholindtagelse som effektmål. Der blev derfor foretaget en analyse af potentielle modificerende faktorer på dette effektmål. Hverken alder, køn, varighed af behandling, publikationsår eller studiernes størrelse influerede på resultaterne.

De fleste naltrexon studier, der indgik i denne metaanalyse var amerikanske og udført på et enkelt center.

I Streeton og Wheelans studie fra 2001 (191) blev der foretaget metaanalyse på 7 placebokontrollerede studier af naltrexons effekt på ambulante patienter med alkoholafhængighed, hvoraf 6 studier også indgik i Kranzlers metaanalyse (170). Der indgik i alt 804 patienter i metaanalysen, og i alle 7 studier var behandlingsvarigheden 12 uger og i det hele taget foretaget med samme metodologi, inkluderende en eller anden form for psykosocial behandling. Metaanalysen viste, at de naltrexonbehandlede havde 14% mindre recidivrate, 10% større afholdenhedsrate, 3% mindre antal drikkedage og drak 1 genstand mindre per drikkedag sammenlignet med de, der fik placebo (bilag 18). Uanset effektmål var test for heterogenitet insignifikant. Der var ikke signifikant forskel på de to grupper for så vidt angår bivirkningsfrekvens. De eneste to studier, hvor man ikke kunne påvise signifikant effekt af naltrexon var europæiske og var herudover de største af de 7 inkluderede studier med i alt 346 patienter, mens resten var amerikanske.

Ludbrook et al. (57) gennemgik i 2002 den sekundære litteratur om alkoholbehandlingsområdet og har efterfølgende opdateret oversigten i 2004 (58), men som for disulfirams og acamprosats vedkommende gengives ikke kvantitative analyser af effekten af naltrexon.

Slattery (113) foretog i 2003 en metaanalyse på 17 studier med i alt 2.113 inkluderede patienter med fokus på et sammensat effektmål afhængigt af, hvad der var tilgængeligt i de forskellige studier – enten opnåelse af total afholdenhed eller kontrolleret alkoholforbrug ved studiets afslutning. Der var signifikant effekt af naltrexon sammenlignet med placebo med en OR på 1,46 (NNT= 11). Som for acamprosats vedkommende var heterogenitetstesten signifikant, men kunne ikke forklares af de variabler, man forsøgte at undersøge (årstal for publikation, studiets størrelse, effektmålet, og studiets varighed). Slattery et al. (113) peger også på, at der er betydelig forskelle på andelen, der opnår positivt resultat af behandlingen af henholdsvis acamprosat (26% i acamprosatgruppen mod 18% i placebogruppen) og naltrexon (51% i naltrexon gruppen mod 41% i placebogruppen). Dette tyder på, at der er betydelige forskelle på de studier, der har undersøgt effekten af henholdsvis acamprosat og naltrexon. Det kan være forskelle på effektmål, varighed af behandling og follow-up samt patientkarakteristika.

I Berglunds store gennemgang af metoder til behandling af alkoholafhængighed refereres 21 publicerede studier om effekten af naltrexon med i alt 2.253 inkluderede patienter (8). 13 af disse studier havde inkluderet mere end 50 patienter, mens de resterende var små. På tidspunktet for oversigten

publicering var mange af naltrexonstudierne ikke publiceret. Herudover var studierne meget heterogene, og Berglund lavede ikke en egentlig metaanalyse. 8 af de 13 studier viste positiv effekt af naltrexon ved intention to treat analyse i de enkelte studier, mens to studier kun var positive, såfremt man nøjedes med at analysere de patienter, der gennemførte behandlingen, og 3 studier var negative. I nogen studier blev der lavet en sekundær randomisering til enten kognitiv terapi eller almindelig støtte. Effekten af naltrexon/nalmefen blev overvejende fundet i de grupper, der også havde fået kognitiv behandling (3 studier). Herudover blev der lavet en opdeling af alle studier efter hvilken behandling, der var givet sideløbende med den farmakologiske behandling. Det så ud til, at positiv effekt af naltrexon overvejende ses i de studier, hvor der var anvendt kognitiv behandling eller lignende metoder, mens det ikke var tilfældet, såfremt der var anvendt 12-trinsmodellen eller ustruktureret støttende behandling. Dette tyder på, at struktureret psykosocial intervention er nødvendig samtidig med naltrexonbehandling.

Naltrexon er i to små studier sammenlignet med disulfiram med inkonklusive resultater (8).

Shand et al. (153) pegede på, at bivirkninger af naltrexon i form af træthed og gastrointestinale bivirkninger medfører nedsat compliance, men bidrager i øvrigt ikke til noget yderligere i forhold til ovenstående metaanalyser.

Bouza et al. (174) gennemgik i 2004 19 studier af naltrexons effekt med i alt 3.205 inkluderede patienter. De fleste studier evaluerer effekten af en relativt kortvarig behandling på 12 uger. Ligesom med mange af de andre metaanalyser peges på vanskelighederne ved at foretage metaanalyser, fordi de data- og effektmål, der anvendes i forskellige studier ofte varierer meget. Bouza et al. fokuserede på recidivrate og afholdenhedsrate som primære effektmål. Metaanalysen viste, at naltrexon reducerede recidivraten signifikant i forhold til placebo med en NNT på 9, mens der ikke var signifikant effekt på afholdenhedsraten. Herudover fandt man, at naltrexon havde positiv effekt på en række sekundære effektmål som antal drikkedage, total alkoholindtagelse, antal afholdende dage, og antal genstande per drikkedag. I næsten alle de inkluderede studier er der anvendt en eller anden form for psykosocial behandling sideløbende med den farmakologiske behandling. Der var signifikant flere bivirkninger blandt de, der fik naltrexon, såvel gastrointestinale som neuropsykiatriske.

Ud over ovenstående metaanalyser er der nyligt publiceret et Cochrane review, hvori Srisurapanont og Jarusuraisin foretog en meget omfattende metaanalyse af effekten af naltrexon fra 24 placebokontrollerede RCT med i alt 2.861 inkluderede patienter (192, 193). Metaanalysen fokuserede på to effektmål, antal personer, der fik recidiver og antal personer, der genoptog et alkoholforbrug. De fleste studier havde en behandlingsvarighed på 12 uger eller derunder, mens der kun var få langtidsstudier. Igen er det overvejende i de studier, der er foretaget uden for Europa, hvor man fandt signifikant effekt af naltrexon. Metaanalysen viste, at naltrexon reducerede risikoen for recidiv med 36%, svarende til en NNT på 7. Det vil sige, at der skulle behandles 7 patienter med naltrexon for at forhindre et recidiv. Der var derimod i denne metaanalyse ikke nogen dokumentation for, at naltrexon nedsætter risikoen for at genoptage et alkoholforbrug. Herudover kan naltrexon øge fastholdelse af patienter i behandling, idet naltrexon reducerede risiko for at udgå af behandling med 18%, svarende til en NNT på 13. I metaanalysen fokuserede man også på bivirkninger, hvor man fandt, at især kvalme (én ud af 8 patienter), svimmelhed (én ud af 12 patienter) og træthed (én ud af 17 patienter) var overrepræsenteret blandt de naltrexonbehandlede. Supplement af naltrexonbehandlingen med kognitiv behandling synes at øge effekten målt på tid til første alkoholindtagelse, graden af craving i forhold til naltrexon og mindre indgribende, støttende behandling.

I Mesa Grande studiet opnåede naltrexon en kumuleret evidens score på 100 (6 studier), svarende til en rangering som nr. 4 på en liste over 46 former for behandlingstiltag over for alkoholproblematik (26).

I et nyligt RCT fra 2002 med 105 patienter med alkoholafhængighed havde naltrexon bedre effekt (mediant 90 dage til recidiv; 33,9% recidiverede) end placebo (mediant 42 dage til recidiv; 52,9%

recidiverede) i dette studie, der strakte sig over 12 uger. Der blev ikke givet samtidig psykosocial intervention i dette studie (183). Et mindre RCT fra Taiwan viste mindre craving blandt de patienter, der fik naltrexon sammenlignet med placebo (194).

Anton et al. (195) randomiserede 160 patienter til enten naltrexon eller placebo og enten kognitiv behandling (12 sessioner) eller motiverende samtaler (4 sessioner). Behandlingen varede i 12 uger. Naltrexon øgede tiden til første recidiv, uafhængig af øvrig behandling, men resultaterne var bedst i den gruppe, der også fik kognitiv behandling.

Det nyligt publicerede amerikanske COMBINE studie er tidligere beskrevet i afsnittet om acamprosat (123). Hovedresultatet af studiet var, at der generelt var små forskelle mellem de forskellige interventioner. De patienter, der fik naltrexon uden kognitiv adfærdsterapi havde signifikant flere afholdende dage (80,6%) under behandling sammenlignet med de, der fik placebo uden kognitiv behandling (75,1%). Der var ikke yderligere effekt af at kombinere naltrexon og kognitiv behandling. Begge behandlinger havde signifikant flere afholdende dage, ligesom risikoen for recidiv var lavere i forhold til de grupper, der fik placebo. Lignende resultater blev fundet når man anvendte tid til recidiv som effektmål bortset fra, at hovedeffekten af naltrexon også var signifikant. Resultaterne af andre sekundære effektmål, som antal genstande per drikkedag, antal genstande per dag, tid til først indtagne genstand svarede til ovenstående ligesom naltrexon medførte en reduktion i sværhedsgraden af craving. Endelig anvendte man et sammensat effektmål – godt klinisk resultat – som effektmål, og her havde supplement med kognitiv behandling (71%), naltrexon (74%) eller begge (74%) bedre effekt en rådgivende samtaler alene (58%). Herudover kunne man påvise en signifikant placebo effekt, det vil sige en effekt alene af det at tage en eller anden form for piller (sammen med rådgivende samtaler). Effekten af rådgivende samtaler + piller var signifikant større end i den gruppe, der fik kognitiv behandlingen alene.

Et år efter behandlingens ophør observerede man de samme forskelle mellem behandlingerne, men ingen effekter var signifikante.

COMBINE studiet er et meget vigtigt studie, for det første fordi det er et meget stort studie. For det andet har man i COMBINE studiet undersøgt effekten af kombinationen af flere forskellige behandlinger, og for det tredje dokumenteres det, at effekten af naltrexon kombineret med rådgivende samtaler er sammenlignelig med, hvad man vil kunne opnå ved behandling i almen praksis.

De fleste studier med naltrexon har kun strakt sig over 12-16 uger, og der mangler fortsat gode studier af effekten af længere behandling og langtids follow-up (196). En strategi med fast dosering af naltrexon dagligt i 12 uger og efterfølgende dosering når craving var til stede er afprøvet i et RCT med godt resultat (185).

Naltrexon kan fremstilles således, at det aktive stof afgives langsomt, så man opnår en biologisk aktiv koncentration over mere end 3 uger (197). Det tolereres godt og har en forudsigelig farmakokinetik (198). Langtidsvirkende naltrexon er vist at være effektivt i et mindre studie (199), og nyligt er der publiceret et stort RCT, hvor 627 aktivt drikkende alkoholafhængige blev randomiseret til to doser af et langtidsvirkende naltrexonpræparat eller placebo (200). Naltrexon blev formuleret i mikrosfærer som afgiver naltrexon langsomt med en maksimal koncentration efter 3 dage og efterfølgende virkningsvarighed på mere end 30 dage. Naltrexon blev doseret én gang hver 4. uge i 24 uger. Alle patienter fik sideløbende psykosocial behandling. Efter 6 måneders behandling opnåede de naltrexonbehandlede 17-25% reduktion i frekvensen af dage med stor alkoholindtagelse (>5 genstande per episode) sammenlignet med placebo. Derimod var der ingen forskel på de aktive grupper og placebogruppen for så vidt angår afholdenhedsrate og antal drikkedage. Cirka 10% af de patienter, der fik naltrexon fik bivirkninger med kvalme, hovedpine og træthed som de hyppigste.

Naltrexons effekt synes også at afhænge af hvilken behandling, der gives sideløbende med den farmakologiske behandling, idet effekten er bedre, hvis der anvendes copingstrategier, mens resulta-

terne er dårligst hvis der anvendes almindelig støtte (185, 201). I et andet studie var der ikke forskel på naltrexonbehandlede, der modtog enten støtte eller psykosocial intervention (202).

I et velgennemført RCT fra 2003 viste Balldin et al. (203), at der er en gavnlig interaktion mellem naltrexonbehandling og kognitiv behandling. 118 ambulante alkoholafhængige blev randomiseret til enten placebo eller naltrexon med enten kognitiv behandling eller standardbehandling (støtte) i 6 måneder. Efter 6 måneder viste undersøgelsen, at 78% af patienterne havde god compliance. Blandt de, der fik naltrexon var der signifikant færre dage med stor alkoholindtagelse, og tid til første recidiv var signifikant længere i den gruppe, der havde fået både kognitiv behandling og naltrexon. Craving var signifikant mindre blandt de patienter, der fik naltrexon, mens der ikke var forskel mellem grupperne på ASI-score i løbet af studiet. 72% af de naltrexonbehandlede rapporterede bivirkninger.

Nalmefen er testet i et mindre placebokontrolleret RCT med inklusion af 105 ambulante patienter med alkoholafhængighed, som blev randomiseret til to doser af nalmefen eller placebo i 12 uger (187) sammen med kognitiv behandling. Der var ingen forskel på effekten af de to forskellige doser, som begge var signifikant bedre end placebo for så vidt angår recidivfrekvens. Også efter behandlingens ophør var der færre recidiver blandt de nalmefenbehandlede. Flere nalmefenbehandlede oplevede kvalme under behandlingen, ligesom der var en tendens til flere med søvnforstyrrelser og træthed.

Herudover er nalmefen undersøgt i et RCT med deltagelse af 270 ambulante patienter med alkoholafhængighed som blev randomiseret til 12 ugers behandling med én af 3 doser af nalmefen eller placebo (188). I dette multicenterstudie var der ikke nogen forskel på grupperne for så vidt angår antal dage med stor alkoholindtagelse, grad af craving eller tid til recidiv. Signifikant flere nalmefenbehandlede udviklede bivirkninger i forhold til placebo, især kvalme, svimmelhed og søvnforstyrrelser.

I et specielt designet forsøg er det vist at såvel naltrexon som nalmefen reducerede alkoholinduceret craving hos alkoholafhængige (204). Disse studier af nalmefens effekt er ikke konklusive, men dokumenterer både potentialet og problemerne med opioid antagonist.

Patienter med stærk craving og familiær disposition til alkoholafhængighed disponerer til tidligt debuterende alkoholafhængighed og synes at have lavere koncentrationer af β -endorfin i hjernen, men større β -endorfin frigørelse i hjernen efter alkoholstimulation (205) og højere koncentrationer af opioid receptorer i hjernen (206). Disse patienter synes at respondere bedre på naltrexonbehandling (207). Få studier har set på kliniske prædiktorer for effekt af naltrexon. I et randomiseret åbent studie undersøgte Rubio et al. (208) effekten af 12 ugers naltrexonbehandling over for placebo på 336 mandlige alkoholafhængige. Effekten af naltrexon blev bekræftet, og herudover viste undersøgelsen, at der opnås størst behandlingseffekt blandt alkoholafhængige med tidlig debut (<25 år), familiær disposition til alkoholafhængighed og anden stofbrug/-afhængighed (type B alkoholafhængig), mens craving, medicinsk eller psykiatrisk co-morbiditet og sværhedsgrad af afhængighed ikke havde nogen betydning for behandlingseffekten af naltrexon. Disse prædiktorer kan måske forklare nogen af de divergenser, der er beskrevet ovenfor mellem resultaterne af forskellige naltrexonundersøgelser. Det ser således ud til, at naltrexon virker bedst hos de patienter, der har været type B alkoholafhængige (209), men der er stadig kun få studier om faktorer, der prædikerer behandlingsresultat. Et mindre studie viste, at behandlingseffekten af naltrexon var højere hos patienter med mange depressive symptomer (210), ligesom tidlig debut var prædiktivt for en gunstig effekt af både naltrexon og acamprosat.

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Naltrexon er bedre end placebo i korttidsstudier (12 uger)	1a
Naltrexon har dokumenteret effekt på følgende effektmål: <ul style="list-style-type: none"> ■ Recidivrate ■ Antal dage med stor alkoholindtagelse ■ Andel med recidiver ■ Fastholdelse i behandling ■ Craving 	1a
Struktureret psykosocial behandling (kognitiv behandling) bør fortsætte sideløbende med naltrexon	1a
Prædiktive faktorer for positivt behandlingsresultat: <ul style="list-style-type: none"> ■ Tidlig debut af afhængighed ■ Familiær disposition 	1b
Naltrexon reducerer ikke risiko for genoptagelse af alkoholforbrug/øger ikke sandsynlighed for total afholdenhed	1b
10% får bivirkninger af naltrexon	1b
Langtidsvirkende naltrexon er potentielt gavnligt	1b
Acamprosot og naltrexon synes ligeværdige	1b
Andre konklusioner	
Naltrexon er særdeles velundersøgt	
Udover svær leverdysfunktion har naltrexon få kontraindikationer og interaktioner	
Compliance kan være et problem på grund af prisen	
Manglende viden	
Uafklaret om naltrexon har effekt i langtidsstudier (>3 måneder)	
Få europæiske studier	
Fleere studier om prædiktive faktorer for behandlingsresultat er ønskelige	
Studier i almen praksis ønskelige	
Fleere studier kræves for at evaluere effekten af nalmefen	
Fleere studier med kombinationsbehandling er ønskelige	
Yderligere viden om det optimale starttidspunkt for behandling	

Anti-depressiva – serotonerge stoffer

Hos alkoholafhængige kan der påvises forstyrrelser i hjernens serotoninssystem (211). Depression og angstlidelser er overrepræsenterede hos patienter med alkoholafhængighed (212-215), og en del patienter udvikler depressive symptomer og angst i forbindelse med ophør med alkoholindtagelsen. Det kan være vanskeligt at diagnosticere en primær depressiv lidelse (213). Angstlidelser forudgår ofte udviklingen af alkoholafhængighed (216), og angst er en risikofaktor for recidiv (217, 218). Farmakologisk antidepressivbehandling, SSRI og kognitiv behandling kan være effektiv hos patienter med comorbide angst og depressive lidelser (218).

Det er derfor nærliggende at forestille sig, at medikamenter der griber ind i dette system også vil kunne anvendes til specifik behandling af afhængighed. Dette gælder den gruppe af stoffer, som øger serotonin-koncentrationen i synapserne ved at hæmme tilbageabsorptionen af serotonin. Nedenfor er de foreliggende metaanalyser og systematiske reviews gennemgået (Se bilag 19).

West et al. (151, 152) gennemgik de på daværende tidspunkt 11 foreliggende placebokontrollerede studier af effekten af serotonerge stoffer, især SSRI, men uden at foretage selvstændige metaanalyser. Ved gennemgang af studierne konkluderes det, at der ikke er tilstrækkelig viden om disse stoffers effekt til at drage konklusioner. Dette skyldes blandt andet, at mange af studierne er små og af kort varighed.

De mest anvendte SSRI-præparater i RCT er fluoxetin og citalopram. Berglund (8) konkluderede, at SSRI-behandling medfører en inkonsistent og forbigående reduktion af alkoholforbruget. Nogen af de studier, der beskæftiger sig med effekten af SSRI-præparater inkluderede også patienter, som ikke opfyldte kriterierne for alkoholafhængighed. Der refereres 10 studier, hvor der sideløbende med SSRI-behandlingen blev givet en eller anden form for psykosocial behandling. Kun i 3 af disse studier var der signifikant effekt af SSRI-behandlingen sammenlignet med placebo, og kun i et af studierne var effekten signifikant ved intention-to-treat analyse. Mange af studierne er små, og samlet indgår der i de 10 studier 745 patienter. Konklusionen var, at SSRI-behandling givet sammen med psykosocial behandling ikke har nogen effekt (8). Samme konklusioner nåede Shand et al. frem til uden at foretage selvstændige analyser (153).

Nunes et al. foretog i 2004 en metaanalyse af 12 RCT med i alt 692 patienter med alkohol- eller stofafhængighed og samtidig depression (219). Der fokuseres på to effektmål – depressionssymptomer (Hamilton depression score) og alkohol-/stofforbrug. I alle studier blev patienterne randomiseret til enten anti-depressiv behandling eller placebo. Metaanalysen kombinerede resultaterne af studierne, som anvendte SSRI og tricykliske antidepressiva. I alt 9 af 12 studier havde en behandlingsvarighed på kun 12 uger. Metaanalysen viste, at SSRI havde signifikant dårligere effekt end tricykliske antidepressiva på de to effektmål. For så vidt angår effekten på alkoholforbrug var den større, hvis der var stor effekt på depressionsscoren. Generelt var effekten lille til moderat, også når effektmålet var vedvarende afholdenhed (antidepressiva 29%; placebo 23%) og bedre hos alkoholafhængige end hos stofafhængige.

Det konkluderes, at depressiv co-morbiditet bør diagnosticeres hos afhængige patienter, hvis depressionen er til stede efter abstinensperiodens ophør, og hvis psykosocial intervention ikke har effekt, bør der institueres antidepressiv farmakologisk behandling.

I Mesa Grande studiet opnåede SSRI-behandling (15 studier) en kumuleret evidensscore på -16, svarende til en rangering som nr. 26 på en liste over 46 behandlinger af alkoholproblematik (26), mens andre antidepressiva end SSRI (6 studier) opnåede en kumuleret evidensscore på -104, svarende til en rangering som n. 37.

Et tidligere RCT (220), som indgår i SBU oversigten (8) viste, at der var effekt af sertralin på patienter, som ikke havde en depressionsdiagnose, mens et nyligt studie af høj kvalitet med sertralin ikke kunne dokumentere nogen effekt af sertralin på patienter med alkoholafhængighed, men effekt på patienter med depression (221). Dette er bekræftet i et andet nyligt RCT (222), ligesom fluoxetin i et RCT ikke havde bedre effekt på alkoholforbruget sammenlignet med placebo, men havde signifikant effekt på depression hos patienter med samtidig alkoholafhængighed og depression (223). En anden SSRI-paroxetin havde effekt på patienter med social fobi i et lille studie (224). I et meget stort RCT om effekten af en anden SSRI, fluvoxamin, på 493 alkoholafhængige har Chick et al. (225) vist, at fluvoxamin var uden effekt på primære alkoholrelaterede effektmål. Det konkluderes, at der ikke indikation for SSRI-præparater hos alkoholafhængige med mindre der er en klinisk betydende depression eller angstlidelse.

Desipramin, et tricyklisk antidepressiv, reducerede recidivraten hos afhængige med depression, men ikke hos patienter uden (226).

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
SSRI-præparater har ingen effekt på alkoholafhængighed sammenlignet med placebo	1a
Der er ingen dokumentation for langtidseffekt af SSRI i forhold til behandling af alkoholafhængighed	1a
SSRI har effekt på depression og angst hos alkoholafhængige	1b
SSRI kan uden bivirkninger anvendes til alkoholafhængige	1b
Andre konklusioner	
SSRI har måske effekt på en mindre gruppe med svær afhængighed	
Manglende viden	
Flere studier ønskelige på patienter med psykiatrisk co-morbiditet	

Anden farmakologisk behandling

Litiums effekt på patienter er undersøgt i en række undersøgelser, overvejende på patienter med depression og har ikke effekt på på alkoholafhængige patienter, hverken med eller uden depression (227). Berglund et al. refererede resultaterne af 8 studier med i alt 1.041 patienter, heraf et studie med 457 patienter (8). I Mesa Grande studiet opnåede litium (7 studier) en kumuleret evidensscore på -32, svarende til en rangering som nr. 27 på en liste over 46 behandlinger af alkoholproblematik (26). Det er i overensstemmelse med andre reviews (151, 152). Der er ikke dokumentation for effekt af litium.

Andre stoffer som buspiron og ondansetron har effekt på serotonin-systemet. Buspiron er et anxiolytisk stof, og det er vist i et enkelt studie at kunne øge sandsynligheden for at forblive i behandling

sammenlignet med placebo. Begge grupper fik struktureret kognitiv behandling (228). I 3 andre studier med Buspiron var der ingen forskel på den aktive gruppe og placebogruppen (8). I et studie med ondansetron – en 5-HT₃ antagonist – var der effekt hos patienter med lav alkoholindtagelse (229), og i et andet studie med ondansetron var der formentlig ikke signifikant effekt ved intention-to-treat analyse (230), selvom den samme gruppe i et senere åbent studie har vist, at ondansetron reducerede sværhedsgraden af craving sammenlignet med placebo hos patienter med familiær disposition og tidligt debuterende alkoholafhængighed (231) og synes hos denne patientgruppe også at virke på depressive symptomer, angst og fjendtlighed (232). Alle studier med ondansetron er lavet af den samme gruppe, og resultaterne kræver bekræftelse i andre studier.

Nefazodon hæmmer serotonin re-uptake, men er også en potent 5-HT₂ antagonist. Effekten af nefazodon er undersøgt i et RCT, hvor 242 alkoholafhængige blev randomiseret til enten nefazodon eller placebo med og uden kognitiv behandling eller gruppebehandling (233). Efter 12 ugers behandling var der ikke signifikante forskelle på de 4 behandlingsgrupper for så vidt angår alkoholrelaterede effektmål og undersøgelsen tydede endda på, at nogen patienter drak mere per drikkeepisode.

Neuroleptika med dopamin antagonistisk effekt har også været forsøgt anvendt i behandlingen af alkoholafhængighed. Både flupenthixol (234, 235), tiaprid (236) og amisulprid (237) har vist sig ikke at have signifikant effekt på alkoholafhængige i RCT. Herudover har en række andre antipsykotiske medikamenter været afprøvet med varierende resultater og i studier af generelt ringe kvalitet (8).

Også bromocriptin – en dopamin agonist – er anvendt i behandlingen af alkoholafhængighed, hvoraf de seneste og bedste ikke har kunnet dokumentere nogen effekt (238, 239).

Atenolol (kardioselektiv betablokker) er undersøgt i et enkelt placebokontrolleret studie, hvor der blev påvist nedsat risiko for recidiv i en gruppe høj-risiko patienter (240). Der er dog for ringe dokumentation til generel anvendelse.

Det illegale stof Gamma-hydroxybutyrat (GHB, »Fantasy«) er undersøgt i et RCT med deltagelse af 82 alkoholafhængige patienter. Såvel vurderet på antal afholdende og antallet, der vendte tilbage til et stort alkoholforbrug var der signifikant effekt af den aktive behandling (241). I et åbent randomiseret studie er det vist, at GHB var mere effektivt end naltrexon for så vidt angår andelen, der var totalt afholdende efter behandlingen (242). Ud fra et neurofysiologisk synspunkt er det interessant, men naturligvis uacceptabelt at anvende et så afhængighedsskabende stof i behandlingen, ligesom den korte halveringstid er et problem (243).

Memantin er en ikke-kompetitiv NMDA antagonist, som altså hæmmer hjernens excitatoriske system, der er aktiveret efter alkoholafholdenhed hos alkoholafhængige. Memantin har frem for alt vundet udbredelse til behandling af Alzheimers demens. I et eksperimentelt studie med 18 raske frivillige forsøgspersoner uden alkoholafhængighed er det vist, at memantin reducerede craving før alkoholindtagelse, men ikke efter og dokumenterer, at NMDA systemet formentlig er involveret i craving (244). Andre studier, især dyreeksperimentelle, dokumenterer også, at memantin er et interessant stof med henblik på fremtidige undersøgelser af effekten på alkoholafhængighed (245, 246).

Carbamazepin er undersøgt i et enkelt lille studie, hvor kun 1 patient i den aktive gruppe gennemførte behandlingen på grund af bivirkninger (8).

Topiramate, et antikonvulsivt stof, er tidligere nævnt under abstinensbehandling. I to små, åbne studier reducerede topiramate craving, ligesom en markør for alkoholforbrug – CDT (kulhydrat deficient transferrin) – blev reduceret (247, 248). Johnson et al. har påvist, at 12 ugers topiramate af alkoholafhængige i et RCT med 150 inkluderede patienter reducerede antallet af dage med stor alkoholindtagelse med 28%, reducerede craving, afholdenhedsraten og en række andre alkoholrelaterede effektmål sammenlignet med placebo (249), ligesom topiramate forbedrede quality of life (250). Topiramate er interessant ud fra en neurofysiologisk synsvinkel, men der er behov for flere randomiserede studier, før topiramate har fundet sin placering inden for behandlingen af alkoholafhængighed.

Et andet antikonvulsivt stof, gabapentin, synes at have bedre effekt på craving end acamprosat i et åbent randomiseret studie, som endnu kun foreligger i abstract (251).

Valproat er en anden GABA_A agonist med antikonvulsiv virkning. Effekten er undersøgt i et mindre placebokontrolleret RCT på en gruppe alkoholafhængige med bipolar lidelse (252). Alle patienter fik ud over valproat også litium. Der var signifikant bedre effekt af valproat på både alkoholrelaterede effektmål og på såvel depressive som maniske symptomer.

Baclofen er en GABA_B receptor agonist, hvis indikation især har været spasticitet som følge af lidelser i centralnervesystemet. Stimulation af GABA_B receptoren synes at reducere alkoholindtagelse i dyremodeller (253), og 30 dages behandling med baclofen øgede afholdenhedsraten i et lille placebokontrolleret RCT (254).

Lave koncentrationer af vitaminer og sporstoffer er almindeligt forekommende hos patienter med stort alkoholforbrug og alkoholafhængighed (98, 99). Behandling af alkoholafhængige med vitaminer er uhyre almindeligt og er næsten blevet et obligatorisk element i behandlingen. Et randomiseret studie har vist at et vitamin- og mineraltilskud af vitamin C, β -caroten, α -tocopherol, zink og selen kan forbedre patienternes antioxidant status (98), men hvorvidt dette har nogen klinisk betydning er uvist.

Tiaminbehandling i forbindelse med afrusning er behandlet ovenfor.

En lang række stoffer er under udvikling og afprøvning til behandling af alkoholafhængighed. Således er der i øjeblikket igangværende studier med rimonabant – en cannabinoid-1 (CB1) receptor antagonist, fluoxetin, kombineret gabapentin og naltrexon, kombineret naltrexon og ondansetron, aripiprazole med effekt på dopamin systemet, kombineret naltrexon og fluoxetin, topiramid, naltrexon til schizofrene alkoholafhængige, kombineret modafinil (psykostimulans) og naltrexon, prazosin – en alpha-1 adrenerg receptor antagonist, valproat til patienter med angst eller depression (ClinicalTrials.gov; U.S. National Institutes of Health (NIH)).

For ingen af de ovennævnte stoffers vedkommende er der tilstrækkelig evidens til at rekommandere anvendelse i alkoholbehandling ud over protokollerede studier.

Kombinationsbehandling

Et enkelt randomiseret studie tyder på, at disulfiram plus acamprosat er mere effektivt end acamprosat alene (255), og der var ikke uønskede interaktioner mellem de to stoffer, hvilket ofte er et problem med kombinationsbehandling inkluderende disulfiram.

Et nyligt RCT har sammenlignet effekten af placebo med 3 aktive farmakologiske behandling – naltrexon, disulfiram+naltrexon og disulfiram på 250 patienter med alkoholafhængighed og samtidig psykiatrisk co-morbiditet, overvejende i form af depression og posttraumatisk stress syndrom (158). Sammenlignet med placebo var der signifikant bedre effekt af aktiv farmakologisk behandling, men ingen signifikante forskelle på de tre typer behandling. Heller ikke i dette studie var der flere bivirkninger i gruppen, der fik kombinationsbehandling. Der ser altså ikke ud til at være nogen fordel ved at kombinere disulfiram med naltrexon.

Naltrexon+acamprosat synes mere effektivt end acamprosat alene, men ikke mere effektivt end naltrexon alene i et RCT (189). Begge stoffer og kombinationen af de to var signifikant bedre end placebo (189).

I et RCT er det vist, at kombinationsbehandling af acamprosat og naltrexon medfører flere bivirkninger end de to behandlinger hver for sig (256), og der var en signifikant interaktion mellem naltrexon og acamprosat, idet naltrexon øgede koncentrationen af acamprosat som også vist af Mason et al. (168). I USA er der lavet et meget omfattende studie af effekten af naltrexon-/

acamprosatbehandling – det såkaldte COMBINE studie (257, 258). Som beskrevet i afsnittet om acamprosat og naltrexon viste studiet, at der var signifikant effekt af naltrexon, men ikke af acamprosat, ligesom kombinationen af begge stoffer ikke øgede effekten (123).

Som ovenfor nævnt synes såvel naltrexon som ondansetron især at være effektivt hos patienter med familiær disposition for alkoholafhængighed, stor grad af craving og tidligt debuterende alkoholafhængighed. Det er derfor naturligt at forestille sig, at kombinationen af de to stoffer er effektivt. Denne hypotese er afprøvet i et lille RCT hvor kombinationsbehandlingen viste sig mere effektiv end placebo (259) (260), men observationen kræver yderligere studier, hvor effekten af kombinationsbehandling sammenlignes med effekten af stofferne hver for sig.

Oslin (261) randomiserede en gruppe alkoholafhængige patienter over 55 år, som samtidig havde depression til enten sertralin+naltrexon eller sertralin+placebo. Der var ikke nogen signifikant effekt af at tilføje naltrexon til den antidepressive sertralinbehandling, men god effekt i begge grupper på såvel depressive symptomer som alkoholrelaterede effektmål. Dette kan også hænge sammen med, at ældre patienter nemmere fastholdes i behandling (262).

Guidelines for farmakologisk behandling af alkoholafhængighed

Der er for nyligt udarbejdet flere nationale guidelines på alkoholbehandlingsområdet. De australske guidelines for behandling af alkoholproblemer er et af de mest omfangsrige og veldokumenterede (101), og heri konkluderes det, at både naltrexon og acamprosat har dokumenteret effekt, såfremt behandlingen gives sideløbende med, at anden psykosocial behandling fortsættes. For begge stoffers vedkommende reducerer behandlingen recidiv af stort alkoholforbrug og afhængigt forbrug. Evidensen for effekt af disulfiram er mindre. Herudover konkluderes det, at der er nogen evidens for, at kombinationen af psykosocial behandling, disulfiram og acamprosat er mere effektiv end hver af de medikamentelle behandlinger hver for sig. Farmakologisk behandling bør gives sammen med psykosocial behandling og er især velegnet til patienter med høj compliance. Alle tiltag der i øvrigt øger behandlingscompliance som kognitiv tilbagefaldsforebyggelse, henvendelse ved udeblivelse m.fl. vil øge effekten af farmakologisk behandling.

Den skotske kliniske guideline (102) er primært rettet mod behandlingen i den primære sundhedssektor, men medtager også de generelle rekommandationer fra Slattery et al. (113). Det vil sige, at man rekommanderer farmakologisk behandling i form af disulfiram, naltrexon og acamprosat som supplement til psykosocial intervention. Herudover anbefales anti-depressiva ikke til behandling af alkoholafhængighed hos ikke depressive patienter. Hvis der konstateres depression som varer ved udover to uger efter afholdenhed, anbefales SSRI-præparater som behandling af depressionen. Hvis patienten har en klinisk betydende angstlidelse, anbefales behandling af angstlidelsen og SSRI-præparater.

I en svensk guideline (81) konstateres, at der er veldokumenteret effekt af acamprosat og naltrexon, mens det har været vanskeligere at dokumenter effekten af disulfiram. Alkoholafhængige patienter med depression og/eller angstlidelser har effekt af antidepressiva, mens der ikke er dokumentation for effekt af disse stoffer på selve alkoholafhængigheden.

Også NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) anbefaler brugen af farmakologisk behandling i form af disulfiram, naltrexon og acamprosat (263). Herudover må man tage hensyn til bivirkninger ved medikamentel behandling, administrationsmåde og pris. Særlig prisen er et problem for gruppen af alkoholafhængige, idet de især i den første periode efter afholdenhed har meget dårlig økonomi, og alene prisen vil for nogen reducere compliance. NIAAA anbefaler derfor, at der gives fast tilskud til såvel naltrexon og acamprosat. Lingford-Hughes et al.'s engelske guideline fra 2004 (103) konkluderer, at der generelt er god evidens for farmakologisk behandling af alkoholafhængighed. Guidelinen anbefaler både acamprosat og naltrexon uden at tage stilling til hvilken behandling, der er mest effektiv. Også superviseret disulfiram anbefales til patienter, der ønsker vedvarende afholdenhed. Herudover peger guidelinen på vigtigheden af at diagnosticere patienter med psykiatriske lidelser, især depression og angst. Det anbefales at vente med diagnostik

og behandling til efter 3-4 ugers afholdenhed, og SSRI anbefales som førstevalgspræparat til begge tilstande.

Sammenfatning

Konklusioner

Acamprosat og naltrexon er særdeles veldokumenterede farmakologiske behandlinger af alkoholafhængighed

Acamprosat og naltrexon synes ligeværdige

Der tegner sig et billede af en differentieret behandling:

- Acamprosat til patienter med craving og angstsymptomer
- Naltrexon til patienter med tidlig debut og familiær disposition

Disulfiram har fortsat en plads i behandlingen, hvis det gives superviseret

SSRI og andre antidepressiva har ikke effekt på alkoholafhængighed, men på depression som er hyppigt forekommende hos alkoholafhængige

Nyere stoffer med effekt på GABA og NMDA systemet er interessante, men endnu foreligger der ikke tilstrækkelig klinisk evidens til klinisk anvendelse, og brugen af disse stoffer bør foregå protokolleret

Uanset hvilken farmakologisk behandling bør der iværksættes og gives struktureret psykosocial behandling sideløbende

Litteraturen viser, at farmakologisk behandling bør have en større plads inden for rammerne af den psykosociale behandling af alkoholafhængighed, end tilfældet er i dag. Det gælder de to bedst undersøgte stoffer naltrexon og acamprosat. Andre forhold end effekten må afgøre valg af behandling, for eksempel compliance, bivirkninger, co-morbiditet og pris. I de kommende år vil nye stoffer – ofte udviklet til andre formål – blive afprøvet på patienterne med afhængighed. For en række stoffers vedkommende er resultaterne lovende, ligesom kombinationsbehandling vil få en plads. Yderligere forskning er ønskelig både i nye stoffers effekt på alkoholafhængighed, men også i potentielle effektmodificerende faktorer og nye administrationsformer. Der skal dog erindres om, at effekten af farmakologisk behandling er undersøgt i sammenhænge, hvor den er givet i kombination med psykosocial behandling. Man kan således ikke konkludere, at farmakologisk behandling kan erstatte den psykosociale behandling. Der er snarere tale om et supplement til den psykosociale behandling, så disse, hvor det er relevant, kan understøtte hinanden.

Disulfiram

Usuperviseret disulfirambehandling, for eksempel ved at give patienterne en recept, er uden effekt. Givet under supervision kan disulfiram fortsat have en plads, men de resultater, der er refereret her tyder på, at det ikke nødvendigvis er den farmakologiske effekt af disulfiram, der er udslagsgivende, men det der foregår samtidig med den superviserede disulfiram administration, der er effektivt. Nogle studier taler for, at faktorer som direkte overvågning af disulfiram indtagelsen, motiverende samtale samtidig med administrationen, kontakt til patienten ved udeblivelse, gennemgang af risikosituationer eller andre metoder, der øger compliance har betydning for effekten (157). Det er ønskeligt med yderligere forskning i metoder til at opnå en tilsvarende effekt uden administration af farmakologisk behandling.

Acamprosat

Der er en betydelig litteratur om behandling af alkoholafhængighed med acamprosat. Acamprosat er et veltolereret stof med få kontraindikationer og bivirkninger. Der er god dokumentation for effekt på flere relevante effektmål. Det største problem er, at acamprosat skal doseres 3 gange dagligt (6 tabletter), ligesom prisen kan være en hindring for nogle patienter i den første fase af behandlingen.

Naltrexon

Naltrexon er velundersøgt og har dokumenteret effekt på alkoholafhængighed. Naltrexon har flere bivirkninger end acamprosat, og foreløbigt er det overvejende i amerikanske studier, at naltrexon har vist sig effektivt. Som med anden form for farmakologisk behandling bør den psykosociale behandling fortsætte sideløbende.

Serotonerge stoffer (SSRI)

Der er ikke dokumentation for effekt af SSRI på selve alkoholafhængigheden. SSRI er effektive til behandling af depression og angst, som er hyppige hos alkoholafhængige. Præparaterne tåles godt af alkoholafhængige.

Anden farmakologisk behandling

Der er et stort potentiale for en lang række stoffer som griber ind forskellige steder i de neurofysiologiske forstyrrelser, der findes hos alkoholafhængige. Dette gælder både de enkelte stoffer, men måske er fremtiden en langt mere differentieret farmakologisk indsats, hvor karakteristika hos den enkelte patient, som for eksempel tilstedeværelsen af angst eller depression bliver afgørende for valg af behandling. Endnu er dokumentationen for ringe for mange af disse stoffers vedkommende, og mere forskning er ønskelig.

3.8 Efterbehandling

På grund af den relativt høje forekomst af tilbagefald af alkoholmisbruget efter endt behandling opfordres mange alkoholmisbrugere til at deltage i efterbehandlingsforløb med henblik på rehabilitering og forankring af de resultater, der er opnået gennem behandling. For patienter behandlet i døgnbehandlingsregi vil fokus i efterbehandling ofte være koncentreret om at lette overgangen fra et beskyttet miljø på døgnbehandlingsinstitutionen (et ophold, der i de fleste undersøgelser typisk har varet ca. en måned). For patienter behandlet i ambulant regi er situationen en anden, idet disse patienter har levet i et miljø med alkohol, mens de har været i behandling og tillært sig strategier i forhold til at afholdenhed eller sænket forbrug. Her er fokus og indholdet i efterbehandlingen ofte det samme som i den ambulante behandling, blot med mindre intensitet.

En litteraturgennemgang af 12 identificerede kontrollerede undersøgelser af efterbehandling tyder på begrænset dokumenteret effekt af efterbehandling (264). Kun 4 af de tolv studier fandt positive resultater, og der var ikke systematik i forhold til, om effekt blev fundet, når en type efterbehandling blev sammenlignet med en anden type efterbehandling, eller når efterbehandling blev sammenlignet med ingen eller minimal behandling. Ni af de identificerede undersøgelser var desuden undersøgelser af efterbehandling efter døgnbehandling, og eftersom størsteparten af alkoholmisbrugsbehandling i dag foregår i ambulant regi, findes der meget lidt empirisk dokumentation for effekt af efterbehandling inden for rammerne af de hyppigste anvendte behandlingsformer (264).

Det skal nævnes, at de fleste af de nævnte studier undersøgte efterbehandling med et misbrugsfokus. Blot to studier undersøgte efterbehandling, der havde fokus på ændring af andre områder af alkoholmisbrugerens adfærd og situation (264). Det er derfor fortsat muligt, at efterbehandling, der er målrettet håndtering af de sideløbende problemstillinger, som alkoholmisbrugere også har parallelt med misbruget har en højere grad af effektivitet. Dette er ikke undersøgt tilstrækkeligt, men en sådan strategi virker ud fra et klinisk synspunkt umiddelbart meningsfuld, især i relation til udsatte alkoholmisbrugere med flere belastninger udover misbruget.

Sammenfatning

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Efterbehandling efter døgnbehandling, rettet mod overgangen fra et beskyttet system til almindelig, risikofyldt dagligdag, har måske en lille effekt	3a
Efterbehandling efter ambulant behandling har næppe betydning for effekt, hvis efterbehandling har samme type misbrugsfokus som selve behandlingen	4
Efterbehandling efter ambulant behandling kan formentlig være hensigtsmæssigt, hvis efterbehandlingen fokuserer på de eventuelle andre problemstillinger, patienten måtte have	5
Andre konklusioner	
For socialt udsatte alkoholmisbrugere vil en langsom afvikling af et behandlingsforløb, fx som gennemført som efterbehandling formentlig være hensigtsmæssig	

Der er nogen dokumentation for effekt af efterbehandling efter døgnbehandling, men ingen dokumentation for effekt af efterbehandling efter ambulant behandling. Der er imidlertid behov for forskning på området.

4 Patientperspektiver

Forskningsbaseret litteratur om patienters perspektiver på alkoholbehandling er sparsom på trods af, at der i dag findes adskillige undersøgelser af forskellige behandlingsformers effekt. Mange af de studier der findes om patientperspektiver er desuden udenlandske – og da alkoholindtagelse, drikkemønstre og grænserne for, hvad der opleves som et problematisk forbrug er kulturelt bestemt, er det tænkeligt, at danske patienters perspektiver på alkoholbehandling vil være nogle andre end fx amerikanske patienters. En del af den litteratur der findes kan placeres inden for et andet videnskabeligt paradigme end det, der hersker inden for teknologikapitlet, dvs. kvalitative studier, hvor et randomiseret, kontrolleret design ikke giver mening.

I det følgende vil der blive redegjort for den eksisterende forskningsbaserede viden om gruppen af alkoholafhængige (målgruppe for behandlingen), patienters opfattelse af alkoholmisbrug; herunder barrierer for at søge behandling, matchning af behandlingstilbud til den enkelte patient og betydningen af patienttilfredshed.

4.1 Alkoholafhængige – en heterogen gruppe

En af myterne om forskning i alkoholbehandling er, at man ikke kan regne med de data der indsamles om patienternes alkoholforbrug. Dette er ikke rigtigt. Der er god dokumentation for, at denne type data er valide, især hvis de indhentes på basis af interview i stedet for selvrapporterede data (265), og hvis interviewer er en neutral person, der ikke kan udsætte patienten for sanktioner.

Mange tænker på alkoholafhængige som »manden på bænken«, dvs. de særligt udsatte, hjemløse og uden arbejde. Det er også en lille gruppe af disse, som er de mest synlige i gadebilledet. Det er også mennesker, som ofte er kendte af socialforvaltningerne, men selvom denne gruppe er den mest synlige, udgør de langt fra den største målgruppe for behandling. Tal fra H:S Alkoholenheder (266) og Alkoholbehandlingscenteret Fyns Amt (267, 268) viser, at de, overvejende alkoholafhængige, der søger behandling er hovedsageligt mænd (ca. tre ud af fire), i gennemsnit 42-43 år (med en spredning fra 20 til 80 år), hver anden er tilknyttet arbejdsmarkedet og hver anden har familien/netværket intakt. I gennemsnit har alkoholmisbruget stået på i 10-12 år, og alkoholforbruget er gennemsnitligt 20 genstande dagligt. I storbyerne er der en tendens til, at gruppen er mere socialt belastet end i de mindre byer.

Alkoholafhængige udgør et bredt udsnit af befolkningen, og de dør med mange problemer: Mindst en tredjedel har fysiske lidelser, der ikke skyldes alkohol, og mindst 16% har fysiske lidelser, der skyldes alkohol. Mindst 10% har en depression, flere har en angstlidelse og mindst 10% en personlighedsforstyrrelse (266-268).

- Ud fra meget upræcise estimater af det samlede antal afhængige antages det, at alkoholbehandlingssystemet i Danmark har kontakt med cirka 15% af de alkoholafhængige borgere.

4.2 Patienters opfattelse af alkoholmisbrug

Vi ved som nævnt ikke meget om, hvilke forventninger patienter har til behandling eller hvilke spekulationer og overvejelser, der kan afholde folk fra at søge behandling, selvom de har et umiddelbart behov for behandling. Der er formentlig mange faktorer, der afholder alkoholafhængige fra at søge behandling (269). De fleste beskrevne faktorer handler om den personlige attitude over for og holdning til behandling, herunder alkoholmisbrugerens oplevelse af, om behandling overhovedet er nødvendig, oplevelsen af at føle sig stigmatiseret ved at modtage behandling eller om man tror på, at den nytter noget. Barriererne over for farmakologisk behandling for alkoholmisbrug er manglende

kendskab til behandlingsmulighederne, bekymring for mulig afhængighed af stofferne, tiltro til AA-filosofien samt den økonomiske udgift i forbindelse med købet af medicinen (270). En forudsætning for at modtage farmakologisk behandling er også, at patienten tror på, at den er virkningsfuld (271).

I en helt ny dansk undersøgelse har Maya Milter nyligt undersøgt barrierer mod at søge alkoholbehandling (272). Det viste sig i undersøgelsen, at beslutningen om at søge behandling påvirkes af usikkerhed om, hvad behandlingen indebærer og tidligere tilegnede forestillinger om behandling. Patienterne frygter en gentagelse af tidligere dårlige erfaringer. Herudover afdækkede undersøgelsen et manglende kendskab til behandlingsmulighederne. Til gengæld tyder meget på, at engagement og krav fra egen læge eller sagsbehandler kan medføre, at patienten søger behandling. Dette bekræftes af flere udenlandske undersøgelser (269, 273, 274). Milters undersøgelse foregik på et hospitalsbaseret ambulatorium, og dette havde betydning for flere patienter.

Jo flere sociale, fysiske og psykiske konsekvenser af alkoholhængigheden, jo mere øges sandsynligheden for, at patienten søger behandling. I litteraturen er det beskrevet, at især problemer i arbejdslivet som følge af alkoholfafhængighed i høj grad motiverer til at søge behandling (275). For mange alkoholmisbrugere opleves det at kunne oprette en funktion på arbejdsmarkedet som skelsættende i forhold til, hvorvidt alkoholmisbruget vurderes som behandlingskrævende eller ej.

De begrundelser, patienterne giver for at søge behandling er flere. Undersøgelser blandt patienter i alkoholbehandlingsinstitutioner tyder på, at patienterne søger behandling, fordi de ønsker et liv uden alkohol, søger større kontrol over deres liv samt ønsker at øge selvværdfølelsen. Det sidste er formentlig mest udpræget for kvinder, ligesom enkelte undersøgelser tyder på, at kvinder i højere grad end mænd ønsker at diskutere selve behandlingstilrettelæggelsen (276).

Et helt nyt engelsk studie (277) introducerer på baggrund af kvalitative interviews af 211 patienter i behandling en model, der beskriver de katalyserede faktorer (der påvirker patienten til at søge behandling), faktorer fra behandlingssystemet, samt faktorer, der yderligere påvirker den forandring, patienten selv oplever (forandringsystemet).

Modellen beskriver, hvorledes beslutningen om at indgå i behandlingen sker på baggrund af et samspil af 'trigger-events', dvs. konkrete hændelser, af skærpelsen af oplevelsen af, at der er et problem (genkendelse), af et pres fra omgivelserne (netværket og de eventuelle professionelle omkring patienten) samt af en erkendelse af, at patienten ikke selv kan løse alkoholproblemet, men har behov for behandling. Selve behandlingen består ud over behandlingstilbuddet af kortlægningen og supplerende indsatser, samt oplevelsen af, at patienten selv er aktiv, selv træffer beslutningerne og i det hele taget selv er aktivt engageret og gør arbejdet. Dette leder dels til, at patienten kommer til at 'tænke anderledes', og samspillet mellem dette og støtte fra familie og venner lader til, at patienten oplever, at han også handler anderledes i relation til alkohol. Oplever patienten, at der er fordele ved dette, er forandringsprocessen ifølge modellen succesfuldt gennemløbet. Modellen tilbyder således en ramme for fortsatte studier af faktorer, der påvirker både indgang til behandlingssystemet, selve behandlingen og patientens oplevelse af udbytte (277).

Enkelte danske kvalitative undersøgelser antyder, at patientens egen oplevelse af, hvad et alkoholmisbrug er for en størrelse og egen oplevelse af, hvad der udløser misbruget, har indvirkning på de forventninger, patienten har til behandlingen. Søgaard Nielsen (278) har således beskrevet fire forskellige typer af forklaringsrammer, som patienter beskriver deres misbrug indenfor. Disse forklaringsrammer er: opfattelsen af misbruget som et symptom på anden dårligdom (fx arbejdsproblemer, familiemæssige problemer, psykiske problemer eller lignende), opfattelsen af misbrug som kulturelt betinget og dermed uden relation til andre problemstillinger i patientens liv, opfattelsen af misbruget som en egentlig sygdom, patienten er 'ramt af' eller som noget uforklarligt, patienten ikke kan forstå. Ud over disse forklaringsrammer kan der sagtens være flere, som undersøgelsen blot ikke har opfanget.

Pointen er imidlertid, at disse så forskellige måder at opfatte misbruget på leder til forskellige forventninger om, hvad behandling for misbrug befatter sig med. Opfatter patienten et meget stort forbrug af alkohol som normalt i de sammenhænge, han kommer i eller som udtryk for den særlige kultur han lever i, vil han næppe umiddelbart søge terapeutisk behandling for psykologiske problemstillinger i forbindelse med misbruget. Opfatter patienten omvendt misbruget som symptom på en bagvedliggende lidelse eller problemstilling, vil han næppe umiddelbart søge behandling, der beskriver sig selv som udelukkende målrettet misbruget. Tilsvarende vil den patient, der opfatter misbruget som en kronisk sygdom eller lidelse næppe søge behandling eller kunne fuldføre behandling, der har kontrolleret drikning som mål.

De få undersøgelser af patientperspektivet og tilsvarende undersøgelser af patienttilfredshed, der er foretaget på alkoholmisbrugsområdet er imidlertid oftest gennemført blandt patienter, der har søgt, og måske endog i en længere periode forblevet, i kontakt med behandlingssystemet. Man ved således ikke meget om, hvilke overvejelser den store gruppe af borgere, der har et afhængigt misbrug af alkohol, men ikke søger behandling, gør sig. Formentlig er det et så solidt funderet i vores kultur, at alkohol er et privat anliggende, som den enkelte borger bør have kontrol over, at erkendelse af manglende kontrol over alkohol er svær at se i øjnene og endnu sværere at stå ved. Den manglende dialog om misbruget bidrager formentlig til, at de fleste borgere opfatter et afhængigt alkoholmisbrug som synonym med 'manden på bænken', altså social udstødelse og deroute. Frygten for stigmatisering kan derfor afholde borgeren yderligere fra at søge råd, vejledning og behandling for sit misbrug. Vi kan gisne om, at den høje grad af tabuisering, der er knyttet til misbruget og frygten for at blive stigmatiseret, hvis man erkender sit misbrug over for eventuelle behandlingsinstitutioner, afholder borgeren fra at søge behandlingen. De, der ikke er i behandling i dag er derfor formentlig overvejende borgere, som klarer sig på egen hånd på arbejdsmarkedet og i mindre grad sociale klienter. De alkoholafhængige, der ikke er i behandling har imidlertid en meget forøget risiko for at blive sociale klienter og blive indlagt på sygehuset med alkoholrelaterede skader, hvis de ikke behandles.

På grund af den meget udbredte opfattelse, at alkoholbehandling kun er målrettet den tungeste og mest socialt belastede gruppe er der mange borgere, der ikke søger behandling, selvom alkoholbehandling har god effekt, og oven i købet bedst effekt hos patienter, der har bevaret socialt netværk og arbejde. Det er således en ikke uvæsentlig opgave at oplyse befolkningen om, at:

- alkoholmisbrug er udbredt og ikke forbeholdt 'manden på bænken'
- deltagelse i behandling ikke bør være forbundet med skam
- behandling for alkoholmisbrug nytter

Det er dog formentlig ikke blot frygten for stigmatisering, der kan afholde borgere fra at søge behandling. Margareta Järvinens undersøgelser tyder på, at de allermest socialt udsatte alkoholmisbrugere har sværere ved at søge behandling for alkoholmisbruget, fordi behandlingssystemet direkte eller indirekte forventer motivation og ressourcer, som misbrugeren ikke er i besiddelse af (279). De allermest udsatte alkoholmisbrugere kan have et så problematisk alkoholmisbrug og en så problematisk social situation, at det er med til at forhindre, at behandlingstilbud kommer i stand, fordi behandlingstilbuddene forudsætter en motivation og nogle ressourcer, som borgeren ikke mere har som følge af misbruget. Järvinens studier antyder, at dette kan skyldes, at behandlingssystemet fokuseres på terapeutiske behandlingsmetoder i ambulans regi, der ikke yder den nødvendige støtte og omsorg for de allermest udsatte, og konsekvensen kan blive, at de allermest udsatte kun får tilbudt sporadisk antabusbehandling.

Som en yderligere, ikke uvæsentlig faktor, viste Slattery og kolleger i en skotsk interviewundersøgelse, at der er et generelt manglende kendskab til behandling blandt både sundhedsprofessionelle, mulige patienter og disse familier, som kan være en ikke uvæsentlig hindring i forhold til at søge behandling. De interviewede patienter fremførte således, at de havde fundet det vanskeligt at finde frem til behandlingstilbuddene, og kendskabet til andre tilbud end AA havde været ringe på tids-

punktet forud for behandlingsstart (113). Det er vor vurdering, at dette svarer meget godt til det, man også hører danske alkoholafhængige i behandling give udtryk for.

4.3 Matchning af behandlingstilbud til den enkelte patient

Alkoholmisbrugere omfatter som beskrevet en heterogen gruppe. Det synes derfor logisk, at disse meget forskellige mennesker har brug for forskellige behandlingstilbud, dvs. at behandlingstilbuddet matches til den enkelte patientprofil.

Det har imidlertid i de tidligere undersøgelser været vanskeligt at finde entydige og konsistente kriterier for matchning. I USA gennemførte man i midten/slutningen af 90'erne et større forskningsprojekt med henblik på at identificere matchningskriterier (Projekt MATCH) (280). Projektet skulle afgøre, hvilke subgrupper af alkoholmisbrugere, der profiterede bedst af henholdsvis MI, kognitiv terapi og 12-trinsmodellen. Projektet indebar en grundig kortlægning af de deltagende patienter, randomisering, intensiv follow-up (personligt interview af patienterne hver 3. måned i flere år) samt videooptagelser af behandlingssessionerne, så det kunne sikres, at behandlerne fulgte behandlingsmanualerne.

Udbyttet af Project MATCH var nedslående. Forskerne fandt kun få matchningskriterier, der kunne anvendes i praksis, og grunden til dette har været diskuteret intenst. Overvejelserne går på, hvorvidt disse tre behandlingstilbud dybest set er lige gode (og matchning derfor ikke er nødvendig); at det er de forkerte matchningsvariable, der er blevet undersøgt; samt at selve Project MATCH's undersøgelsesdesign med meget hyppige og intensive kontakter mellem forskere og de deltagende patienter har medført så (kunstigt) høj grad af compliance i de involverede behandlingstilbud, at eventuelle forskelle i effekt for de forskellige subgrupper er blevet minimeret.

I mangel af solid dokumentation i forhold til matchningstanken må man derfor skæve til mindre omfattende, men dog lovende forskningsprojekter.

Lettere afhængighed som matchningskriterium

Motivationsøgende behandling som selvstændigt behandlingstilbud, herunder selvhjælpsmateriale baseret på kognitive referenceramme, synes effektivt til behandling af lettere afhængighed af alkohol (7).

Køn som matchningskriterium

Der er ikke noget, der tyder på, at kvinder profiterer af andre typer behandling end de, som mænd profiterer af. Generelt synes kvinder at have en lidt bedre prognose af behandling end mænd har (7). Man skal dog være opmærksom på, at kvindelige alkoholmisbrugere oftere har komplicerede problemstillinger (267), som formentlig kræver behandling parallelt med behandlingen for misbrug, fx i større grad end mandlige alkoholmisbrugere har været udsat for seksuelt misbrug (7).

Alder som matchningskriterium

Der er ikke videnskabelig dokumentation for at antage, at én behandlingsform er bedre end andre til behandling af alkoholafhængighed hos unge mennesker. Forskning på andre områder (depression m.m.) kan dog antyde, at behandling inden for den kognitive-adfærdsmæssige referenceramme er den mest effektive behandling til unge mennesker (101). Der er desuden et moderat videnskabeligt belæg for at antage, at motivationsøgende behandling kan sænke alkoholindtagelsen blandt unge (101).

Depression og angstlidelser som matchningskriterium

Mange alkoholmisbrugere lider af psykiske lidelser, især angst og depression. På trods af den høje forekomst af psykiske lidelser er der kun gennemført få studier af sammenhængen mellem psykisk co-morbiditet og effekt af psykosocial alkoholbehandling. Der findes ingen metaanalyser på området. Resultaterne fra Project Match antydede dog, at kognitiv adfærdsterapi var mere hensigtsmæssigt til kvindelige alkoholmisbrugere med social fobi, mens studiet fandt en trend i retning af, at

mandlige alkoholmisbrugere med social fobi fik bedre udbytte af 12-trinsbehandling (281). En anden nylig undersøgelse viste at kognitiv behandling og SSRI halv på angstlidelsen men ikke på recidiv-raten (218). Andréasson og Öjehagen vurderer i deres litteraturgennemgang, at behandling inden for den kognitive referenceramme formentlig er mere effektiv end fx traditionel AA eller anden psykosocial behandling (7). Man ved samtidig, at ubehandlede psykiske lidelser medfører ringere compliance (282) og mindre effekt af behandling (7).

Multifaktorelle problemer som matchningskriterium

McLellan og kolleger randomiserede 94 patienter til henholdsvis standardbehandling eller matchet behandling, hvor patienternes behandling blev suppleret med mindst 3 professionelle samtaler rettet mod de eventuelle problemer, den enkelte patient havde i forhold til arbejde, familiemæssigt eller psykisk. Studiet viste, at de matchede patienter blev længere i behandling, i højere grad fuldførte behandling og havde bedre resultater efter 6 måneder (283). I et senere quasiekperimentelt studie bekræftede McLellan og kolleger, at effekten af alkoholbehandling kan øges, hvis der sker en social indsats, hvor det er relevant (284).

Svær afhængighed som matchningskriterium

Community Reinforcement Approach (CRA) vurderes at være særligt effektiv til behandling af svær afhængighed af alkohol (114, 131).

Evidensen for matchningseffekt mellem alvorlighedsgrad af alkoholaafhængighed og intensitet af behandlingen er desuden blevet styrket de senere år. Med andre ord tyder det mere og mere på, at personer med svær afhængighed af alkohol og tilsvarende svære problemer profiterer relativt bedre af mere langvarig og intensiv behandling end af kortvarig behandling, herunder profiterer bedre af døgnbehandling (114, 285, 286).

Hjemløshed og socialt udsathed som matchningskriterium

Andréasson og Öjehagen (7) finder i en metaanalyse af 11 randomiserede undersøgelser af behandling af hjemløse alkoholmisbrugere, at behandlingen er moderat effektiv, når der anvendes metoder som adfærdstræning og case management, dvs. iværksættelse og koordinering af indsatser gennem én nøglebehandler, der sammen med alkoholmisbrugeren sikrer, at både indsatserne og timingen af disse er hensigtsmæssige. God effekt kan således opnås, når behandling for alkoholaafhængigheden kombineres med indsatser rettet mod de øvrige problemer, som patientgruppen har.

En amerikansk randomiseret undersøgelse (n=142) tyder på, at hjemløse alkohol- og stofmisbrugere har effekt af arbejdsstræning. Undersøgelsen fandt, at hjemløse misbrugere, randomiseret til arbejdsstræning, i højere grad søgte ambulans misbrugsbehandling i opfølgingsperioden, havde færre alkohol- og stofrelaterede ved opfølgning efter ét år og fik bedret fysisk status og mindre perioder med hjemløshed (287).

Personlighed som matchningskriterium

Personlighedsforstyrrelser ses hyppigere blandt alkoholmisbrugere end i den øvrige del af befolkningen, og litteraturen antyder, at tilstedeværelsen af personlighedsforstyrrelser er negativt associeret med compliance og effekt af behandling (288). Dette bekræftes af en nyere dansk undersøgelse af 104 patienter i døgnbehandling, hvor man fandt, at frafaldet i behandling var dobbelt så højt blandt patienter med middelsvær til svær personlighedsforstyrrelse som blandt patienter uden dette (289). Personlighedsforstyrrede alkoholmisbrugere profiterer formentlig bedre af behandlingen inden for den kognitive adfærdsmæssige referenceramme end inden for relationsbehandling eller 12-trinsbehandlingen (7). Der mangler imidlertid stadig forskning på området.

Nogle undersøgelser har fokuseret på andre aspekter af personligheden, fx konceptuelt niveau, som matchningskriterie. Man har da set, at bla. strukturen i behandlingen (graden af, hvor konkret eller abstrakt, behandlingen tilrettelægges) har betydning for patientens efterfølgende compliance og dermed effekt af behandling (23).

4.4 Tilfredshed blandt patienter og pårørende

Der findes ikke mange offentliggjorte patienttilfredshedsundersøgelser foretaget blandt alkoholafhængige i behandling. Patienttilfredshed omhandler oftest tilfredshed med alliancen til behandleren og evt. andre patienter (290). En kvalitativ undersøgelse baseret på 45 interviews med patienter, der har modtaget forskellige former for behandling finder, at patienterne generelt var glade for social færdighedstræning, kommunikationstræning, mulighed for at træne håndtering af vanskelige situationer i et sikkert miljø, vredeshåndtering og stresshåndtering samt afslapningsøvelser (113). Patienterne fandt samtidig, at selvhjælpsgrupper bør være et tilbud, men de fleste vurderede også, at tilbuddet ikke var relevant for dem selv.

Halvårlige patienttilfredshedsundersøgelser, foretaget i Fyns Amt, finder ligeledes, at patienterne er tilfredse med behandlingen, oplever sig godt informeret og medinddraget, samt at samarbejdet med andre sektorer foregår tilfredsstillende, hvor det er relevant (291). En nylig patienttilfredshedsundersøgelse fra H:S Alkoholenheden, Hvidovre Hospital (292) viste også stor tilfredshed med behandlingstilbuddet og med den respektfulde måde, personalet møder patienterne med. Undersøgelsen viste samtidig, at patienterne havde ønske om flere sociale aktiviteter.

Project MATCH fandt, at der er en sammenhæng mellem patienttilfredshed og udbyttet af behandling. Patienttilfredshed er imidlertid en vanskelig parameter at vurdere, og især er dens sammenhæng med effekt af behandling er uklar. McLellan & Hunkeler kunne således ikke finde nogen sammenhæng mellem patienttilfredshed, udførelsen af behandlingen og compliance (293).

Der er dog næppe tvivl om, at det er centralt for compliance og effekt af behandling, at alkoholmisbrugerer føler sig lyttet til, føler sig hørt, og at han har oplevelsen af at blive behørigt medinddraget i selve behandlingsplanlægningen og valg af behandlingsmål. Undersøgelser peger derfor på nødvendigheden af at undersøge patientens motivation til forandring forud for behandling og efterfølgende tilrettelægge behandlingen i henhold til patientens parathed (294). Dette svarer til de tidligere beskrevne konklusioner vedr. effekten af motiverende indsatser i de første faser af behandlingsforløbet, ligesom det understreger betydningen af god kortlægning og visitation til behandling. Kortlægning og visitation til behandling er således formentlig kernepunkter i behandlingen, hvor det er væsentligt, at der er overensstemmelse mellem alkoholmisbrugerens og behandlerens forventninger og konklusioner. Samtidig er behandlingstilbud som motivationsøgende behandling, behandling inden for den kognitive referenceramme og den overvejende del af familiebehandling og CRA karakteriseret ved, at udviklingen af et godt samarbejdsforhold mellem alkoholmisbruger og behandler er et meget centralt princip. Ligeledes tyder undersøgelser af familiebehandling på, at de pårørende får et bedre velbefindende, hvis de inddrages i behandling (se afsnit 3.6).

Sammenfatning

Overordnede konklusioner	Evidensniveau
Døgnbehandling kan være hensigtsmæssigt ved svær afhængighed	1b
Motivationsøgende behandling, herunder selvhjælpsmateriale, kan være tilstrækkelig behandling af lettere alkoholafhængighed	1a
Behandling inden for den kognitive referenceramme kan være hensigtsmæssig til yngre mennesker	5
Målrettede indsatser mod relevante problemstillinger, parallelt og koordineret med alkoholmisbrugsbehandling synes at øge effekten af alkoholmisbrugsbehandlingen	1b
For svær afhængighed og begyndende marginalisering synes CRA at være hensigtsmæssigt	1b
Psykiatrisk co-morbiditet er hyppigt forekommende. Ubehandlede angstlidelser og depressionslidelser er associeret med mindsket compliance og effekten af alkoholbehandling	2b
Alkoholmisbrugere med personlighedsforstyrrelser synes at profitere bedst af behandling inden for den kognitive referenceramme	3a
Andre konklusioner	
En grundig kortlægning forud for behandlingsstart er forudsætningen for at matchning overhovedet kan foregå	
Manglende viden	
Personlighedsforstyrrelser og psykiske lidelser som matchningskriterium er for ringe undersøgt	
Vi ved for lidt om, hvilken betydning det har for effekt af behandling, såfremt man inddrager alkoholmisbrugerer aktivt i behandlingsplanlægningen, herunder valg af behandlingsmetode	

5 Organisation

Alkoholbehandling kan have mange forskellige organisatoriske tilhørsforhold, og tilhørsforholdet har formentlig betydning for fokus i behandlingen. Afrusning og abstinensbehandling kan foregå ambulant eller under indlæggelse, og alkoholbehandling kan organiseres som ambulant, dag- eller døgnbehandling og som individuel eller gruppebehandling, ligesom behandlerstilen kan have betydning for behandlingens effekt. Det er disse organisatoriske aspekter, der fokuseres på i det følgende.

5.1 Ambulant afrusning og abstinensbehandling versus afrusning og abstinensbehandling under indlæggelse

Et lille ældre studie har vist, at hjemmeafgiftning og abstinensbehandling giver gode resultater og er billigere end behandling under indlæggelse (295), men der er stadig for lille viden til generelt at anbefale dette til patienter med svære abstinenssymptomer. I et prospektivt randomiseret studie med 164 inkluderede patienter med milde eller moderat udtalte abstinenssymptomer påviste Hayashida et al. (296), at resultaterne af ambulant behandling og behandling under indlæggelse var lige gode og uden komplikationer, men udgifterne var betydeligt mindre ved den ambulante behandling. Der er således ikke tvivl om, at for nogen patienter er ambulant afrusning og abstinensbehandling gennemførlig og effektiv, hvilket også bekræftes af andre studier (297). Såfremt patienten har psykiatrisk eller somatisk co-morbiditet, dårligt socialt netværk eller anamnese med mislykkede forsøg på ambulant afrusning/abstinensbehandling, er sandsynligheden for gennemførelse af ambulant abstinensbehandling mindre, og disse patienter bør indlægges (298).

Hos patienter med sværere grader af abstinenssymptomer og dermed stor risiko for udvikling af delir synes en systematiseret multifaktoriel indsats af uddannet personale at være bedre end standardbehandling (299).

5.2 Døgn-, dag- og ambulant behandling

Almindeligvis tilbydes psykosocial behandling som døgnbehandling (dvs. behandling under indlæggelse) eller som ambulant behandling (bestående af enkeltstående behandlingssessioner med en eller flere ugers mellemrum) eller som dagbehandling (dvs. dagligt fremmøde i dagtimerne på hverdage). Behandlingen kan dog også tilrettelægges, så personen modtager døgn-, dag- og ambulant behandling i kombination, fx ved at et døgnbehandlingsforløb efterfølges af et ambulant efterbehandlingsforløb, og/eller ved at der etableres et motiverende og afklarende ambulant forløb forud for et døgnbehandlingsforløb.

Det har været omdiskuteret, hvorvidt behandling for alkoholmisbrug burde gives i ambulant regi, døgn- eller dag-regi. Det har ikke været muligt entydigt at vise, at der generelt er større effekt af det ene regi i forhold til det andet og i særdeleshed ikke over tid (7, 107, 285). At øget behandlingsintensitet ikke nødvendigvis leder til øget effekt synes bekræftet af et nyt dansk, randomiseret studie, omhandlende 148 patienter (med relativt flere sociale og misbrugsproblemstillinger end blandt de patienter, der almindeligvis søger ambulant behandling) randomiseret til henholdsvis Minnesota-dagbehandling med dagligt fremmøde for patienten (i gennemsnit 28 sessioner) og til mindre intensiv ambulant offentlig behandling med fremmøde 1-2 gange per måned (i gennemsnit 7 sessioner). Man fandt, at blandt patienter, der var randomiseret til dagbehandling var en relativt større andel afholdende i en del af opfølgingsåret. Undersøgelsen kunne dog ikke påvise signifikante forskelle i effekten af behandling et år efter behandlingsstart på trods af forskellene i behandlingsintensitet (128, 300). Parallelt hermed fandt man i en nyere tysk undersøgelse, hvor 109 patienter efter endt afrusning blev randomiseret til alkoholbehandling, henholdsvis under indlæggelse eller som dagbehandling i hospitalsregi, at der havde fundet bedring sted i begge interventionsgrupper,

men det var ikke muligt at påvise forskelle i effekt af behandling, der kunne tilskrives hverken behandlings-settingen eller behandlingsvarigheden (301).

Andre har på tilsvarende vis fundet, at varigheden af behandling ikke har betydning for effekt, når det gælder døgnbehandlingsophold (302). Der er således ikke noget, der tyder på, at et langvarigt døgnbehandlingsophold generelt giver større udbytte end et kortere, om end man her skal være opmærksom på, at de fleste undersøgelser er amerikanske og tager udgangspunkt i døgnbehandlingsophold af 28 dages varighed eller mindre. I Danmark vil et døgnbehandlingstilbud typisk vare i længere tid, og det har ikke været undersøgt om effekten derved øges.

I forhold til ambulant behandling synes der derimod at være en sammenhæng mellem varighed af behandling og udbyttet. Alkoholmisbrugere i ambulant behandling har således formentlig større effekt af relativt længerevarende behandlingsforløb, i hvert fald hvis man sammenligner med behandling, der blot omfatter en enkelt samtale (7). Undersøgelserne af betydningen af varighed af ambulant behandling kompliceres dog af, at opfølgingsinterviews med patienterne kan udjævne eventuelle forskelle mellem effekt af behandlingstilbud med forskellige varigheder, fordi patienterne oplever follow-up-interviewene som ambulant vurdering af deres tilstand (og dermed som en del af behandlingen). Herudover har man kun begrænset viden om, hvor hyppigt patienten bør møde til samtale, når der er tale om ambulant behandling. Traditionelt vil man formentlig tilstræbe et relativt hyppigt fremmøde i begyndelsen af behandlingsforløbet (en eller flere gange ugentligt), hvorefter tidsrummet mellem samtalerne langsomt øges.

Eftersom der generelt ikke er forskel på effekten af døgn-, dag- og ambulant behandling, er fokus i stigende grad rettet på at identificere hvilke alkoholmisbrugere, der får større udbytte af behandling i døgnregi og hvilke, der får ligeså godt eller bedre udbytte af at blive behandlet i det langt billigere ambulante regi (101).

Der er ikke belæg for at behandle patienter med mindre eller moderat alkoholafhængighed i døgnregi, og en randomiseret undersøgelse af 192 patienter tyder på, at patienter med mindre grad af alkoholafhængighed kan måske endog have ringere udbytte af behandling i døgnregi end i ambulant regi (286). Omvendt profiterer patienter med meget svær alkoholafhængighed og/eller nedsatte kognitive funktioner formentlig bedre af døgnbehandling end af ambulant behandling (286).

Metaanalyserne (bilag 20) konkluderer derfor, at der generelt ikke er forskel på effekten af døgn-, dag- og ambulant behandling for alkoholafhængighed. Imidlertid kan der være grupper af patienter, der bør tilbydes døgnbehandling (7), og det gælder formentlig især patienter med nedsat kognitivt funktionsniveau, patienter, der gentagne gange har mislykket ambulant behandling og de, der lever under så ustabile sociale forhold, at det påvirker deres deltagelse i ambulant behandling (101).

5.3 Gruppebehandling og individuel behandling m.m.

Gruppebehandling er udbredt inden for alle typer af psykosocial alkoholbehandling, både kognitive modeller, psykodynamiske modeller, 12-trinsmodeller og familiebehandlingsmodeller, ja, endog inden for motivationsøgende modeller, ligesom gruppebehandling er udbredt både inden for døgn-, dag- og ambulant behandling. Kognitivt baseret, psykodynamisk baseret og motivationsøgende psykosocial behandling foregår imidlertid også ofte som individuel behandling.

Gruppebehandling vil typisk omfatte grupper af 4-8 personer og ledes af 1-2 behandlere. Sessionerne vil typisk vare 1-2 timer. Individuel behandling vil typisk bestå af sessioner på 45-60 minutter. Familiebehandling vil typisk omfatte et varierende antal familiemedlemmer (partner, eventuelle børn og/eller forældre og/eller søskende), ledes af 1-4 behandlere og bestå af sessioner på 45-90 minutter.

Der eksisterer ikke mange randomiserede undersøgelser af effekten af gruppebehandling kontra

individuel behandling, og det er ikke muligt at afgøre, hvad der har størst effekt. De fleste undersøgelser af specifik behandling har omfattet individuel behandling, men der er også eksempler på, at der har været tale om gruppebehandling.

Helt nye undersøgelser antyder, at visse former for især individuel psykosocial behandling kan foretages via telefon (303) og som telebehandling (304), uden at effekten forringes. Der mangler dog stadig forskning på området.

5.4 Organisering af den samlede alkoholbehandling

Alkoholbehandlingen kan organiseres på forskellige vis, fx enten i en Core-Shell-model med central visitation, i en stepped care-model, hvor valg af behandlingsmetode baserer sig på det mindst indgribende niveau eller en shared care-model, hvor forskellige aktører samarbejder om behandlingen, så denne er tilpasset det aktuelle behov på et givet tidspunkt i behandlingsforløbet.

Alkoholmisbrugsbehandling kan samtidig organiseres inden for forskellige typer af institutioner, der varierer i forhold til hinanden på en række parametre, der har betydning ikke blot for ydelsen til alkoholmisbruger, men også for behandlingens tilpasningsevne i forhold til det omkringliggende samfund (305). Alkoholmisbrugsbehandling kan blandt andet variere i forhold til typen af behandling, som gives, i forhold til behandlingsformen, i forhold til tilhørsforhold og i forhold til opdragsgiver.

Behandlingsinstitutioner kan være offentligt drevet, foreningsdrevet eller drevet af private entreprenører. Offentligt drevne behandlingsinstitutioner kan samtidig være hospitalsbaserede, herunder forankret inden for det somatiske eller psykiatriske sundhedsvæsen, organisatorisk placeret i socialt regi eller placeret i sundheds/forebyggelsesregi uden for sygehusvæsenet. Sådanne forskellige organisatoriske kontekster, i særdeleshed i forhold til, hvor behandlingen er placeret vil have forskellig indflydelse på behandlingens bånd til sundhedsvæsenet, psykiatrien, kriminalforsorgen og socialvæsenet. Båndene til hver enkelt af disse er af betydning med hensyn til at møde de problemer, der opstår parallelt med eller som følge af alkoholmisbrugsproblemer (306). I Danmark er der eksempler på disse meget forskellige forankringer inden for den offentlige behandling, fx alkoholenhederne i H:S, der er organisatorisk placeret i somatisk hospitalsregi og derved har mulighed for at etablere nært samarbejde i forhold til dels behandling af somatiske skader som følge af misbruget, dels sikre samarbejde om indlagte patienter med alkoholmisbrug. I andre dele af landet er den offentlige alkoholbehandling placeret under det sociale område, enten som selvstændig behandlingsinstitution eller organisatorisk sammen med narkobehandlingen. Lokalt er der en vifte af eksempler på formaliserede og uformelle samarbejdsflader for de enkelte institutioner, der medvirker til at fokusere behandlingen på forskellige måder.

Behandlingen, der tilbydes vil herudover være påvirkelig af, hvorvidt behandlingsinstitutionen er en selvstændig institution, hvorvidt den er moderinstitution til andre institutioner eller hvorvidt den deler et institutionsfællesskab (fx med anden misbrugsbehandling eller forebyggelsesvirksomhed). Sluttelig vil det også have betydning for institutionens ydelser – og dermed med mulighederne for at imødekomme alkoholmisbrugerens behov – hvorvidt der er tale om døgninstitution, om et ambulansetilbud, om et akut tilbud, om et omsorgstilbud (værested) eller en kombination af to eller flere tilbud.

Der er ikke umiddelbart evidensbaseret viden om, hvorledes organiseringen af alkoholmisbrugsbehandling påvirker effekten af behandling. Valg af organisering vil imidlertid logisk fokusere behandlingen, fx på en sygdomsmodel, på de sociale aspekter af misbruget, på de fysiske konsekvenser af misbruget, på psykiatrisk co-morbiditet etc. Resultaterne af Combine-projektet (se afsnit 3.7), hvor man fandt, at sundhedsfaglig rådgivning i kombination med den farmakologiske og/eller kognitive behandlingsindsats havde god effekt (123) antyder, at man ikke skal underkende betydningen af den sundhedsfaglige indsats og samspillet med sundhedssektoren.

Lige gyldig hvilken organisering, der vælges har undersøgelser peget på, at den initiale visitation er vigtig. Hvis man ikke sikrer god visitation, der tager afsæt i patientens behov, tyder en amerikansk follow-up undersøgelse (ikke-randomiseret) af en mindre kohorte af patienter på, at man øger sandsynligheden for overbehandling snarere end underbehandling. Undersøgelsen omfattede 281 alkoholmisbrugere, der nyligt var blevet indskrevet i ambulante eller døgnbehandling samt patienter, der ansøgte om behandling. Behandling blev givet på et af tre niveauer: ambulante behandling med en session af 90 minutter, 1-2 gange ugentligt, intensiv ambulante behandling, bestående af 3,5 times behandling, 4 dage om ugen eller døgnbehandling af op til 28 dages varighed. I undersøgelsen blev patienterne kortlagt og vurderet og anbefalet behandlingsniveau i henhold til anbefalingerne fra The American Society of Addiction Medicine (ASAM). Efter påbegyndt behandling blev det analyseret, hvorvidt patienten faktisk modtog det anbefalede behandlingsniveau. 72% modtog det anbefalede niveau, men blandt de, der havde fået tilbudt eller modtaget et andet niveau end det anbefalede, var der en tendens til, at det anbefalede niveau var lavere end det faktisk tilbudte. Der er med andre ord en tendens til, at man tilbyder mere indgribende behandling, end patienten reelt har behov for (307).

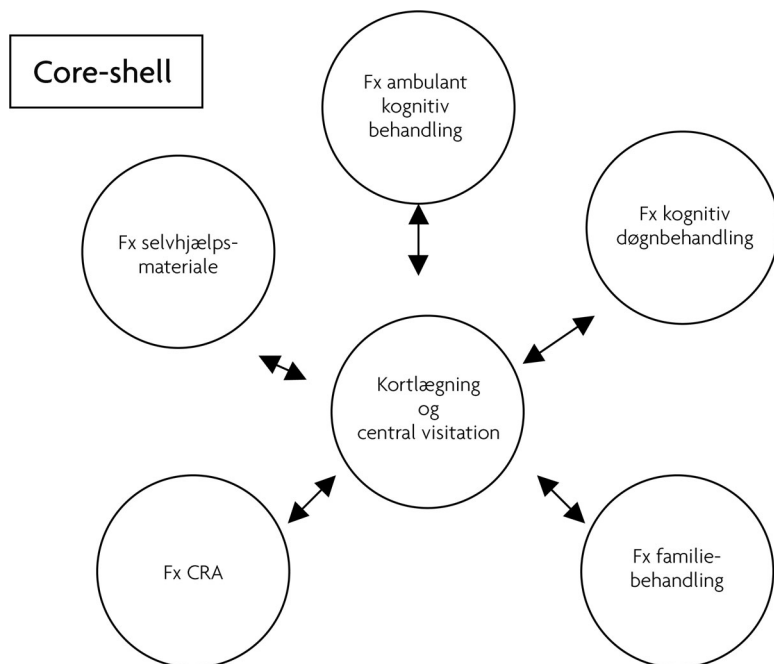
Fundet svarer til de kliniske erfaringer fra Fyns Amt (268, 308), hvor man indførte princippet om, at den ambulante alkoholbehandlingsinstitution var indgangsporten til alle niveauer af alkoholbehandling. Kombinationen af dette princip med indførelsen af struktureret kortlægning ved behandlingsstart, efterfulgt af entydige og stringente visitationskriterier medførte en øget effekt af behandling samtidig med et fald i forbruget af døgnbehandling i modsætning til tidligere, hvor mindre behandlingenheder samt praktiserende læger kunne visitere direkte til de forskellige niveauer i behandlingen.

Inden for hvert enkelt regi (hospital, socialvæsen, privat etc.) kan alkoholbehandlingen organiseres og styres inden for flere mulige modeller. Nedenfor vil tre forskellige organisationsmodeller kort blive beskrevet. De to første modeller er beskrevet inden for den internationale litteratur om misbrugsbehandling. Den tredje model er især beskrevet inden for psykiatrien og dennes samspil med almen praksis, men kan også betragtes som en model for organisering af behandling i samspillet mellem alkoholbehandling og anden behandling, fx sociale indsatser.

Core-shell-modellen

I den amerikanske guideline 'Broadening the Base of treatment for Alcohol Problems' (104) beskrives Core-shell-modellen. Core-shell-modellen, se figur 3 – The Core-Shell Treatment System Project (309) – blev udviklet i årene 1976 til 1981 og antyder, at behandling tilrettelægges således, at der er elementer i en kerne («core») og andre i en skal («shell»). Alkoholmisbrugerne modtages i 'kernen' og kortlægges med henblik på at vurdere behandlingsbehovet. Alt efter, hvilke behov der beskrives som følge af kortlægningen, visiteres til et af de evidensbaserede behandlingstilbud, som tilsammen udgør skallen. Visitationen sker på baggrund af den til hver tid kendte viden om effekt og matchningskriterier, og visitationen foretages af fagligt kompetent personale, der ikke selv behandler inden for nogle af behandlingstilbuddene, men omvendt har snævert kendskab til de enkelte behandlingstilbud.

FIGUR 3 Core-shell-modellen



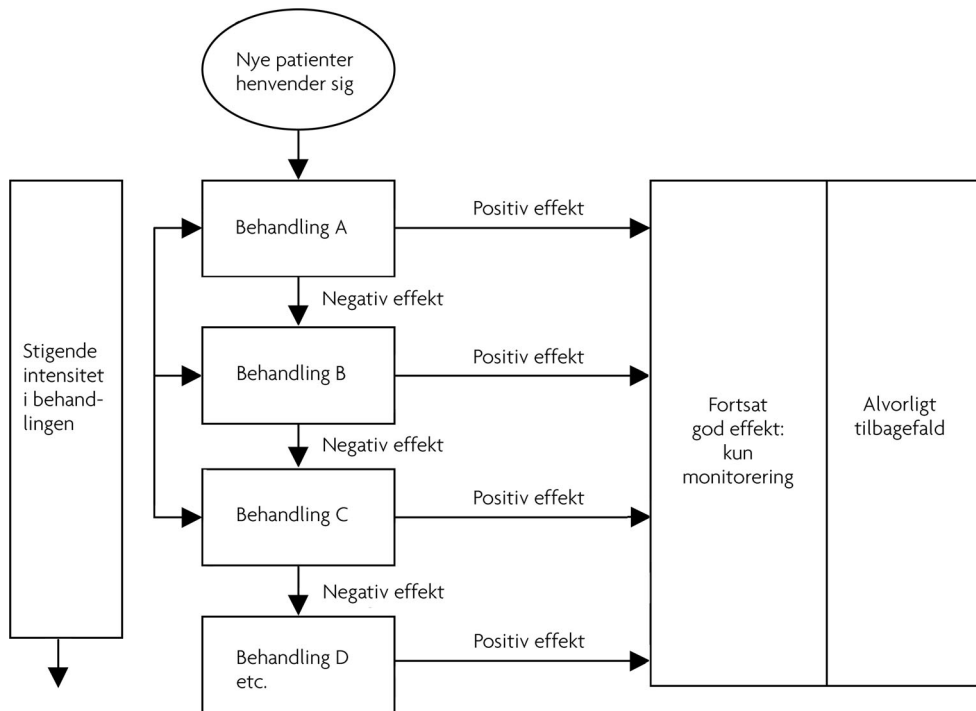
Grundtanken i core-shell-modellen er, at man efterfølgende evaluerer de enkelte behandlingstilbuds effekter på undergrupper af patienter og på den baggrund til stadighed evaluerer og justerer visitationsmodellen præmisser. 'Kernen', dvs. visitationsgrundlaget, er således løbende under påvirkning af de resultater, de enkelte behandlingsforløb giver for den enkelte alkoholmisbruger. Fundamentet under modellen er således tilbuddet om evidensbaserede behandlingsmetoder, struktureret kortlægning og visitation og kontinuerlig evaluering og kvalitetssikring.

Odense-modellen er et eksempel på en behandlinginstitution, som er organiseret ud fra grundtanken i core-shell-modellen (268) og som har illustreret, at det samlede udbytte af behandling øges, hvis man fastholder en struktureret og evidensbaseret visitation til en vifte af evidensbaserede behandlingstilbud.

Stepped Care

En anden måde at tænke behandlingsorganisation på, er 'Stepped care', se figur 4 eller trinvis behandling (310). Trinvis behandling bygger på tre hovedprincipper, nemlig: 1) behandlingstilbudet planlægges individuelt, ikke blot ud fra det aktuelle problem, men også i forhold til andre faktorer, såsom patientens forventninger og ressourcer og de behandlingsmuligheder, der er til rådighed, 2) de valgte behandlingstilbud skal være konsistente med den aktuelle forskningsbaserede viden på området. Behandleren bør anvende 'state of the art' viden, 3) den anbefalede behandling bør være den mindst indgribende, men stadig med forventning om at være virkningsfuld. 'Mindst indgribende' refererer her ikke blot til de fysiske påvirkninger af behandling, men også til begrænsninger, der lægges på klientens øvrige liv og ressourcer (fx økonomisk belastning, begrænsninger i muligheder for at gå på arbejde, deltagelse i familieliv etc.). En konsekvens af dette princip er, at den mest intensive behandling reserveres til de alvorligste problemer. Grundtanken er ligeledes, at såfremt patient ikke profiterer som ventet af behandlingstilbudet, visiteres han til et mere intensivt behandlingstilbud (310).

FIGUR 4 Stepped Care-modellen



I Holland har man igennem de sidste år gennemført en omfattende reform af misbrugsbehandlingen, inspireret af *Core-Shell*-modellen i kombination med *Stepped Care*-modellen samt strategier til kvalitetsudvikling (311). Reformen startede som et pilotprojekt i perioden 1999 til 2003, og der er på nuværende tidspunkt endnu ikke publiceret erfaringer og resultater fra omlægningen.

Shared Care

En sidste organiseringsmodel, der skal nævnes her er shared care. Shared care er en samarbejdsmodel, der er udsprunget inden for psykiatrien og er en model for samarbejdet mellem almen praksis og den psykiatriske specialindsats. Shared Care er relevant i de tilfælde, hvor alkoholmisbrugeren ikke blot har alkoholproblemer, men også andre problemstillinger, som kræver behandling. Shared Care er defineret som en samarbejdsproces mellem flere behandlingsinstitutioner, som muliggør, at behandlingsvaretagelsen tilpasses patientens behandlingsbehov på forskellige tidspunkter i lidelsesforløbet og samtidig tilpasses de respektive færdigheder blandt de involverede behandlingsinstitutioner. Shared Care i alkoholmisbrugssammenhæng er med andre ord udtryk for en koordinering af indsatserne mellem de instanser, der kan levere relevante indsatser over for alkoholmisbrugers forskellige problemstillinger.

Sammenfatning

Måderne, hvorpå man kan organisere alkoholmisbrugsbehandling er utallige. Det er dog vigtigt at gøre sig klart, at både den organisatoriske placering af myndighedsansvaret for behandlingen og udførelsen af opgaven, fx i hospitalsregi, psykiatrisk regi, socialt regi etc., formentlig vil have betydning for fokus i opgaveløsningen og dermed også for varetagelsen af behandlingen. Der vil være fordele og ulemper ved de fleste placeringer af opgaven. Det skal dog bemærkes, som nævnt under afsnittet om patientperspektivet, at de fleste potentielle patienter i alkoholbehandlingsregi formentlig ikke er kendt af socialforvaltningen og næppe vil henvende sig til socialforvaltningen før højst nødvendigt. Borgere, der ikke i forvejen er sociale klienter vil formentlig snarere kontakte den praktiserende læge eller blive indlagt på hospitalet, hvis de er bekymrede for, at deres alkoholmisbrug er blevet for højt. De søger hjælp for helbredsmæssige symptomer frem for sociale symptomer. Behandlingsinstitutionerne har derfor en opgave i at signalere, at de også er et tilbud til alkoholafhængige, at der ikke er sociale klienter.

5.5 Organisering af den farmakologiske behandling

Der findes meget lidt viden om organisationens betydning for farmakologisk behandling. Pelc et al. (312) har nyligt gennemført et RCT, hvor patienter blev afruset under et 3 ugers afrusningsforløb. Alle blev sat i acamprosatbehandling og randomiseret til et ambulans forløb med enten ad hoc kontakt til patienternes praktiserende læge eller mindst en ugentlig telefonisk kontakt til en hjemmesygeplejerske, som også kunne arrangere hjemmebesøg, såfremt det var nødvendigt. Efter 6 måneder var dobbelt så mange (32%) afholdende i gruppen, der havde kontakt med en hjemmesygeplejerske i forhold til kontrolgruppen (16%). I et åbent, ikke-randomiseret studie sammenlignede Nalpas et al. (313) omkostningerne, men også effekten af behandlingen i 4 forskellige behandlingscentre med forskellige behandlingsprogrammer, herunder forskellig varighed af indlæggelse. Det center, der anvendte den længst samlede indlæggelsestid var den dyreste, men havde også størst effekt, vurderet ud fra den andel, der var helt afholdende efter en 12 måneders follow-up periode. Det er imidlertid vigtigt at pointere, at der er tale om en ikke-randomiseret undersøgelse.

5.6 Behandlerens individuelle betydning

Behandlerens individuelle betydning for effekt af den psykosociale behandling hører til blandt de 'non-specifikke faktorer', fordi der ikke er tale om faktorer, der er knyttet specifikt til særlige behandlingsmetoder.

Undersøgelser har vist, at der kan være meget store forskelle i det udbytte, patienterne får af behandling hos forskellige behandlere, selvom behandlerne anvender samme behandlingsmetode. Man har således fundet eksempler på, at forskellen på gennemsnitsændringen i misbrugerens symptomer efter behandling varierede mellem 61% reduktion til en stigning på 3% forværring. Behandlere, der deltog i flere undersøgelser viste hver især ensartede succesrater i de forskellige undersøgelser og bekræftede dermed, at det var den enkelte behandler, der indvirkede på resultatet (314).

Project MATCH (280) konkluderede, at de store forskelle i effekt af behandling, som de enkelte behandleres patienter fik, ikke skyldtes faktorer som behandlerens alder, længden af behandlererfaring, køn, uddannelsesniveau, hvorvidt behandleren selv var tidligere misbruger, hvorvidt behandlerens familie var misbrugere, behandlerens religion eller behandlerens syn på misbrug (sygdoms-, symptom- eller livsstilsperspektiv). Variansen var formentlig i højere grad knyttet til behandlerens adfærd i løbet af behandlingsprocessen (280), dvs. behandlerstilen, og dette formentlig især i begyndelsen af behandlingsforløbet (282). Miller og kolleger (315) fandt således i en randomiseret undersøgelse af 9 behandlere og 41 alkoholmisbrugere, at behandlerens empati forklarede 67% af variansen i behandlerens effekt, hvor effekt blev defineret i forhold til patientens alkoholindtagelse 6-8 mdr. efter endt behandling.

Miller og kolleger fandt desuden i en undersøgelse af 42 såkaldte 'problemdrikkere' (storforbrugere, men ikke nødvendigvis alkoholmisbrugere i diagnostisk forstand), at kun én behandler-variabel prædikterede patienternes alkoholindtagelse ét år efter behandlingsstart: Jo mere konfronterende behandleren optrådte, jo mere drak patienterne et år efter behandling (316).

Dette svarer til fund inden for behandling af heroinmisbrugere. Luborsky et al. (317) fandt i en amerikansk undersøgelse store forskelle i behandler-effekt i deres undersøgelse af metadonbehandling, hvor man fandt, at evnen til at skabe en varm og støttende relation mellem patient og behandler tidligt i behandlingen korrelerede med udbyttet af behandlingen. I hvor høj grad behandlerne var veltilpassede, trænede i deres arbejde og interesserede i at hjælpe deres patienter var også positivt relateret til patienternes udbytte af behandlingen. Dette blev bekræftet af et australsk studie, der viste, at god effekt af behandling var knyttet sammen med patienternes oplevelse af behandlerne som fagligt dygtige og empatiske (318).

Behandlerne er altså i sig selv en faktor, der havde betydning for behandlingens effekt. Variationen af behandlerens individuelle indflydelse på effekt af behandling kan dog formentlig minimeres, hvis behandleren arbejder i henhold til behandlingsmanualer. Dette antydes af en metaanalyse, der ikke udelukkende omfattede alkoholbehandling, men hvori alkohol-studier indgik (319) og bekræftes af Andréasson og Öjehagen (7). Kliniske (ikke-randomiserede) erfaringer antyder ligeledes, at organisering af behandlere i behandlerteams, der på skift er i dialog med patienten, kan være en mulig metode til at modvirke negative behandler effekter og styrke de positive (320). Denne metode skulle sikre dels, at patienten ser flere behandlere på skift og derfor har øget sandsynlighed for at mødes med nogen, han føler sig på bølgelængde med, dels at teamet konstant er i dialog med hinanden om patienten og derved kan oprette fagligt fokus gennem et længere behandlingsforløb.

Helt konkret synes praktiske, simple strategier herudover at kunne øge compliance i behandlingen, fx et reminder-brev som påmindelse om indgåede aftaler om fremmøde i behandling (321) samt (322) eller at behandleren ringer til patienten og minder om aftalen (323).

Personale, efteruddannelse og grænserne for evidensbaseret praksis

Fælles for de forskellige bud på organisationsmodeller, behandlingsmetoder og betydningen af den enkelte behandler gælder, at god ledelse og specialistuddannet personale er en forudsætning for effektiv behandling. Sundhedsfagligt personale er en forudsætning for etablering af afrusningsfunktioner og medicinsk behandling, og relevant efteruddannet social- og sundhedsfagligt personale er en forudsætning for etablering af de forskellige former for effektive psykosociale behandlingstilbud. Medarbejdernes faglige baggrund såvel som den organisatoriske placering af behandlingen, fx i hospitalsregi, psykiatrisk regi, socialt regi etc., påvirker fokus i behandlingen. Som fremført af Mads Uffe Pedersen: »Evidence-based treatment methods are never better than the treatment system that they are part of. The social conditions they are embedded in define the horizons. They are no better than the clients' capacity and desire to make use of the help that the therapists offer. Nor are they better than the treatment givers' practical and interpersonal competence. The challenge is therefore not only to find new methods of treatment, but above all to establish a professional and coherent treatment system, in which each individual initiative justifies its own practice by proving the legitimacy of its strategies in a valid and reliable way« (324).

Sammenfatning

Evidensbaserede konklusioner	Evidensniveau
Patienter med milde eller moderat udtalte abstinenssymptomer kan behandles ligeså godt ambulant sammenlignet med behandling under indlæggelse	1b
Der er generelt ikke forskel på effekten af døgn-, dag- og ambulant behandling	1a
De allersværest alkoholafhængige og alkoholafhængige med nedsatte kognitive funktioner synes at profitere bedre af døgnbehandling end af ambulant behandling	1b
De lettere afhængige synes at profitere bedre af ambulant behandling end af døgnbehandling	1b
Ved ambulant behandling synes der at være en sammenhæng mellem varighed af behandling og effekt af behandling, men ikke af intensitet og effekt	2c
Ved døgnbehandling synes der ikke at være en øget effekt af relativt længere behandling	1b
Behandler effekt påvirker i det mindste delvist behandlingsresultatet	1b
En empatisk behandlerstil øger sandsynligheden for god effekt af behandling	2b
En konfronterende behandlerstil har negativ effekt	2b
Faglig dygtighed og en organiseret tilgang til den enkelte patient er associeret med god effekt af behandling	4
Behandlerstilen har stor betydning for compliance i især begyndelsen af behandlingsforløbet	1b
Andre konklusioner	
Patienter med svære abstinenssymptomer og/eller co-morbiditet bør behandles under indlæggelse	
Manglende viden	
For ringe viden om hjemmebehandling versus behandling under indlæggelse	
Vi ved ikke nok om, hvilke subgrupper, der profiterer bedst af henholdsvis døgn-, dag- og ambulant behandling	
Vi ved ikke nok om, hvorledes behandlere bedst kompetenceudvikles eller superviseres til at blive gode behandlere	

Den evidensbaserede viden om, hvorledes man bedst organiserer alkoholbehandling er begrænset, og der er generelt ikke dokumenteret forskel på effekten af døgn-, dag- og ambulant behandling. Der kan dog være subgrupper, der profiterer bedre af det ene tilbud frem for det andet. Ved lettere

afhængighed af alkohol er der ikke nogen sammenhæng mellem varighed og intensitet af behandling og efterfølgende effekt. Med andre ord giver længere og mere intensiv behandling ikke højere grad af effekt. For sværere afhængighed kan der imidlertid være en større sammenhæng, således at jo sværere afhængighed, jo længere varighed/højere grad af intensitet af behandling bør tilbydes patienten. Kun i de sværeste tilfælde er det nødvendigt med behandling under indlæggelse.

Det er vanskeligt at give konkrete anbefalinger om organisering af alkoholbehandling, fordi evidensgrundlaget her er begrænset. Men med den eksisterende viden in mente vil organiseringen af alkoholbehandling i det følgende blive diskuteret. Som det fremgår af de foregående afsnit er der nogen viden om, hvilke faktorer der prædikerer et godt behandlingsresultat, og det må opbygningen af en alkoholbehandlingsorganisation tage hensyn til. Med udgangspunkt i den eksisterende viden bør det overvejes at etablere muligheder for indlæggelse til observation og behandling af patienter med svære abstinenssymptomer og svær alkoholforgiftning. Organisationen bør kunne håndtere en sufficient udredning, kortlægning og diagnostik af patienter med alkoholproblemer, som er nødvendig for at iværksætte den rette visitation og behandling. Dette gælder også afdækning af samtidigt tilstedeværende psykiatriske og somatiske sygdomme. En alkoholbehandlingsorganisation skal ligeledes sikre en faglighed, der muliggør såvel evidensbaseret psykosocial behandling som evidensbaseret farmakologisk behandling.

Noget tyder desuden på, at mindretallet af patienter med afhængighed i dag er i behandling, og meget tyder på, at de fleste af de, der ikke er i behandling i dag ikke er sociale klienter og ofte har bevaret socialt netværk, arbejde, familie og økonomi. Det er således vigtigt at huske på, at alkoholafhængige er en heterogen gruppe.

Alkoholbehandlingen bør være synlig for samarbejdspartnere, fx somatiske og psykiatriske afdelinger, almen praksis, kriminalforsorg og socialforvaltninger. Der er samtidig behov for en struktur, hvor der fokuseres på at opdage borgere med alkoholproblemer i de miljøer, hvor borgerne i forvejen har kontakt til social og sundhedsprofessionelle, fx i almen praksis, social forvaltning og på hospitaler. Dette kræver systematiske indsatser, men også et ændret syn på alkoholmisbrug. Mange social- og sundhedsprofessionelle tror, at alkoholproblemet løses, hvis borgerens eventuelle andre problemer bliver løst, men det synes ikke at være tilfældet. Sociale, fysiske og psykiske problemer opstår derimod på grund af alkoholproblemet, og først når alkoholproblemet behandles, skabes der mulighed for effekt af de øvrige indsatser.

God alkoholbehandling kræver et fagligt dygtigt personale med en social, pædagogisk eller sundhedsfaglig uddannelse, men da ingen af disse grunduddannelser i dag indeholder selv basal undervisning inden for rusmiddelområdet, ser det ud til at behandlingsorganisationen bør være stor nok til at kunne varetage den efteruddannelsesopgave, det er at udvikle personalets diagnostiske og terapeutiske kompetencer.

Alt dette og den betydelige kompleksitet af alkoholbehandling, som denne rapport afspejler stiller store krav til organisationen.

6 Økonomiske aspekter ved alkoholbehandling

6.1 Samfundets omkostninger ved manglende alkoholbehandling

I en publikation fra Sundhedsministeriet beregnes omkostninger ved alkoholforbrug på samfundsplan (325). Rapporten baserer sig på data opgjort i 1996-priser, men er den nyeste opgørelse over samfundsøkonomiske konsekvenser i Danmark, der findes.

Undersøgelsen estimerer de samfundsmæssige gevinster og omkostninger forbundet med alkoholforbrug ud fra hhv. human kapital og friktionsmetoden. Den er ikke direkte møntet på en identifikation af de forhold, der ville have betydning for de samfundsmæssige omkostninger ved ikke at behandle alkoholmisbrug. Men de beregninger, der foretages i opgørelsen over alkoholrelaterede behandlingsomkostninger i sundhedsvæsenet kan give et indtryk af beløbets størrelsesorden.

Beregningerne er baseret på 1996-tal og anslår, at storforbrug af alkohol koster samfundet op mod 10 mia. kr. årligt (325). Heraf opgøres de sundhedsrelaterede udgifter til storforbrug af alkohol til ca. 3,1 mia. kr.. Dette beløb inkluderer beskedne 87 mil. kr. anvendt til offentlig betalt alkoholbehandling og behandlingshjem. Det svarer til, at mindre end 3% af sundhedsudgifterne forbundet med alkoholbehandling anvendes til direkte behandling af årsagen – hovedparten af resten anvendes på at behandle de sundhedsmæssige skader, et stort alkoholforbrug medfører. Udgifterne til alkoholbehandling var dog ca. 123 mil. kr. i 2003 (3).¹ Den ældre undersøgelse giver altså ikke et fuldt billede af den nuværende situation.

Dog kan der til den direkte behandling lægges den tid, de praktiserende læger bruger på at informere og forebygge (beløb ukendt), udgifter til antabus og antabuslignende medicin (ca. 14 mil. kr.) samt udgifter til privat alkoholbehandling (beløb ukendt) (325).

Ovenstående betragtninger er meget overordnede. Man kan endvidere argumentere for, at en del af de sociale og produktionsmæssige omkostninger, der er forbundet med stort alkoholforbrug, kan medtages i et regnestykke omkring hvad ikke-behandling koster. Dermed ikke sagt, at alle de udgifter, der er forbundet med dette kan undgås, hvis hele den potentielle befolkningsgruppe kom i alkoholbehandling. Men som nævnt er andelen af alkoholstorforbrugere (inkl. misbrugere), der modtager behandling meget lille i forhold til det potentielle behandlingsgrundlag. I 2000 var det ca. 10-25% af populationen med et behov, der modtog behandling (alt efter hvordan man definerer gruppen, se fx (326)). Med en så lille andel af den potentielle population i behandling må en del af de sociale og produktionsmæssige omkostninger, der er forbundet med stort alkoholforbrug dermed antages at være relateret til ikke-behandling.

En britisk undersøgelse fra 2003 ser ligeledes på samfundsmæssige omkostninger ved alkoholmisbrug (327). Her anslås det, at 1 ud af 26 sengedage på de engelske hospitaler skyldes alkoholrelaterede forhold. Det samme er tilfældet for 1 ud af 80 ambulante behandlinger på sygehusene. Det engelske sundhedssystem, NHS, brugte i 2000/2001 ca. £ 1,6 mia. (ca. 19,4 mia. kr.) på at behandle alkoholrelaterede sygdomme. På samfundsniveau skønnes der i samme periode at have været omkostninger relateret til alkoholmisbrug for mellem £ 18-20 mia. (ca. 218-242 mia. kr.). Af dette udgjorde udgifterne til direkte specialistbehandling af alkoholmisbrugere beskedne £ 46 mil. (ca. 557 mil. kr.)² (327).

I Norge har man skelet til den britiske metode og udarbejdet en analyse, der ser på de norske forhold. Det anslås, at man her brugte knap en halv mia. norske kr. på at behandle alkoholrelaterede diagnoser i det somatiske og psykiatriske sygehusvæsen i 2003 (328).

¹ Vestsjællands Amt er ikke medtaget.

² Til konvertering af pund til kr. er benyttet årsgennemsnit for valutakurserne i de pågældende år fra Danmarks Nationalbank (http://www.nationalbanken.dk/DNDK/statistik.nsf/side/FT_Valutakurser!OpenDocument).

Det er imidlertid ikke alle former for alkoholforbrug, der er associeret med skadelige virkninger. Et moderat (eller almindeligt forbrug) kan sandsynligvis være medvirkende til at reducere risikoen for iskæmiske hjertesygdomme i forhold til fuld afholdenhed. Det er dog uklart, om det gælder alle former for alkohol og om der evt. er forskel på den måde alkohol indtages (fx om det er et jævnt forbrug over ugen eller overforbrug i weekenden). I det omfang det er tilfældet, kan et almindeligt alkoholforbrug dermed være med til at skabe besparelser til sygehusbehandling af hjertesygdomme, formindske det medfølgende produktionstab mv. (325).

Denne potentielt gavnlige virkning giver kun mening at medtage i forbindelse med en analyse af de samfundsmæssige konsekvenser af alkoholforbrug. For den del af analysen, der vedrører omkostninger og omkostningseffektivitet af behandling skelnes der ikke mellem, om alkoholbehandlingen sigter på at opnå et normalt forbrug eller fuldstændig afholdenhed. I stedet ses på, hvad de enkelte behandlingsformer koster samt forholdet mellem omkostninger og behandlingsgevinster i alkoholbehandlingen.

Sammenfatning

I det ovenstående er det vist, at storforbrug af alkohol årligt koster samfundet mange penge som følge af et øget forbrug af sundhedsydelser, tabt arbejdsfortjeneste mv. Tabel 2 opsummerer de årlige samfundsomkostninger relateret til overforbrug af alkohol. Størsteparten af sundhedsudgifterne anvendes til at behandle de sundhedsmæssige skader, et stort alkoholforbrug medfører, mens kun en lille andel bliver anvendt til direkte behandling af alkoholmisbrugere. En del af de nævnte omkostninger må antages at være relateret til ikke-behandling, set i lyset af, at det kun er en lille andel af populationen med et behov, der modtager behandling (i 2000 skønnes det at være 10-25% af populationen). Den eksakte størrelsesorden er dog ukendt.

Den samfundsøkonomiske gevinst, der kan være ved at tilbyde behandling til en større andel af alkoholmisbrugere og afhængige skal dog sammenholdes med de øgede udgifter til behandling.

TABEL 2

Årlige samfundsomkostninger relateret til overforbrug af alkohol

	Danmark (1996 priser)	England (2000/2001 priser)	Norge (2003 priser)
Storforbrug af alkohol koster årligt samfundet	Ca. 10 mia. kr.	Ca. 218-242 mia. kr.	
De årlige sundhedsrelaterede udgifter til storforbrug er	Ca. 3,1 mia. kr.	Ca. 19,4 mia. kr.	Ca. 0,5 mia. norske kr.
Heraf opgøres de behandlingsrelaterede omkostninger til at udgøre	Ca. 87 mil. kr.	Ca. 557 mil. kr.	
Udgifter til antabus og antabuslignende medicin	14 mil. kr.		

6.2 Driftsomkostninger ved alkoholbehandling

Litteratursøgningen har frembragt meget lidt materiale, der kan belyse omkostningerne ved forskellige behandlingsformer. Der findes i Amtsrådsforeningens statistikbank aggregerede tal for hhv. dagbehandlingstilbud og døgnbehandlingstilbud. Desuden har der været rettet henvendelse med særligt henblik på at opnå information om behandlingstakster, idet disse til en vis grad ville kunne afspejle driftsomkostningerne for de enkelte behandlingsformer og tilbud. Amtsrådsforeningen oplyser imidlertid, at der ikke findes centralt aftalte takster, idet udgifterne til behandling aftales mellem det pågældende amt og den enkelte behandlinginstitution (329).

Til afklaring af driftsomkostninger for de enkelte behandlingsformer er samtlige amter derfor, som en del af denne MTV, blevet kontaktet med henblik på en detaljeret opgørelse over driftsomkostningerne for enkelte behandlingstilbud. På baggrund af henvendelserne kan det konkluderes, at driftsomkostninger for de enkelte behandlingstilbud generelt er ukendte i amterne. Kun Århus Amt har på nuværende tidspunkt beregnet konkrete takster for deres ydelser. Taksterne er beregnet på basis af en ydelsesregistrering, hvor der opereres med standardydelse. En behandlerstilling er i Århus Amt

normeret til 624 standardydelse om året, dvs. 52 standardydelse om måneden. En behandlerstilling indebærer, at 18 timer om ugen er normeret til face-to-face behandling, mens 19 timer om ugen er normeret til kurser, møder, supervision, ferie, sygdom mm. I tabel 3 er listet kerneydelserne i alkoholrådgivningerne i Århus Amt og deres vægt i forhold til standardydelse.

TABEL 3

Kerneydelser i alkoholrådgivningerne i Århus Amt og deres vægt

Ydelser	Faktor
Førstegangssamtaler	2
Individuel samtale	1
Parsamtale	1,25
Gruppebehandling 1 time	0,5
Gruppebehandling 2 timer	1
Gruppebehandling 3 timer	1,5
Gruppebehandling 4 timer	2
Dagbehandling 3 timer	1,5
Dagbehandling 4 timer	2
Dagbehandling 5 timer	2,5
Dagbehandling 6 timer	3
Dagbehandling 7 timer	3,5

Dvs. har der været 10 førstegangssamtaler på en uge, tæller de som 20 standardydelse. Gruppebehandling og dagbehandlinger opgøres efter antal klienter, der har fået behandling i et vist antal timer. Ved at dividere alkoholrådgivningernes samlede budget fra 2005 med det samlede antal ydelser, fås prisen på 1 standardydelse. En standardbehandling koster således 987,62 kr.

Det nærmeste, de andre amter på nuværende tidspunkt typisk kommer på en prisfastsættelse af deres behandlingstilbud er beregnede gennemsnitsklientpriser (eksempler på sådanne gennemsnitspriser er angivet i bilag 21). Gennemsnitsklientpriserne beregnes typisk ud fra sammenholdelse af institutionsbudgettet og klientantal uden skelen til det specifikke ressourceforbrug, der er forbundet med de enkelte behandlingstilbud, og priserne er derfor ikke anvendelige i forhold til angivelse af driftsomkostninger ved forskellige behandlingsformer.

Set i lyset af de ændringer, der ventes inden for alkoholbehandlingsområdet som følge af strukturreformen forventes det, at behovet for en form for takststruktur inden for området vil øges i nærmeste fremtid. Af de modtagne svar fra amterne fremgår det da også, at en del amter er i gang med de indledende øvelser til fastlæggelse af behandlingstakster. Omvendt afventer andre amter situationen for at kunne drage nytte af de metoder 'forgangsamterne' har valgt til beregning af behandlingstakster. Beregningen af driftsomkostninger og takster inden for alkoholområdet problematiseres af, at der ikke i alle amter er klart defineret standardydelse, og at der inden for de enkelte institutioner bliver behandlet forskellige typer af klienter, f.eks. både stof- og alkoholmisbrugere.

Som det fremgår af bilag 22, er der stor variation i amternes behandlingstilbud. Dette gælder især for den mest anvendte behandlingsform – den individuelle samtalebehandling. Her kategoriseres deltilbud meget forskelligt, og i nogle tilfælde opereres der udelukkende med mere overordnede behandlingskategorier. Sammenligning af driftsomkostninger mellem amterne bliver dermed vanskelige, da det er uklart, hvad det enkelte tilbud helt præcist indeholder. Som resultat af den professionalisering, der i disse år ses inden for alkoholområdet og en dermed mere ensartethed i amternes behandlingstilbud, må det formodes, at sammenligneligheden i fremtiden vil blive større amterne i mellem.

En alternativ metode til at belyse omkostningerne ved forskellige behandlingstyper er at se på behandlingens intensitet, forstået som det antal patienter, den enkelte behandler er nødt til at fordele sin tid over. Jo mere intensivt et behandlingsforløb er, jo flere personaleressourcer er nødven-

dige. Denne betragtning anlægges også i en skotsk MTV-analyse af alkoholbehandling. Her argumenteres der for, at det i forbindelse med psykosociale behandlingsformer primært er personaleforbrug og varigheden af behandlingsforløbet, der har betydning for omkostningerne. Struktur og organisering spiller således en mindre rolle (113).

Hvad angår omkostninger i forbindelse med ambulante eller dagbehandling versus døgnbehandling eller institutionsindlæggelse er der fundet enkelte internationale studier, der kan supplere oplysningerne fra Amtsrådsforeningens vidensbank.

I det følgende afsnit ses på driftsomkostninger, set ud fra et amtligt perspektiv og relateret til den gennemsnitlige behandlingsintensitet i de enkelte amter. Dette efterfølges af et afsnit, der ser nærmere på omkostninger ved hhv. ambulante behandling og døgnbehandling.

Behandlingsintensitet og omkostninger pr. klient

En dansk rapport fra 2004 har foretaget en kvalitativ analyse af amternes behandlingstilbud, og kortlagt de forskellige former for behandling der findes (3). Især antabusbehandling er traditionelt set meget anvendt, men anvendes efterhånden sjældent som en isoleret behandling. Ofte vil denne behandling blive tilbudt i forbindelse andre former for behandling, som eksempelvis støttende samtaler, gruppebehandling, kognitiv terapi, familierapi, tilbagefaldsforebyggelse osv. Dette indgår i varierende grad og sammensætning i amternes ambulante behandlingstilbud.

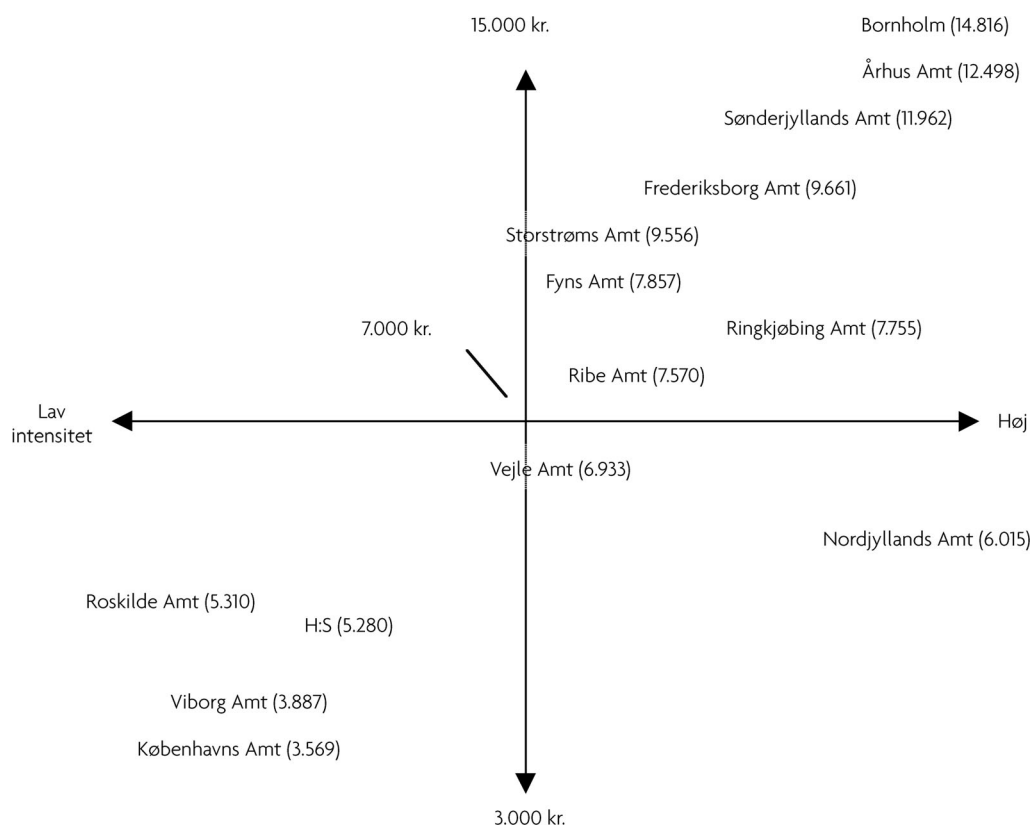
Pedersen et al. har i deres studie foretaget en kvalitativ gennemgang af de mest udbredte behandlingsformer (3). Disse er opsummeret i bilag 22 og tegner et billede af en stor variation i behandlingstilbud og sammensætningen af disse amterne i mellem. De fleste amter har forskellige målrettede tilbud til særlige patientgrupper, men disse varierer meget i antal og karakter fra amt til amt. Samme publikation bidrager med den eneste nyere omkostningsopgørelse. På basis af tal fra Amtsrådsforeningen er det opgjort, hvad behandlingen i Danmark koster i de respektive amter, når der ses på omkostninger pr. borger og pr. klient.

Pr. borger mellem 18-65 år blev der i 2003 brugt gennemsnitligt 38,40 kr. pr. år. Det reflekterer amtsslige forskelle, der spænder fra 10,55 kr. pr. borger i Nordjyllands Amt til 67,55 kr. pr. borger i Bornholms Regionskommune. Fravælges Bornholm, topper Fyns Amt med 55,65 kr. pr. borger. Omkostninger pr. klient var samme år 6.981 kr. i gennemsnit. Dette dækker over et spænd på knap 15.000 kr. på Bornholm til knap 3.600 kr. i Københavns Amt. På landsplan var de amtsslige nettoudgifter til alkoholbehandling i 2003 på ca. 123,2 millioner kr.³ (3).

Disse udgiftstal kan sættes i sammenhæng med det såkaldte 'klient-behandler ratio'. Det er et tal, der afspejler antallet af klienter, den enkelte behandler i amtet har kontakt med i løbet af et år. Det kan antages, at denne ratio således giver et groft billede af den intensitet, amtet har i sine alkoholbehandlingstilbud. Eksempelvis vil et højt tal (mange klienter pr. behandling) indikere, at den enkelte behandler vil have relativt lidt tid til den enkelte patient – og omvendt.

3 Vestsjællands Amt er ikke medtaget.

FIGUR 5 Sammenhæng mellem omkostninger pr. klient og behandlingsintensitet i de danske amter, 2003. Baseret på tal fra (3).⁴ Behandlingsintensiteten er angivet i forhold til, hvor mange klienter, der har været til den enkelte behandler på et år



I mangel af bedre viden om omkostninger ved de enkelte behandlinger kan ovenstående figur opstilles over amternes omkostninger pr. klient sammenholdt med behandlingens intensitet målt ved behandler-klient kontakt. Dette er illustreret i figur 5. Tal i () angiver nettoudgifter pr. klient i 2003.

En nogenlunde lineær sammenhæng mellem behandlingens intensitet og omkostninger træder tydeligt frem på figuren. Da de amtslige udgifter hovedsageligt er forbundet med personaleomkostninger, er dette forventeligt. Som det er illustreret her, er Vejle Amt et gennemsnitsamt, der placerer sig med middelværdier, både hvad angår omkostninger og behandlingsintensitet.

Bornholms Regionskommune samt Århus og Sønderjyllands amter ligger alle meget højt på omkostningssiden – mellem 12-15.000 kr. pr. klient. Samtidig har de indikation for et intenst behandlingsniveau med få klienter pr. behandler. Omvendt har amterne med de laveste omkostninger pr. klient (København og Viborg) også en lav behandlingsintensitet.

Dette kan afspejle mange forhold, bl.a. fordelingen af gruppeterapi versus individuelle, skræddersyede forløb, eller om der ydes en stor andel af dag- eller døgnbehandling i forhold til ambulante ydelser. Førstnævnte er naturligvis mere tids- og ressourcekrævende og vil resultere i mere intense forløb. Samtidig er der en stor forskel på, hvor mange af de formodede alkoholmisbrugere, det enkelte amt når ud til. Eksempelvis bryder Nordjyllands Amt den lineære sammenhæng på figur 5, hvilket umiddelbart indikerer, at de har relative lave omkostninger pr. behandling kombineret med en relativ høj behandlingsintensitet. Ser man i stedet på det totale antal behandlinger, skønnes Nordjyllands Amt kun at nå ud til lidt over 7% af alkoholmisbrugerne med tilbud. Modsvarende når Fyns Amt knap 20% og Viborg Amt mere end 26% (3).⁵

⁴ Tal for Vestsjællands Amt er ikke medtaget i beregningen.

⁵ De angivne procentsatser for hvor mange alkoholmisbrugere amterne når ud til er beregnet ved at sammenholde antallet af alkoholafhængige borgere i amtet med antallet af indskrevne klienter i amtet i 2003. De benyttede værdier for antallet af alkoholafhængige borgere i de enkelte amter er baseret på oplysninger fra SUSY-2000 undersøgelsen. I undersøgelsen blev der således undersøgt hvor mange borgere, der i de enkelte amter drikker over den af Sundhedsstyrelsen anbefalede grænse. Ud fra viden om, at ca. 3.8 procent af befolkningen er alkoholafhængige samt international viden om en stærk sammenhæng mellem indtaget mængde og afhængighed er antallet af alkoholafhængige borgere i de enkelte amter beregnet (3).

En yderligere faktor, der kan influere på ressourceforbruget i de enkelte amter, og som måske indirekte afspejles af figur 5, er personalefordelingen i forhold til faggrupper. Fx havde Nordjyllands Amt i 2003 kun ansat pædagoger, socialrådgiver og sygeplejersker,⁶ mens behandlerteams i andre amter, ud over ovennævnte faggrupper, bestod af mere omkostningstunge faggrupper så som læger og psykologer mv.

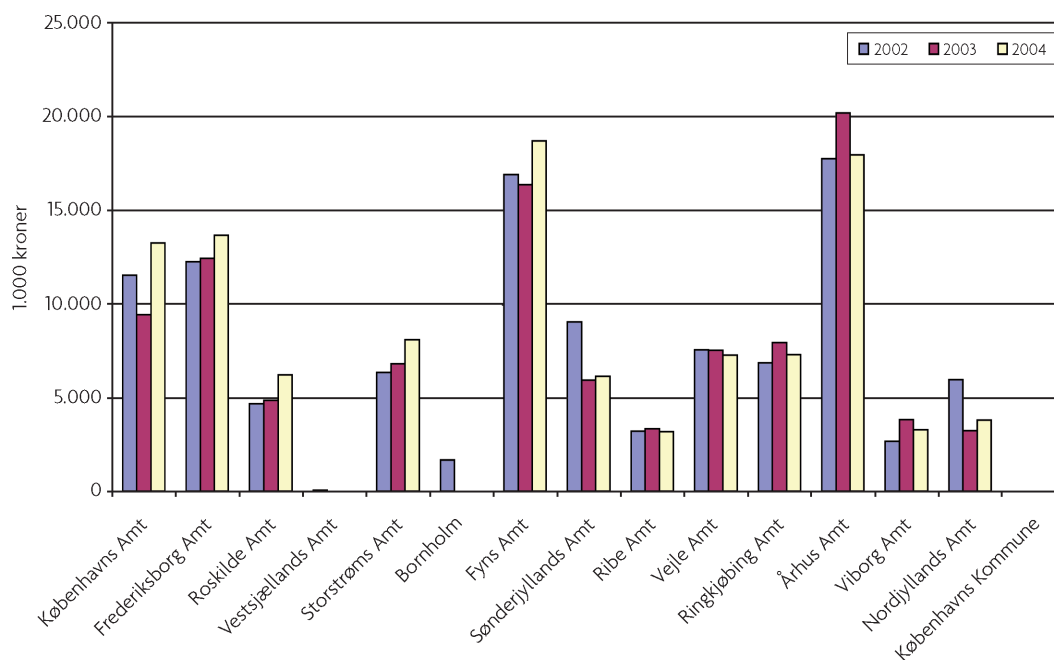
Den konkrete effekt af behandlingerne i amterne er ukendt, og som tidligere nævnt eksisterer der ikke mange randomiserede undersøgelser af effekten af gruppebehandling kontra individuel behandling. Det er dermed ikke muligt at afgøre, hvad der har størst effekt. Figur 5 viser derfor kun, at mere personale per patient medfører højere udgifter pr. klient.

Omkostninger for døgntilbud versus ambulante tilbud

Ser man på udgifterne til døgntilbud, henholdsvis ambulante tilbud, er der ikke overraskende en meget stor forskel i omkostningerne pr. behandling. Da der imidlertid henvises meget få til døgnbehandling, ligger amternes samlede udgifter for dette noget lavere end de samlede udgifter til ambulante behandling.

Blandt de amter, der har indrapporteret tal for dette til Amtsrådsforeningen, er der et gennemsnit for dagbehandling på ca. 9 millioner kr. pr. amt i 2004, sammenholdt med udgifter på gennemsnitligt 2,4 millioner til døgnbehandling. Der er imidlertid stor variation amterne imellem, som det også fremgår af nedenstående grafer.

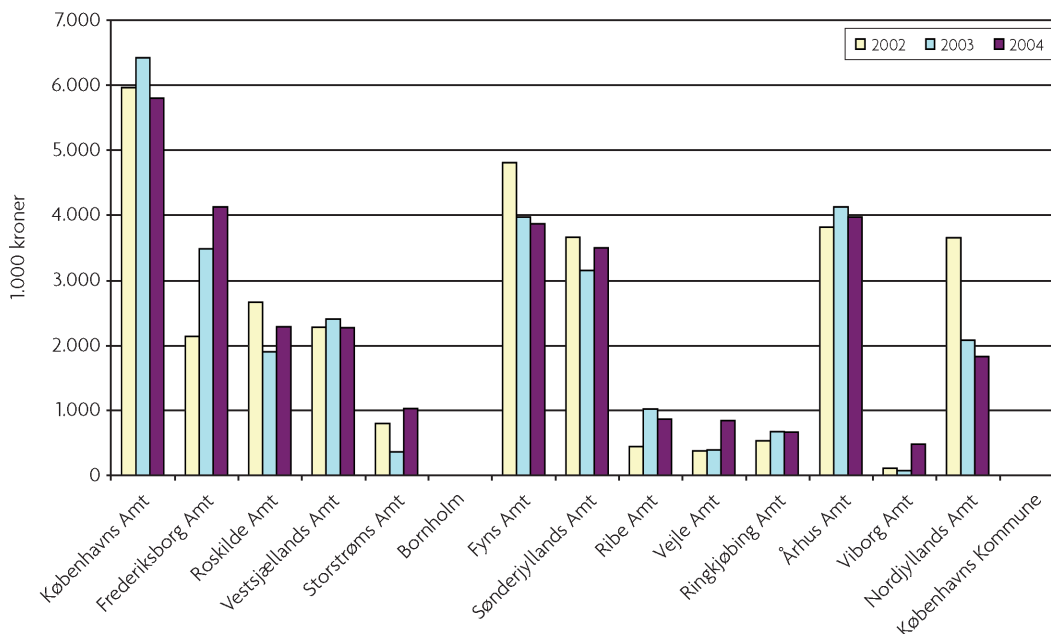
FIGUR 6 Nettoudgifter til dagbehandlingstilbud



Kilde: Amtsrådsforeningens statistikdatabase.

6 Oplysningerne stammer fra baggrundsmateriale fra (3).

FIGUR 7 Nettoudgifter til døgntilbud



Kilde: Amtsrådsforeningens statistikdatabase.

Tallene i figur 7 afspejler en stagnation i udgifterne til døgntilbud med en udgiftsvækst på kun ca. 1% i den viste periode. Udgifterne til dagtilbud (figur 6) har været svagt stigende med en vækst på lidt over 2%.

Sammenfatning

Der findes ingen centralt aftalte takster, og driftsomkostningerne for de enkelte tilbud er generelt ukendte i amterne. Kun Århus Amt har på nuværende tidspunkt beregnet konkrete takster for deres ydelser, baseret på driftsomkostningerne. Modsat opererer de andre amter typisk med en gennemsnitsklientpris. Prisen er ikke beregnet ud fra det specifikke ressourceforbrug, der er forbundet med de enkelte tilbud. Det har dermed ikke været muligt at opstille driftsomkostninger for de forskellige behandlingstyper. Det kan dog konkluderes, at det primært er personaleforbrug og varigheden af tilbuddet, der har betydning for omkostningerne. Som følge heraf er døgntilbud væsentligt dyrere end ambulante behandlinger.

Driftsomkostningerne kan ikke alene afgøre hvilken behandlingsform, der er bedst at anvende. Hertil kræves gennemførelse af analyser vedr. behandlingsformernes omkostningseffektivitet.

6.3 Omkostningseffektivitet ved alkoholbehandling

I omkostningseffektivitetsstudier opgøres omkostninger og effekter ved én intervention i forhold til en alternativ intervention. Omkostningerne opgøres i henholdsvis direkte, indirekte og u håndgribelige omkostninger, hvor de direkte omkostninger er defineret som omkostninger til diagnosticering og behandling, mens de indirekte omkostninger er ikke-behandlingsrelaterede omkostninger, så som tabt arbejdsfortjeneste. U håndgribelige omkostninger er omkostninger, der pådrages patienten eller pårørende i form af de menneskelige omkostninger ved behandling eller manglende behandling af alkoholafhængighed, fx omkostningerne relateret til bivirkningerne ved farmakologisk behandling af alkoholmisbruger. Effekterne opgøres i naturlige enheder, fx antal patienter der et år efter afsluttet behandling ikke er afhængige af alkohol.

Omkostningseffektiviteten af en ny praksis i forhold til eksisterende praksis vurderes ved at sammenholde forskellene i effekt og omkostning ved de to typer af interventioner. Dette gøres ved at beregne den inkrementelle cost-effectiveness-ratio, der er defineret på følgende måde:

Den inkrementelle cost-effectiveness-ratio =

$$\frac{\text{omkostning}_{\text{interventionA}} - \text{omkostning}_{\text{interventionB}}}{\text{effekt}_{\text{interventionA}} - \text{effekt}_{\text{interventionB}}} = \frac{\Delta \text{omkostning}}{\Delta \text{effekt}}$$

Den inkrementelle cost-effectiveness-ratio udtrykker således omkostningen ved at opnå en ændring i effektmålet. Alt efter hvilke typer af interventioner, der sammenlignes vil og både kunne antage negative og positive værdier. Negativ/positiv værdi i tæller illustrerer, at den nye intervention er billigere/dyrere end den gamle, og ligeledes illustrerer negativ/positiv værdi i nævner, at der er øget effekt/mindre effekt af den nye intervention end den eksisterende. En intervention betegnes som værende dominerende, hvis interventionen har en større effekt og samtidigt er billigere end den sammenlignende intervention. I de tilfælde, hvor interventionen enten er bedre og dyre end den sammenlignede intervention, eller billigere og mindre effektiv end den sammenlignede intervention, er det ikke umiddelbart muligt at vurdere om indførelse af den givende intervention kan medføre en samlet velfærdsforbedring i samfundet, da dette vil afhænge af befolkningens betalingsvillighed for den givende effekt.

Der er ikke fremkommet nogen studier, der belyser omkostningseffektiviteten ved alkoholbehandling fra en dansk vinkel. Litteratursøgningen har heller ikke fundet undersøgelser om dette fra Norge eller Sverige. Meget af litteraturen på området stammer således fra undersøgelser baseret på data fra USA og i enkelte tilfælde også fra Storbritannien og andre europæiske lande.

En svensk forskningsrapport/MTV-analyse fra 2001 har indsamlet og analyseret litteratur, der omhandler behandling af alkohol- og stofmisbrug (114). Det inkluderer bl.a. et afsnit om omkostningseffektivitet, hvor en række videnskabelige artikler på området gennemgås og vurderes. Som i nærværende gennemgang er de fleste undersøgelser baseret på amerikanske data, og der er ingen svenske eller skandinaviske studier iblandt.

Den svenske litteraturgennemgang konkluderer, at der på trods af et betydeligt ressourceforbrug på misbrugsområdet (herunder alkoholmisbrug) generelt ikke findes særlig god information eller evidens om effektivitet i forhold til omkostninger. Forfatterne identificerer en række metodiske problemer i mange af de internationale studier, herunder problemer med at identificere hvilke omkostninger og gevinster, der skal inkluderes. Dertil kommer problemer med generaliserbarhed, da især det amerikanske sundhedsvæsen som bekendt er meget anderledes finansieret og organiseret end de offentligt finansierede systemer, der kendes fra Skandinavien (114).

Der er dog enkelte studier – heraf flere der er nyere end ovenstående svenske rapport – der kan være relevante i en dansk sammenhæng. De identificerede undersøgelser kan deles op i to kategorier: Undersøgelser der beskæftiger sig med omkostningseffektivitet af forskellige behandlingsformer, fx medicinsk behandling versus psykosocial behandling og en gruppe der i højere grad ser på organisering af behandlingen, fx ambulante behandling versus døgnbehandling.

Af hensyn til overskueligheden gennemgås hver gruppe for sig, selv om der i enkelte studier er et tematisk overlap.

Omkostningseffektivitet ved forskellige behandlingsformer

Denne gruppe domineres af en skotsk medicinsk teknologivurdering af alkoholbehandling offentliggjort i 2003 (113). Den anvender som den svenske undersøgelse en metodisk standard baseret på Drummond et al. (330) (og andre). Det medfører, at omkostninger defineres bredt (dvs. sociale omkostninger ved alkoholforbrug medtages). Her sammenholdes effektiviteten af standardbehandlingen med effektiviteten af de undersøgte interventioner. Ud fra dette beregnes den marginale omkostning ved hver yderligere succesfuld behandling. De psykosociale terapier kategoriseres for sig og udviser en besparelse på mellem £ 936 og £ 2.252 pr. ekstra succesfuld behandling i forhold

til en i studiet defineret standardbehandling (afhængig af interventionens karakter). Blandt de medicinske alternativer er acamprosat den mest omkostningseffektive med en besparelse på ca. £ 820 pr. ekstra succesfuld behandling. De øvrige medicinske alternativer giver en merudgift i forhold til standardbehandlingen. Der regnes også på omkostninger ved anvendelse af psykosociale terapier til døgnbehandling. Her er deltilbudet coping/social skills den mest omkostningseffektive behandlingsform med en marginalomkostning på £ 7.700 ved 10 dages ophold, hhv. £ 55.000 ved 6 ugers ophold. Resultaterne fra ovenstående studie kan ikke direkte overføres til Danmark i forhold til en angivelse af hvilke typer af behandling, der er mest omkostningseffektive, idet omkostningseffektiviteten af en given behandling afhænger af den lokale organisering af behandlingen, hvilket må forventes at være forskellig fra Danmark til Skotland.

Der refereres i ovenstående MTV til et nyere studie fra USA – et alkohol- og stofbehandlingsprogram i den californiske Health Maintenance Organization, Kaiser Permanente. Her følges en patientpopulation 18 måneder før og 18 måneder efter behandlingsstart. Efter endt behandling registreredes et fald i forbruget af sundhedsydelse (leveret af Kaiser Permanente) med 26% i samlede udgifter, 35% i udgifter til hospitalsbehandlinger (in-patient care) og 39% i udgifter til skadestue (emergency) behandling (331). Det skal pointeres, at resultaterne er baseret på behandling af både alkohol- og stofmisbrugere, og at forbruget ikke er særskilt opgivet for henholdsvis stof- og alkoholmisbrugere.

I en undersøgelse af Holder omhandlende alkoholmisbrugerens forbrug af sundhedsydelse er konklusionen lig ovenstående, idet alkoholmisbrugere forbruger dobbelt så mange ressourcer i sundhedsvæsenet som den gennemsnitlige befolkning af tilsvarende alder og køn. Brugen af sundhedsydelse og relaterede omkostninger falder efter iværksættelse af alkoholbehandling, og vil efter 2-4 år være mindre end ved behandlingens start. Der er økonomiske incitament for tidlig start af behandling. Yngre misbrugere anvender således færre af sundhedsvæsenets ressourcer end de ældre i udgangspunktet og har en bedre prognose for helbredelse (332).

Omkostningseffektivitet kan variere med behandlingens længde. Et amerikansk studie viser, at en behandling af 28 dages varighed i forhold til et 21-dages program er dyr i forhold til den marginale behandlingsgevinst, der opnås og er således ikke nødvendigvis omkostningseffektivt. Studiet medtager dog både alkohol- og stofmisbrugsbehandling, og det er uklart, hvor stor vægt alkoholelementet har (333). Det skal yderligere igen pointeres, at organiseringen af behandlingen i USA henholdsvis Danmark er meget forskellig, hvilket besværliggør en direkte overføring af nærværende studie til en dansk kontekst. På grund af den forsikringsbaserede struktur i USA er behandlingsforløbene typisk på forhånd afgrænset til en specifik tidsramme, hvorimod behandlingsforløb typisk tilrettelægges mere individuelt i Danmark.

Medicinsk behandling gives ofte i kombination med psykosociale tilbud. I alt 5 omkostningseffektivitetsstudier har sammenlignet omkostningerne og effekterne ved behandling med og uden lægemidlet acamprosat (334-338). Fælles for de 5 studier er, at de viser, at brugen af acamprosat er omkostningseffektivt, samt at den største økonomiske byrde forbundet med behandlingen er hospitalsindlæggelser. Til trods for, at konklusionerne i undersøgelserne er meget robuste, kan resultaterne ikke direkte overføres til en dansk sammenhæng, idet estimerne er baseret på data fra lande, der har en behandlingspraksis, der afviger en del fra den benyttede i Danmark. De 5 undersøgelser er baseret på kliniske data fra Tyskland og Belgien, mens de økonomiske data er fra Belgien, Tyskland og Spanien. I Tyskland foregår alkoholafvænning fx i større grad under indlæggelse end i Danmark.

Ud over en sammenligning af omkostningseffektiviteten af psykosocialbehandling versus psykosocialbehandling i kombination med medicinsk behandling, vil det også være yderst relevant at se på omkostningseffektiviteten imellem forskellige farmakologiske behandlinger. Dette er dog ikke muligt, idet der ikke eksisterer farmakoøkonomiske data for andre farmakologiske stoffer end acamprosat (181). Til illustration af variationen i priserne for relevante farmakologiske stoffer ses i bilag 23 en oversigt over døgnosispriserne.

Omkostningseffektivitet ved ambulant versus døgnbehandling

Enkelte studier beskæftiger sig med omkostningseffektivitet af ambulante tilbud versus døgntilbud. Som det diskuteres i kapitel 5, er der ikke altid et klart skel mellem ambulant hhv. dagbehandling og døgnbehandling hhv. indlæggelse. Dette gør sig ikke mindst gældende i internationale/amerikanske studier. De studier, der er medtaget nedenfor beskæftiger sig med sammenligninger, der minder om danske forhold, men er ikke nødvendigvis umiddelbart sammenlignelige.

En canadisk undersøgelse sammenligner hospitalsbaserede døgnbehandlingstilbud med ambulante tilbud. Omkostningerne ved disse typer tilbud er meget forskellige: Mellem ca. 4-5.000 canadiske dollars for en hospitalsbaseret behandling og maksimalt ca. 700 dollars for en ambulant (tal fra 1988/89). Samtidig finder undersøgelsen, at en stigning på 10% i mængden af ambulante tilbud medfører en reduktion på 1,1%-1,5% i antallet af behandlinger i hospitalsregi. Tallene kan dog ikke bruges til at konkludere, om der er en nettogevinst ved at omlægge flere behandlinger til den ambulante struktur (339).

En anden amerikansk undersøgelse inddrager dette aspekt. Beregningerne er i dette tilfælde foretaget på amerikanske tal, men er søgt 'renset' for skævheder forårsaget af eksempelvis områder med meget dyre privatklinikker o.l. Forfatterne finder, at døgnbehandling er 6,5 gange dyrere pr. behandling end ambulant/dagbehandling – altså ikke langt fra Adrian et al.'s resultater. Men dette såkaldte *cost-effectiveness* ratio falder fra 6,5:1 til 4,5:1 efter tre måneders opfølgningstid grundet et større tilbagefald blandt misbrugere behandlet i ambulant/dagbehandling. Det stiger dog lidt igen efter 12 mdr., hvilket tilskrives større lighed i den tilbageværende gruppe (340). Omkostningsforskellen ved ambulant versus døgnbehandling bliver altså relativt mindre over tid.

Et andet amerikansk studie er en randomiseret, kontrolleret undersøgelse, der sammenholder behandlingsresultater og omkostningseffektivitet i en Health Maintenance Organization (HMO). Her konkluderes bl.a., at grupper med relativt store psykiske problemer har en langt bedre helbredelsesprocent ved dagbehandling frem for ved ambulante tilbud. At ambulante tilbud er langt billigere i drift, giver altså ikke nødvendigvis et fornuftigt forhold mellem omkostninger og effektivitet (341).

Et engelsk studie sammenholder et 2-ugers forløb med kombineret døgn- og ambulant behandlingsforløb med et 5-ugers døgnbehandlingsforløb. Førstnævnte medfører en 33% reduktion i omkostningerne. Da behandlingsintensiteten er den samme i begge grupper, skyldes reduktionen primært det kortere behandlingsforløb. Et 2-ugers kombinationsforløb vises således at være mere omkostningseffektivt end et 5-ugers døgnbehandlingsforløb (342).

Sammenfatning

Der foreligger ingen danske, norske eller svenske studier, der belyser omkostningseffektiviteten ved alkoholbehandling. Antallet af fundne omkostningseffektive studier er generelt sparsomt, og de fleste af disse er amerikanske. Dette problematiserer generaliserbarheden, da det amerikanske sundhedsvæsen er meget anderledes finansieret og organiseret end det danske sundhedsvæsen. Som følge heraf er det ikke muligt at vurdere omkostningseffektiviteten af danske behandlingsformer i nærværende analyse.

Af de udenlandske undersøgelser tyder det dog på, at det er omkostningseffektivt at benytte acamprosat i sammenhæng med psykosocial behandling sammenlignet med psykosocial behandling alene. Det skal i denne sammenhæng understreges, at der ikke foreligger analyser af omkostningseffektiviteten imellem forskellige farmakologiske behandlinger. Dette medfører, at det ikke kan udelukkes, at det vil være mere omkostningseffektivt at anvende et andet farmakologisk produkt i sammenhæng med psykosocial behandling end acamprosat.

Endvidere tyder det af den sparsomme udenlandske litteratur på, at alkoholbehandling er omkostningseffektivt i forhold til sygehusindlæggelse ved ikke-behandling, samt at ambulant behandling er mere omkostningseffektivt end døgnbehandling.

6.4 Diskussion

Der er som nævnt enighed om, at kun en mindre del af de personer, der er afhængige af alkohol nås af de eksisterende behandlingstilbud. Der er imidlertid tilsyneladende ikke fuld enighed om, hvor mange der potentielt set er målgruppe for behandlingssystemet. I mangel af danske undersøgelser anvendes der i flere undersøgelser og amtslige notater et undersøgelsesresultat fra USA. Ifølge denne er 4,7% af befolkningen alkoholmisbrugere, og 3,8% er alkoholafhængige (343).

Blandt andre Pedersen et al. overfører disse resultater til danske forhold og anslår på denne baggrund, at der er ca. 500.000 storforbrugere af alkohol i Danmark, hvoraf ca. 180-190.000 er afhængige (3). De samme amerikanske standarder anvendes i andre større rapporter og kommer frem til nogenlunde samme tal, dvs. ca. 200.000 personer, der er egentlig afhængige og ca. 300.000, der kan regnes som storforbrugere af alkohol (2). I sidstnævnte rapport mener man, at disse ca. 500.000 personer potentielt er genstand for en 'bred vifte' af indsatstyper (2). Forfatterne til førstnævnte publikation skønner imidlertid, at den potentielle målgruppe for behandling reelt er noget mindre – måske ca. 50-70.000 personer (3). Der kan således siges at være enighed om problemets omfang, men ikke om størrelsen af en potentiel målgruppe for behandling.

Som det også er nævnt i indledningen, har dette forhold især betydning for to problemstillinger: Dels er der klare tegn på, at samfundet kan spare mange ressourcer på både sundheds- og socialområdet samt formindske de alkoholrelaterede produktionstab, hvis flere alkoholmisbrugere og -afhængige kan sættes i behandling. Dels er det vigtigt at udnytte de ressourcer, der afsættes til forebyggelse og behandling af alkoholmisbrug og afhængighed bedst muligt.

De samfundsmæssige konsekvenser

Denne analyse viser, at et stort forbrug af alkohol påfører samfundet betydelige udgifter. Holder ovenstående beregninger stik, er der altså en væsentlig ressourcebesparelse at hente. Der vil således være færre omkostninger til direkte behandling af alkoholrelaterede sygdomme i sygehusvæsenet, men også færre sygedage samt lavere dødelighed og dermed en produktionsgevinst. Denne besparelse skal dog holdes op mod de øgede udgifter der vil være forbundet med at tilbyde behandling til en større andel af alkoholmisbrugerne.

På samfundsplan viser *cost-of-illness* analysen, at storforbrug af alkohol koster det danske samfund mere end 10 mia. kr. om året. Dette beløb fordeler sig med ca. 1/3 til sundhedsvæsenets behandling af alkoholrelaterede sygdomme og ca. 2/3 til samfundsmæssige produktionstab som følge af tidlig uarbejdsdygtighed eller tidlig død.

Set i denne sammenhæng er de amtslige udgifter på ca. 123 millioner kr. (2003)⁷ til alkoholbehandling ganske beskedne, og tilbuddene når kun en brøkdel af det formodede antal misbrugere. De foreliggende undersøgelser indikerer, at behandling af alkoholikere medfører færre henvendelser på sygehuse og skadestuer. Selv om dette primært bygger på amerikanske data, understøtter data fra Storbritannien mulighederne for at opnå samfundsmæssige besparelser gennem opprioritering af alkoholbehandlingen. Det formodes, at der eksisterer en forholdsvis stor gruppe personer i Danmark, der har et skjult alkoholmisbrug.⁸ Disse personer vil trods en udvidelse af behandlingssystemet være svære/umulige at få i behandling, idet behandlingssystemet vil have svært ved at opspore dem. Som følge heraf skal det pointeres, at alle de udgifter, der er forbundet med et stort alkoholmisbrug ikke kan undgås ved blot at udvide behandlingssystemet.

7. Vestsjællands Amt er ikke medtaget.

8. Denne antagelse er baseret på oplysninger fra sundheds- og sygelighedsundersøgelserne fra Statens Institut for Folkesundhed. Her har de inkluderede personer angivet, hvor mange genstande de drikker om ugen.

Omkostninger og omkostningseffektivitet

Omkostningseffektiviteten af de forskellige behandlingsformer er meget vanskelig at få klarhed over og ikke mindst relateret til danske forhold. Flere undersøgelser peger imidlertid på, at ambulante behandling er stort set lige så effektiv som døgnbehandling, men til en langt lavere pris pr. behandling. Ud fra dette er det nærliggende at satse mere entydigt på ambulante behandling. I den offentligt finansierede behandling i Danmark anvendes døgnbehandling imidlertid i meget begrænset omfang i forvejen, og højst sandsynligt kommer denne form for behandling de allersvageste, svært alkoholafhængige patienter til gode (344). Det er imidlertid sandsynligt, at det snarere er finansieringshensyn frem for overvejelser om omkostningseffektivitet, der er afgørende for fordelingen af hhv. ambulante behandling og døgnbehandling, idet brugen af puljemidler på området kan forstyrre incitamenterne til at tilrettelægge behandlingen i disse baner.

Afslutningsvis kan det nævnes, at flere artikler peger på en potentiel fare for at sammenligne eksempelvis korte og lange interventioner eller ambulante og døgnbaserede interventioner for at identificere den mest omkostningseffektive behandling (333, 345, 346). Blandt andet kan individuelle patientkarakteristika medføre, at man er nødt til at se på omkostningseffektivitet inden for undergrupper af alkoholmisbrugere (345). Ydermere er der tegn på, at omkostningseffektiviteten falder, når patienter med tilbagefald indgår i en ny behandling. Dette opvejes dog muligvis af et samtidigt fald i driftsomkostninger (333).

Væsentlige mangler i litteraturen

Som forventet viser denne analyse og efterfølgende diskussion, at der er en række mangler i litteraturen omkring den økonomiske side af alkoholbehandlingen i Danmark.

Det første undersøgelsesspørgsmål omkring *cost-of-illness* er imidlertid ganske godt belyst, om end det vil være af interesse at opdatere Sundhedsministeriets undersøgelse fra 1999.

Derimod ses der et stort behov for nøjagtige opgørelser af driftsomkostninger for de enkelte behandlingsformer. Indsamlingen af denne viden vil sandsynligvis lettes i takt med, at amternes tilbud bliver mere 'professionaliserede' og dermed mere uniforme. Udviklingen går allerede i den retning (4), og det kan endvidere antages, at strukturreformens konsekvenser for området vil styrke behovet for en form for takststruktur. Den indirekte analyse af driftsomkostninger, der er foretaget her viser kun, at mere personale per patient medfører højere udgifter. Imidlertid siger dette ikke noget om strukturelle og personalemæssige forskelle, der kan influere på driftsomkostningerne.

Det sidste undersøgelsesspørgsmål omhandlende omkostningseffektiviteten af forskellige behandlingsformer kan kun belyses ved hjælp af internationale studier. Der mangler i høj grad danske undersøgelser af omkostningseffektivitet. Ikke alene mellem ambulante og døgnbehandling, men mellem de anvendte behandlingstyper, der tilbydes i amterne. Problemet forstærkes af, at det er uhyre vanskeligt at overføre internationale resultater til danske forhold. Dels er det nøjagtige indhold af de udenlandske behandlingsformer sjældent detaljeret beskrevet, hvilket gør det svært at vide, hvad det er, man prøver at sammenligne. Dels er mange studier fra USA, hvor systemet er baseret på både privat finansiering og privat behandling, hvilket i andre sammenhænge har vist sig at påvirke omkostninger og behandlingseffektivitet (347).

6.5 Opsamling og konklusion

Dette kapitel om omkostninger og omkostningseffektivitet ved alkoholbehandling har gennemgået en række undersøgelser på området og søgt at uddrage de resultater, der er relevante i en dansk sammenhæng.

Der er imidlertid en række forbehold, der må tages. Således bygger mange af de inkluderede undersøgelser på data fra andre landes sundheds- og socialvæsen, hvor der typisk vil være forskelle i

struktur og tilbudstype i alkoholbehandlingen. Disse strukturelle og organisatoriske forskelle fremgår ikke altid klart af undersøgelserne og bevirker sandsynligvis, at tal for omkostninger og omkostningseffektivitet ikke umiddelbart kan overføres til danske forhold. Endvidere er der mange undersøgelser, der bygger på ældre data, dvs. 10-15 år gamle tal. Dette er problematisk, da behandlingsmetoder og tilbud er i stadig udvikling, og dermed afspejler dagens misbrugsbehandling ikke nødvendigvis den behandling, der blev tilbudt i starten af 1990'erne. Den nærværende gennemgang kan med disse forbehold konkludere følgende:

- Alkoholmisbrug og -afhængighed beslaglægger mange ressourcer i samfundet. Både til direkte omkostninger – fx sygehusbehandling af alkoholrelaterede lidelser, men også til indirekte omkostninger i form af produktionstab mv. I 1996-priser er beløbet opgjort til ca. 10 mia. kr. Til sammenligning anvendte amterne ca. 123 mil. kr. til alkoholbehandling i 2003.⁹
- Der er ikke fundet nogen nyere danske eller udenlandske undersøgelser, der i detaljer opgør driftsomkostninger ved de enkelte behandlingsformer. Da behandlingsomkostninger primært trækkes af personaleforbrug, kan man imidlertid se på sammenhængen mellem intensitet (klienter pr. behandler) og omkostning pr. behandling amterne imellem. Det viser som forventet tegn på en lineær sammenhæng mellem omkostninger og intensitet (personaleforbrug). De samlede omkostninger vil naturligvis afhænge af, hvor stor en andel af de formodede misbrugere man når ud til, og her er der stor forskel amterne imellem.
- Omkostningseffektiviteten af danske behandlingsformer kan der vanskeligt konkluderes noget entydigt om. Fra udenlandske erfaringer er der tegn på, at alkoholbehandling (både ambulante og døgnbehandling) er omkostningseffektivt i forhold til sygehusindlæggelse ved ikke-behandling. Desuden vurderes ambulante behandling i flere studier at være mere omkostningseffektivt end døgnbehandling, primært grundet markant lavere omkostninger og marginal bedre effekt. Der kan imidlertid være stor variation mht. patientgrupper, hvor det fx kan være mere omkostningseffektivt at sætte psykisk belastede patienter i døgnbehandling.

Især i de udenlandske undersøgelser kan det være vanskeligt at skelne mellem det, man i Danmark ser som ambulante behandling hhv. dagbehandling af alkoholmisbrugere. Da sidstnævnte er mere intens, og dermed også mere omkostningstungt pr. behandlingsforløb, skal man være varsom med at sammenligne alt som værende ambulante behandling.

Behandlingsformerne i Danmark er efterhånden mange, og det er ikke altid klart, hvordan en behandling vælges frem for en anden. En bedre viden om forholdet mellem effektivitet og omkostninger vil være med til at skabe et bedre evidensbaseret beslutningsgrundlag for dette.

Når dette er sagt, er der dog ingen tvivl om, at behandling af alkoholmisbrugere og alkoholafhængige er en god forretning for samfundet. Udover at forbedre patientens situation kan behandling, der er omkostningseffektiv spare samfundet for mange ressourcer til sygehusbehandling, pension mv.

9 Vestsjællands Amt er ikke medtaget.

7 Samlet konklusion og perspektivering

På baggrund af den eksisterende litteratur er det rapportens formål at beskrive forskellige typer af behandlingsindsatser til alkoholafhængige med fokus på indsatsernes effekt samt betydningen af organisatoriske, sociale og økonomiske aspekter i relation til alkoholbehandling.

Rapporten bygger på en systematisk gennemgang af forskningsbaseret litteratur om:

- Alkoholbehandlingsindsatser (teknologi)
- Patienters perspektiver på alkoholbehandling
- Organisering af alkoholbehandling
- Økonomiske aspekter ved alkoholbehandling

Rapporten anvender overvejende sekundær litteratur. Der blev ved litteratursøgningerne fundet en betydelig mængde meta-analyser og systematiske reviews, som primært belyser teknologi-delen, dvs. selve alkoholbehandlingsindsatserne. Til gengæld er der knap så meget litteratur, som belyser de tre andre MTV-aspekter (patient, organisation og økonomi).

7.1 Alkoholbehandlingsindsatser (teknologi)

Akut afrusning og abstinensbehandling

Der er solid dokumentation for effekten af benzodiazepiner til behandling af abstinenssyndromet.

I behandling af abstinenser er der dokumentation for, at det er mest effektivt at anvende en langtidsvirkende benzodiazepin.

Der er generelt ingen dokumentation for, at barbiturater er bedre/mere effektive end benzodiazepiner.

- Barbiturater kan være effektive hos patienter, der er upåvirkelige af behandling med benzodiazepiner.

Der er dokumentation for, at aggressiv abstinensbehandling reducerer sværhedsgraden af efterfølgende abstinenssymptomer.

- På trods af manglende studier, der undersøger effekten af vitaminsubstitution vurderer eksperter, at tiamin- og anden vitaminbehandling fortsat har en plads i alkoholbehandlingen. Det er kendt, at alkoholafhængige ofte mangler vitaminer, men den kliniske betydning af et vitamintilskud er uvist. Studier af effekten af vitaminsubstitution vil næppe blive gennemført, idet der er tale om en billig og ugiftig behandling.

Farmakologisk behandling af alkoholafhængighed

Der er ikke dokumentation for, at usuperviseret behandling med antabus har effekt i forhold til placebo.

Superviseret behandling med antabus er imidlertid signifikant bedre end usuperviseret antabusbehandling.

Der er solid dokumentation for, at behandling med lægemidlerne acamprosat og naltrexon er effektive i forhold til afholdenhed og fastholdelse i psykosocial behandling.

- Acamprosat er særligt effektivt blandt patienter med stor grad af 'craving' og angstsymptomer.
- Naltrexon er særligt effektivt blandt patienter med tidlig debut af afhængighed og familiær disposition.
- Det er vigtigt at bemærke, at alle de inkluderede studier af farmakologisk behandling indebærer en form for psykosocial indsats som gives sammen med det pågældende lægemiddel.
- Antidepressive lægemidler har ingen effekt på alkoholafhængighed, men virker på angstlidelser og depression hos alkoholafhængige.

Psykosocial behandling af alkoholafhængighed

Der er dokumentation for, at specifikke behandlingsindsatser målrettet misbruget giver bedre effekter end generel støtte og standardbehandling i forhold til reduktion af alkoholforbrug og forbedring af det psykosociale udbytte.

Blandt de specifikke psykosociale behandlingsindsatser er der mest dokumentation for, at specifik behandling inden for en kognitiv-adfærdsmæssig referenceramme er effektiv i forhold til reduktion af alkoholforbrug og forbedring af det psykosociale udbytte.

- Community Reinforcement Approach (CRA) er effektiv i forhold til at nedbringe antallet af dage der drikkes. CRA er særlig effektiv i forhold til patienter med svær afhængighed.
- Motivationsøgende behandling som selvstændigt tiltag er moderat effektivt i forhold til afholdenhed. Gives denne behandling forud for anden behandling øges den samlede effekt af behandlingen.
- Inddragelse af familie øger generelt effekten af behandlingen og øger sandsynligheden for, at den alkoholafhængige søger behandling.
- Selvhjælpsmateriale udleveret på opfordring eller efter aftale med patienten er mere effektivt end ingen behandling. Men selvhjælpsmateriale er formentlig kun effektivt blandt alkoholafhængige, der selv søger behandling – og som er indstillede på at ændre alkoholvaner.
- 12-trinsbehandling giver bedre resultater i forhold til afholdenhed end standardbehandling, men dokumentationen er stadig sparsom.
- Moderne former for psykodynamisk, interaktionel behandling har muligvis effekt, mens klassisk psykodynamisk terapi og transaktionsanalyse ikke har nogen dokumenteret effekt.

7.2 Patientperspektiver

Patienters perspektiver på alkoholbehandling er ikke særlig undersøgt – og slet ikke i en dansk kulturel ramme.

De få eksisterende undersøgelser er gennemført blandt patienter, der allerede har søgt kontakt til behandlingssystemet – og derfor ved man ikke noget om, hvilke perspektiver den gruppe af alkoholafhængige borgere, som ikke søger behandling har. Formentlig bevirker en høj grad af tabuisering af alkoholproblemer, at mange borgere frygter at blive stigmatiseret, hvis de erkender deres misbrug over for en behandlingsinstitution.

Et enkelt dansk studie viser, at de allermest socialt udsatte alkoholmisbrugere kan have et så problematisk alkoholmisbrug og en så problematisk social situation, at det er med til at forhindre, at behandlingstilbud kommer i stand, fordi tilbuddene forudsætter en motivation og nogle ressourcer, som borgeren ikke længere har som følge af misbruget.

Et andet dansk kvalitativt studie peger på, at patientens egen oplevelse af sit alkoholmisbrug, og af hvad der udløser misbruget, har indflydelse på de forventninger, patienten har til behandling – og på, om patienten overhovedet søger behandling for sit misbrug.

Effekten af behandlingsindsatser kan formentlig styrkes ved at matche indsatsen til den enkelte patientprofil. Eksempelvis er der dokumentation for, at lettere alkoholafhængige kan behandles med motivationsøgende behandling, herunder selvhjælpsmateriale.

Alkoholafhængige med psykiatrisk co-morbiditet forekommer hyppigt. I forbindelse med denne gruppe af alkoholafhængige er det vigtigt at være opmærksom på, at ubehandlede angst- og depressionsslidelser er forbundet med lavere compliance og effekt af behandling.

7.3 Organisation

Det har ikke været muligt entydigt at dokumentere forskelle i effektivitet blandt hhv. døgn-, dag- eller ambulant behandling. Men det er vigtigt at identificere, hvilke alkoholafhængige der får et bedre udbytte af behandling i døgnregi versus behandling i ambulant regi.

Den eksisterende litteratur peger på, at patienter med mindre eller moderat alkoholafhængighed profiterer bedre af ambulant behandling end af døgnbehandling, hvorimod patienter med svær alkoholafhængighed og/eller nedsatte kognitive funktioner formentlig profiterer bedre af døgnbehandling end af ambulant behandling. Desuden peger litteraturen på, at relativt lange behandlingsforløb formentlig giver større effekt på alkoholafhængige i ambulant behandling.

Der er nogen dokumentation for, at en empatisk behandlerstil øger sandsynligheden for god effekt af behandling, mens en konfronterende behandlerstil har negativ effekt.

I litteraturen er der overordnet identificeret tre forskellige bud på sammenhængende organisationsmodeller: 1) core-shell-modellen, 2) stepped care-modellen og 3) shared care-modellen. Det er ikke muligt at sige noget om, hvilken af disse modeller som er mest effektiv, idet dette ikke er undersøgt. I forhold til organisering af farmakologisk behandling peger litteraturen på, at kontinuerlig telefonisk kontakt og opfølgning kan øge effekten af behandlingen.

Endelig er der dokumentation for, at det er mest effektivt at kunne tilbyde en bred vifte af behandlingstilbud til alkoholafhængige.

7.4 Økonomiske aspekter ved alkoholbehandling

Der er nogen udenlandsk, overvejende amerikansk, dokumentation for, at virkningsfulde behandlinger også er omkostningseffektive, dvs. billige i forhold til deres virkning.

På grund af sparsom viden om bl.a. driftsomkostninger og det konkrete indhold i behandlingerne er det ikke muligt at pege på, hvilke behandlingsformer der er omkostningseffektive i en dansk sammenhæng.

- En ministeriel rapport har opgjort de samfundsøkonomiske omkostninger ved storforbrug af alkohol til 10 mia. kr. årligt (i 1996 priser), hvoraf 3.134 mio.kr. går til sundhedsomkostninger, 4.794 mio.kr. går til produktionstab og de resterende omkostninger skyldes kriminalitet, færdselsulykker, forebyggelse mv. I 2003 blev der i Danmark anvendt 123 mio. kr. på offentlig alkoholbehandling.
- Sundhedsøkonomiske analyser fra udlandet peger på, at hhv. psykosociale terapiformer og farmakologisk behandling med lægemidlet acamprosat ser ud til at være omkostningseffektive behandlingsformer set i forhold til lokalt defineret standardbehandling. Ligeledes peger udenlandske studier i retning af, at alkoholbehandling er omkostningseffektiv i forhold til sygehusindlæggelse ved ikke-behandling.
- Set i lyset af den forestående strukturreform, hvor kommunerne overtager ansvaret for alkoholbehandlingen, er der behov for at få kortlagt driftsomkostninger for de enkelte behandlingsformer med henblik på analyser til takstbestemmelser.

7.5 Perspektivering

Rapporten viser, at der er evidens for, at flere både farmakologiske og psykosociale behandlingsindsatser, herunder familieorienteret behandling, har positiv effekt på reduktion af alkoholforbrug. Nyere farmakologiske præparater, der ikke anvendes rutinemæssigt i Danmark er i de senere år påvist effektive og sikre i forhold til behandling af alkoholafhængighed. Ligeledes er specifik psykosocial behandling rettet mod misbruget – og særligt behandling inden for en kognitiv referenceramme – vist effektivt til at behandle alkoholafhængighed. Med resultaterne fra denne MTV rapport er der dannet basis for, at den enkelte danske behandlingsinstitution kan gennemgå og overveje sin behandlingspraksis, ligesom rapporten kan danne baggrund for tilrettelæggelsen af det samlede amtslige eller kommunale tilbud til personer med alkoholafhængighed.

Rapporten viser desuden, at der fortsat er behov for viden baseret på velgennemførte forskningsundersøgelser på de områder, hvor vidensgrundlaget fortsat er spinkelt. Eksempler er viden om de enkelte psykosociale behandlingsmetoders effekt i forhold til hinanden; viden om hvilke behandlinger, der er mest velegnede til hvilke patienttyper; viden om patienternes præferencer for behandlinger og viden om, hvordan man mest hensigtsmæssigt organiserer et sammenhængende alkoholbehandlingstilbud.

Fra viden til handling

Men ét er viden om hvilke behandlinger, der er effektive, noget andet er implementering af viden og ændring af praksis. Eller sagt med andre ord – hvordan kommer man fra evidensbaseret viden til evidensbaseret praksis? Gruppen af alkoholafhængige er en heterogen gruppe. Derfor er det nødvendigt ved tilrettelæggelsen af behandlingen at tage udgangspunkt i den enkelte patient og vurdere, hvilken behandling patienten vil have mest gavn af. Denne tilgang forudsætter:

- at personalet har de nødvendige kvalifikationer til at kunne vurdere hvilken behandling, der er bedst for den enkelte
- at amtets/kommunens samlede tilbud omfatter både farmakologisk og psykosociale tilbud
- at der skabes mulighed for tilstrækkelig kortlægning af alkoholproblemets sværhedsgrad
- at der skabes mulighed for tilstrækkelig diagnostik af somatisk og psykiatrisk co-morbiditet
- at der etableres tilbud med en passende balance mellem ambulante behandling og døgnbehandling.

Denne differentierede og behovsorienterede tilgang kan med fordel understøttes af udviklingen af kliniske retningslinier på de enkelte behandlingsinstitutioner og nationale referenceprogrammer for den kliniske behandling samt løbende monitorering af kvaliteten af behandlingen. Anvender man behandlingsindsatser, der ikke er evidensbaserede anbefales det at udvikle og indhente dokumentation for effekten af disse indsatser.

Det er også vigtigt at arbejdet med at etablere nationale initiativer på uddannelsesområdet fortsættes, ligesom der bør skabes enighed om dimensioneringen af alkoholbehandlingssystemet. Behandlingsgarantien gør det ikke alene, og dimensioneringen må baseres på den andel af alkoholafhængige i kommunen/regionen, man ønsker at behandle. Uanset hvilken uddannelsesmæssig baggrund personalet i forskellige behandlingsinstitutioner har, indgår der i ingen af grunduddannelserne – det gælder både sundhedsfaglige, sociale og pædagogiske grunduddannelser – formaliseret undervisning om rusmidler, endelige behandling heraf. Endelig er der ikke dokumentation for, at egen afhængighed udgør en særlig kvalifikation i forhold til at behandle afhængighed.

Alkoholbehandling og den ny kommunalreform

I henhold til den nye Sundhedslov skal Kommunalbestyrelsen fra 2007 tilbyde vederlagsfri behandling til alkoholmisbrugere. Kommunerne overtager således ansvaret for alkoholområdet, herunder ansvaret for den primære forebyggelse, identifikation af borgere med alkoholproblemer og etablering af tilbud til borgere med alkoholproblemer og deres familier. Dette betyder nye opgaver for kommunerne, men samtidig en ny mulighed for at samtænke behandlingsmæssige og sociale tiltag over for personer med alkoholafhængighed samt deres familier.

Kommunerne kan vælge selv at etablere egne behandlingstilbud, indgå aftale med regionsrådet om at stille det nødvendige antal behandlingspladser til rådighed, eller kommunen kan vælge at indgå aftaler med private institutioner og organisationer. Under alle omstændigheder kan de nye regioner tilbyde kommunerne faglig bistand og rådgivning. Der er samtidig behandlingsgaranti på alkoholområdet, frit valg med hensyn til hvilket offentligt ambulante behandlingstilbud, man vil benytte, og der er også stadig mulighed for at modtage behandling anonymt.

Hvad enten kommunen selv opretter behandlingstilbud, laver aftaler med regionen eller private behandlingsinstitutioner – så er det ud fra et fagligt synspunkt hensigtsmæssigt at bevare eller skabe et behandlingstilbud, der både omfatter en flerstrengt indsats på et fagligt højt niveau og leveres på et fagligt og økonomisk bæredygtigt grundlag, hvilket forudsætter en vis volumen. Den evidensbaserede viden om betydningen af organisationen af alkoholbehandling er beskedent, men i det følgende beskrives nogle elementer, der er centrale for etablering af alkoholbehandlingstilbud med et tilstrækkeligt højt fagligt niveau.

God alkoholbehandling bygger på faglighed og volumen, og de to aspekter er vanskelige at skille ad. Der er behov for store behandlingseenheder med ressourcer til at kunne sikre og udvikle kvaliteten i alkoholbehandlingen og til at kunne tilbyde differentierede behandlingstilbud. Kommunalreformen giver teoretisk set mulighed for, at alkoholbehandlingen bliver splittet op i 98 mindre kommunale behandlingseenheder, der hver især risikerer at blive for små til at varetage disse opgaver. Ud fra et fagligt synspunkt kan det være hensigtsmæssigt at videreføre de nuværende alkoholbehandlingsinstitutioner som grundlag for en udbygning og forbedring af indsatsen i den nye struktur. Dette forudsætter imidlertid kommunal enighed om fælles løsninger.

Der er desuden behov for ensartede visitationsregler. Hvis hver enkelt kommune får sine egne regler for visitation til behandling er der risiko for, at den meget uensartede behandling fastholdes. Regional eller national enighed om visitationsregler er i alles interesse, så alle bidrager til at sikre, at det er de rigtige patienter, der fx visiteres til dyr døgnbehandling og de rigtige, der tilbydes den langt billigere ambulante behandling

Kvalitetsudvikling

En forudsætning for kvalitetsudvikling af området er kendskab til praksis på behandlingsstederne og målgruppen for behandling. Med udviklingen og implementeringen af det nationale alkoholbehandlingsregister (NAB) i Sundhedsstyrelsen er denne forudsætning ved at blive opfyldt. Registret har været i drift siden 1. januar 2006 og både offentlige behandlingsinstitutioner og de private behandlingsinstitutioner, som amterne visiterer til skal indberette til registret. I første fase indberetter behandlingsinstitutionerne en række oplysninger om klienten og alkoholmisbrugs karakter. I løbet af 2007 vil registret også indeholde oplysninger om den givne behandling. Det nationale alkoholbehandlingsregister danner grundlag for monitorering af omfanget af alkoholbehandling i den danske befolkning. Formålet med registret er at bidrage til evaluering og kvalitetsudvikling af behandlingsindsatsen. Desuden vil registret kunne bidrage til forskningen på området. Såfremt man skal opnå ny viden og erkendelse er det vigtigt at princippet om én, og kun én, ensartet form for registrering bliver fastholdt, frem for at hver enkelt kommune stiller krav om deres egen registrering.

Andre centrale elementer i forhold til den løbende kvalitetsudvikling af behandlingen af alkoholafhængige vil være planlægningen af tilbuddene, herunder planlægning af det faglige indhold og dimensionering af tilbuddene, etablering af samarbejde på nationalt, regionalt og kommunalt niveau og efteruddannelse af personalet. Andre tiltag er udvikling og implementering af lokale kvalitetsudviklingsprojekter, som fx projekter, der fokuserer på børn i familier med alkoholproblemer.

8 Referencer

1

Sundhedsstyrelsen. Statistik 2003: Alkohol, narkotika og tobak. 2003. København, Sundhedsstyrelsen.

2

Arbejdsgruppen nedsat af Indenrigs- og Sundhedsministeriet og Amtsrådsforeningen. Den offentlige indsats på alkoholområdet. København: Indenrigs- og Sundhedsministeriet & Amtsrådsforeningen, 2002.

3

Pedersen MU, Vind L, Milter M, Grønbæk MN. Alkoholbehandlingsindsatsen i Danmark – sammenlignet med Sverige. 2004. København, Center for Rusmiddelforskning og Center for Alkoholforskning.

4

Milter M, Nielsen B, Becker U, Pedersen MU, Grønbæk MN. Offentlig ambulant alkoholbehandling. Ugeskrift for Læger 2004; 166(32):2664-2668.

5

Boynnton J, Glanville J, McDavid D, Lefebvre C. Identifying systematic reviews in MEDLINE: developing an objective approach to search strategy design. Journal of Information Science 1998; 24(3):137-154.

6

White VJ, Galnville JM, Lefebvre C, Sheldon TA. A Statistical approach to designing search filters to find systematic reviews: objectivity enhances accuracy. Journal of Information Science 2001; 27(6):357-370.

7

Andréasson S, Öjehagen A. Psychosocial treatment for alcohol dependence. In: Berglund M, Thelander S, Jonsson E, editors. Treating alcohol and drug abuse. An evidence based review. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003: 43-188.

8

Berglund M. Pharmacotherapy for alcohol dependence. In: Berglund M, Thelander S, Jonsson E, editors. Treating alcohol and drug abuse. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003: 247-312.

9

Franck J. Pharmacotherapy for alcohol withdrawal syndrome. In: Berglund M, Thelander S, Jonsson E, editors. Treating alcohol and drug abuse. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003: 189-246.

10

Litten RZ, Allen JP. Advances in development of medications for alcoholism treatment. Psychopharmacology (Berl) 1998; 139(1-2):20-33.

11

Swift RM. Drug therapy for alcohol dependence. N Engl J Med 1999; 340(19):1482-1490.

12

Johnson BA, Ait-Daoud N. Medications to treat alcoholism. Alcohol Res Health 1999; 23(2):99-106.

13

Graham R, Wodak AD, Whelan G. New pharmacotherapies for alcohol dependence. Med J Aust 2002; 177(2):103-107.

14

Anton RF, Swift RM. Current pharmacotherapies of alcoholism: a U.S. perspective. Am J Addict 2003; 12 Suppl 1:553-68.

15

Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. CNS Drugs 2004; 18(8):485-504.

16

Vocci FJ, Aciri J, Elkashef A. Medication development for addictive disorders: the state of the science. Am J Psychiatry 2005; 162(8):1432-1440.

17

O'Brien CP. Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. Am J Psychiatry 2005; 162(8):1423-1431.

18

Litten RZ, Allen J, Fertig J. Pharmacotherapies for alcohol problems: a review of research with focus on developments since 1991. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20(5):859-876.

19

Levi MS, Borne RF. A review of chemical agents in the pharmacotherapy of addiction. *Curr Med Chem* 2002; 9(20):1807-1818.

20

Overman GP, Teter CJ, Guthrie SK. Acamprosate for the adjunctive treatment of alcohol dependence. *Ann Pharmacother* 2003; 37(7-8):1090-1099.

21

Miller WR, Walters ST, Bennett ME. How effective is alcoholism treatment in the United States? *J Stud Alcohol* 2001; 62(2):211-220.

22

O'Brien CP, McLellan AT. Myths about the treatment of addiction. *Lancet* 1996; 347(8996):237-240.

23

Nielsen B, Nielsen AS, Wraae O. Patient-treatment matching improves compliance of alcoholics in outpatient treatment. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186(12):752-760.

24

Carney S, Doll H. Introduction to biostatistics: Part 2. Measures of association as used to address therapy, harm, and etiology questions. *ACP J Club* 2005; 143(2):A8.

25

Moyer A, Finney JW, Swearingen CE. Methodological characteristics and quality of alcohol treatment outcome studies, 1970-98: an expanded evaluation. *Addiction* 2002; 97(3):253-263.

26

Miller WR, Wilbourne PL. Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction* 2002; 97(3):265-277.

27

Wilson DB. Meta-analyses in alcohol and other drug abuse treatment research. *Addiction* 2000; 95 Suppl 3:S419-S438.

28

Monahan SC, Finney JW. Explaining abstinence rates following treatment for alcohol abuse: a quantitative synthesis of patient, research design and treatment effects. *Addiction* 1996; 91(6):787-805.

29

Moskowitz G, Chalmers TC, Sacks HS, Fagerstrom RM, Smith H Jr. Deficiencies of clinical trials of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1983; 7(1):42-46.

30

Dennis ML, Perl HI, Huebner RB, McLellan AT. Twenty-five strategies for improving the design, implementation and analysis of health services research related to alcohol and other drug abuse treatment. *Addiction* 2000; 95 Suppl 3:S281-S308.

31

McLellan AT, McKay JR, Forman R, Cacciola J, Kemp J. Reconsidering the evaluation of addiction treatment: from retrospective follow-up to concurrent recovery monitoring. *Addiction* 2005; 100(4):447-458.

32

Rindom H. *Rusmidlernes biologi – om hjernen, sprut og stoffer*. 3 ed. København: Sundhedsstyrelsen, 2005.

33

Becker HC. Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World* 1998; 22(1):25-33.

34

Littleton J. Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World* 1998; 22(1):13-24.

35

Erwin WE, Williams DB, Speir WA. Delirium tremens. *South Med J* 1998; 91(5):425-432.

36

Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ, Zhou XH, Dittus RS. Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med* 1996; 11(7):410-414.

37

Foy A, Kay J, Taylor A. The course of alcohol withdrawal in a general hospital. *QJM* 1997; 90(4):253-261.

38

O'Brien CP. A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science* 1997; 278(5335):66-70.

39

Metcalfe P, Sobers M, Dewey M. The Windsor Clinic Alcohol Withdrawal Assessment Scale (WCAWAS): investigation of factors associated with complicated withdrawals. *Alcohol Alcohol* 1995; 30(3):367-372.

40

Wetterling T, Kanitz RD, Besters B, Fischer D, Zerfass B, John U et al. A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (AWS scale). *Alcohol Alcohol* 1997; 32(6):753-760.

41

Gossop M, Keaney F, Stewart D, Marshall EJ, Strang J. A Short Alcohol Withdrawal Scale (SAWS): development and psychometric properties. *Addict Biol* 2002; 7(1):37-43.

42

Williams D, Lewis J, McBride A. A comparison of rating scales for the alcohol-withdrawal syndrome. *Alcohol Alcohol* 2001; 36(2):104-108.

43

Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989; 84(11):1353-1357.

44

Stuppaeck CH, Barnas C, Falk M, Guenther V, Hummer M, Oberbauer H et al. Assessment of the alcohol withdrawal syndrome – validity and reliability of the translated and modified Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-A). *Addiction* 1994; 89(10):1287-1292.

45

Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994; 272(7):519-523.

46

Sellers EM, Naranjo CA, Harrison M, Devenyi P, Roach C, Sykora K. Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34(6):822-826.

47

Wartenberg AA, Nirenberg TD, Liepman MR, Silvia LY, Begin AM, Monti PM. Detoxification of alcoholics: improving care by symptom-triggered sedation. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14(1):71-75.

48

Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Thase ME. The utility of diazepam loading in the treatment of alcohol withdrawal among psychiatric inpatients. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31(2):305-310.

49

Pol S, Nalpas B, Berthelot P. Dexamethasone for alcohol withdrawal. *Ann Intern Med* 1991; 114(8):705-706.

50

Foy A, March S, Drinkwater V. Use of an objective clinical scale in the assessment and management of alcohol withdrawal in a large general hospital. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12(3):360-364.

51

Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999; 160(5):675-680.

52

Kristensen CB, Rasmussen S, Dahl A, Lauritsen B, Lund K, Stubgaard M et al. The withdrawal syndrome scale for alcohol and related psychoactive drugs: total scores as guidelines for the treatment with phenobarbital. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift* 1986; 40:139-146.

53

Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA* 1997; 278(2):144-151.

54

Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004; 164(13):1405-1412.

55

Williams D, McBride AJ. The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. *Alcohol Alcohol* 1998; 33(2):103-115.

56

Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999; 160(5):649-655.

57

Ludbrook A, Godfrey C, Wyness L, Parrott S, Haw S, Napper M et al. Effective and cost-effective measures to reduce alcohol misuse in Scotland: a literature review. Edinburgh, Scottish Executive Health Department, 2002.

58

Ludbrook A. Effective and cost-effective measures to reduce alcohol misuse in Scotland: an update. Edinburgh, Scottish Executive Health Department, 2004; 1-64.

59

Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JPA. Benzodiazepines for alcohol withdrawal The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2005 Issue 3 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD005063.pub2.2005;(3).

60

D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, Fish SS, Freedland ES. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med* 1999; 340(12):915-919.

61

Daepfen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med* 2002; 162(10):1117-1121.

62

Hardern R, Page AV. An audit of symptom triggered chlordiazepoxide treatment of alcohol withdrawal on a medical admissions unit. *Emerg Med J* 2005; 22(11):805-806.

63

Jaffe JH, Ciraulo DA, Nies A, Dixon RB, Monroe LL. Abuse potential of halazepam and of diazepam in patients recently treated for acute alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34(5):623-630.

64

Griffiths RR, Wolf B. Relative abuse liability of different benzodiazepines in drug abusers. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10(4):237-243.

65

Zawertailo LA, Busto UE, Kaplan HL, Greenblatt DJ, Sellers EM. Comparative abuse liability and pharmacological effects of meprobamate, triazolam, and butabarbital. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(3):269-280.

66

Greenblatt DJ, Miller LG, Shader RI. Neurochemical and pharmacokinetic correlates of the clinical action of benzodiazepine hypnotic drugs. *Am J Med* 1990; 88(3A):185-245.

67

Tedeschi G, Smith AT, Dhillon S, Richens A. Rate of entrance of benzodiazepines into the brain determined by eye movement recording. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15(1):103-107.

68

Polycarpou A, Papanikolaou P, Ioannidis JPA, Contopoulos Ioannidis DG. Anticonvulsants for alcohol withdrawal The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2005 Issue 3 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD005064.pub2.2005;(3).

69

Kramp P, Rafaelsen OJ. Delirium tremens: a double-blind comparison of diazepam and barbital treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 58(2):174-190.

70

Hill A, Williams D. Hazards associated with the use of benzodiazepines in alcohol detoxification. *J Subst Abuse Treat* 1993; 10(5):449-451.

71

Coomes TR, Smith SW. Successful use of propofol in refractory delirium tremens. *Ann Emerg Med* 1997; 30(6):825-828.

72

Myrick H, Brady KT, Malcolm R. Divalproex in the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000; 26(1):155-160.

73

Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, Baer JS, Sloan KL. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(9):1324-1329.

74

Johnson BA. Progress in the development of topiramate for treating alcohol dependence: from a hypothesis to a proof-of-concept study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28(8):1137-1144.

75

Johnson BA. Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. *CNS Drugs* 2005; 19(10):873-896.

76

Myrick H, Malcolm R, Brady KT. Gabapentin treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1998; 155(11):1632.

77

Chatterjee CR, Ringold AL. A case report of reduction in alcohol craving and protection against alcohol withdrawal by gabapentin. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(9):617.

78

Bozikas V, Petrikis P, Gamvrula K, Savvidou I, Karavatos A. Treatment of alcohol withdrawal with gabapentin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26(1):197-199.

79

Voris J, Smith NL, Rao SM, Thorne DL, Flowers QJ. Gabapentin for the treatment of ethanol withdrawal. *Subst Abuse* 2003; 24(2):129-132.

80

Bonnet U, Banger M, Leweke FM, Specka M, Müller BW, Hashemi T et al. Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-center trial. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(5):514-519.

81

Franck J, Andréasson S, Thakker KD, Wirbing P. Regionalt vårdprogram. Alkoholproblem. Stockholm, Stockholms Läns Landsting, 2003; 1-63.

82

Favre JD, Allain H, Aubin HJ, Frija-Orvoen E, Gillet C, Lejoyeux M et al. Double-blind study of cyamemazine and diazepam in the alcohol withdrawal syndrome. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20(7):511-519.

83

Wilson A, Vulcano B. A double-blind, placebo-controlled trial of magnesium sulfate in the ethanol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1984; 8(6):542-545.

84

Zilm DH, Jacob MS, MacLeod SM, Sellers EM, Ti TY. Propranolol and chlordiazepoxide effects on cardiac arrhythmias during alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1980; 4(4):400-405.

85

Snead OC III, Gibson KM. Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med* 2005; 352(26):2721-2732.

86

Nimmerrichter AA, Walter H, Gutierrez-Lobos KE, Lesch OM. Double-blind controlled trial of gamma-hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2002; 37(1):67-73.

87

Addolorato G, Balducci G, Capristo E, Attilia ML, Taggi F, Gasbarrini G et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23(10):1596-1604.

88

Soyka M, Morhart-Klute V, Horak M. A combination of carbamazepine/tiapride in outpatient alcohol detoxification. Results from an open clinical study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252(5):197-200.

89

Lucht M, Kuehn KU, Armbruster J, Abraham G, Gaensicke M, Barnow S et al. Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated patients: a controlled open-label study with tiapride/carbamazepine, clomethiazole and diazepam. *Alcohol* 2003; 38(2):168-175.

90

Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27(2):134-142.

91

Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol* 2002; 37(6):513-521.

92

Ramayya A, Jauhar P. Increasing incidence of Korsakoff's psychosis in the east end of Glasgow. *Alcohol* 1997; 32(3):281-285.

93

Day E, Bentham P, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for Wernicke Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse *The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2004 Issue 1* John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651.2004;(1).

94

Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G. Thiamin treatment and working memory function of alcohol-dependent people: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(1):112-116.

95

Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD. B Vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol* 1998; 33(4):317-336.

96

Wood B, Currie J. Presentation of acute Wernicke's encephalopathy and treatment with thiamine. *Metab Brain Dis* 1995; 10(1):57-72.

97

Jackson R, Teece S. Best evidence topic report. Oral or intravenous thiamine in the emergency department. *Emerg Med J* 2004; 21(4):501-502.

98

Gueguen S, Pirolet P, Leroy P, Guillard JC, Arnaud J, Paille F et al. Changes in serum retinol, alpha-tocopherol, vitamin C, carotenoids, zinc and selenium after micronutrient supplementation during alcohol rehabilitation. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(4):303-310.

99

Petri AL, Grønbæk M, Becker U, Sandström BM. Antioxidant status in normal healthy subjects with low and high alcohol intake. *Alcologia* 1998; 10:92-98.

100

Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5 Suppl):1-20.

101

Shand FS, Gates J, Fawcett J, Mattick R. Guidelines for the treatment of alcohol problems. Australia, Commonwealth Department of Health and Ageing, 2003; 1-199.

102

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. The management of harmful drinking and alcohol dependence in primary care. A national clinical guideline. Edinburgh, Scotland, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2003; 1-39.

103

Lingford-Hughes AR, Welch S, Nutt DJ. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2004; 18(3):293-335.

104

Institute of Medicine. Broadening the base of treatment for alcohol problems. Washington DC: National Academy Press, 1990.

105

Proudfoot H, Teesson M. Investing in drug & alcohol treatment. Sydney: National Drug and Alcohol Centre, 2000.

106

Jacobsen GR. A comprehensive approach to pretreatment evaluation: I: Detection, assessment, and diagnosis of alcoholism. In: Hester RK, Miller WR, editors. Handbook of alcohol treatment approaches. Effective alternatives. Pergamon Press, 1989.

107

Mattick R, Jarvis T. An outline for the management of alcohol problems: Quality assurance in the treatment of drug dependence project. Monograph NO. 20. 20. 1993. Canberra, National Drug Strategy, Commonwealth Department of Human Services and Health. Monograph.

108

McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters R, Smith I, Grissom G et al. The fifth edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat* 1992; 9(3):199-213.

109

Swearingen CE, Moyer A, Finney JW. Alcoholism treatment outcome studies, 1970-1998. An expanded look at the nature of the research. *Addict Behav* 2003; 28(3):415-436.

110

Fuller RK, Hiller-Sturmhofel S. Alcoholism treatment in the United States. An overview. *Alcohol Res Health* 1999; 23(2):69-77.

111

Davis WT, Campbell L, Tax J, Lieber CS. A trial of "standard" outpatient alcoholism treatment vs. a minimal treatment control. *J Subst Abuse Treat* 2002; 23(1):9-19.

112

Amrhein PC, Miller WR, Yahne CE, Palmer M, Fulcher L. Client commitment language during motivational interviewing predicts drug use outcomes. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71(5):862-878.

113

Slattery J, Chick J, Cochrane M, Craig J, Godfrey C, Kohli H et al. Prevention of relapse in alcohol dependence. Health Technology Board for Scotland, Glasgow. Health Technology Assessment Report, 2003; 3.

114

Berglund M, Thelander S, Johnsson E. Treating alcohol and drug abuse. An evidence based review. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, 2003.

115

Hettema J, Steele J, Miller WR. Motivational interviewing. *Ann Rev Clin Psychol* 2005; 1:91-111.

116

Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005; 55(513):305-312.

117

UKATT research team. Effectiveness of treatment for alcohol problems: findings of randomised UK alcohol treatment trial (UKATT). *BMJ* 2005; 331(7516):541-545.

118

Finney JW, Monahan SC. The cost-effectiveness of treatment for alcoholism: a second approximation. *J Stud Alcohol* 1996; 57(5):229-243.

119

Walters GD. Behavioral self-control training for problem drinkers: A meta-analysis of randomized control studies. *Behavior-Therapy* 2000; 31(1):135-149.

120

Burtscheidt W, Wolwer W, Schwarz R, Strauss W, Gaebel W. Out-patient behaviour therapy in alcoholism: treatment outcome after 2 years. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106(3):227-232.

121

Marlatt GA, Gordon JR. Relapse prevention. Maintenance strategies in the treatment of addictive behaviours. New York, Guildford Press, 1982.

122

Irvin JE, Bowers CA, Dunn ME, Wang MC. Efficacy of relapse prevention: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67(4):563-570.

123

Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM. Combined pharmacotherapies and behavioural interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295(17):2003-2017.

124

O'Farrell TJ, Fals-Stewart W. Family-involved alcoholism treatment. An update. *Recent Dev Alcohol* 2001; 15:329-356.

125

O'Farrell TJ, Fals-Stewart W. Alcohol abuse. *J Marital Fam Ther* 2003; 29(1):121-146.

126

Fals-Stewart W, Klostermann K, Yates BT, O'Farrell TJ, Birchler GR. Brief relationship therapy for alcoholism: a randomized clinical trial examining clinical efficacy and cost-effectiveness. *Psychol Addict Behav* 2005; 19(4):363-371.

127

Winters J, Fals-Stewart W, O'Farrell TJ, Birchler GR, Kelley ML. Behavioral couples therapy for female substance-abusing patients: effects on substance use and relationship adjustment. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70(2):344-355.

128

Grønbaek M, Nielsen B. A randomized controlled trial of Minnesota day clinic treatments of alcoholics. 2006.

129

Ferri M, Amato L, Davoli M. Alcoholics anonymous and other 12-step programmes for alcohol dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (3).

130

Sisson R, Azrin N. The community reinforcement approach. In: Hester RK, Miller WR, editors. *Handbook of alcoholism treatment approaches. Effective alternatives*. New York: Pergamon Press, 1989.

131

Roozen HG, Boulogne JJ, van Tulder MW, van den BW, De Jong CA, Kerkhof AJ. A systematic review of the effectiveness of the community reinforcement approach in alcohol, cocaine and opioid addiction. *Drug Alcohol Depend* 2004; 74(1):1-13.

132

Gruber K, Chutuape MA, Stitzer ML. Reinforcement-based intensive outpatient treatment for inner city opiate abusers: a short-term evaluation. *Drug Alcohol Depend* 2000; 57(3):211-223.

133

Petry NM, Martin B, Cooney JL, Kranzler HR. Give them prizes, and they will come: contingency management for treatment of alcohol dependence. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68(2):250-257.

134

Kownacki RJ, Shadish WR. Does Alcoholics Anonymous work? The results from a meta-analysis of controlled experiments. *Subst Use Misuse* 1999; 34(13):1897-1916.

135

Humphreys K, Moos R. Can encouraging substance abuse patients to participate in self-help groups reduce demand for health care? A quasi-experimental study. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(5):711-716.

136

Apodaca TR, Miller WR. A meta-analysis of the effectiveness of bibliotherapy for alcohol problems. *J Clin Psychol* 2003; 59(3):289-304.

137

Finney JW. Limitations in using existing alcohol treatment trials to develop practice guidelines. *Addiction* 2000; 95(10):1491-1500.

138

Holder H, Longabaugh R, Miller WR, Rubonis AV. The cost effectiveness of treatment for alcoholism: a first approximation. *J Stud Alcohol* 1991; 52(6):517-540.

139

Irvin JE, Bowers CA, Dunn ME, Wang MC. Efficacy of relapse prevention: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67(4):563-570.

140

Petersen EN. The pharmacology and toxicology of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1992; 369:7-13.

- 141
Johansson B. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1992; 369:15-26.
- 142
Gorelick DA, Gardner EL, Xi ZX. Agents in development for the management of cocaine abuse. *Drugs* 2004; 64(14):1547-1573.
- 143
Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Rounsaville BJ. Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction* 1998; 93(5):713-727.
- 144
Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, Nich C, Frankforter TL, Shi J et al. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(3):264-272.
- 145
Petrakis IL, Carroll KM, Nich C, Gordon LT, McCance-Katz EF, Frankforter T et al. Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. *Addiction (Abingdon, England)* 2000; 95(2):219-228.
- 146
Fuller RK, Gordis E. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction* 2004; 99(1):21-24.
- 147
Enghusen PH, Loft S, Andersen JR, Andersen M. Disulfiram therapy--adverse drug reactions and interactions. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1992; 369: discussion 65-6:59-65.
- 148
Brewer C, Hardt F. Preventing disulfiram hepatitis in alcohol abusers: inappropriate guidelines and the significance of nickel allergy. *Addict Biol* 1999; 4:303-308.
- 149
Gluud C. Samtale med Christian Gluud. Copenhagen Trial Unit, Center for Klinisk Interventionsforskning, 2005.
- 150
Hughes JC, Cook CC. The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies. *Addiction* 1997; 92(4):381-395.
- 151
West SL, Garbutt JC, Carey TS, Lux LJ, Jackman AM, Tolleson-Rinehart S et al. Pharmacotherapy for alcohol dependence. Rockville, MD 20852, Agency for Health Care Policy and Research. Evidence report. Technology assesment, 1999; 3:1-255.
- 152
Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence (Structured abstract). *JAMA* 1999; 281(14):1318-1325.
- 153
Shand FS, Gates J, Fawcett J, Mattick R. The treatment of alcohol problems. A review of the evidence. Department of Health and Ageing, Australia, 2003; 1-141.
- 154
Fuller RK, Branche L, Brightwell DR, Derman RM, Emrick CD, Iber FL et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *JAMA* 1986; 256(11):1449-1455.
- 155
Chick J, Gough K, Falkowski W, Kershaw P, Hore B, Mehta B et al. Disulfiram treatment of alcoholism. *Br J Psychiatry* 1992; 161:84-89.
- 156
Tonnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ, Rasmussen V, Hauge C, Pedersen IK et al. Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318(7194):1311-1316.
- 157
Brewer C, Meyers RJ, Johnsen J. Does Disulfiram help to prevent relapse in alcohol abuse? *CNS Drugs* 2000; 14(5):329-341.
- 158
Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2005; 57(10):1128-1137.

- 159
de Sousa A. A one-year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol* 2004; 39(6):528-531.
- 160
de Sousa A, de Sousa A. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol* 2005; 40(6):545-548.
- 161
Alho H, Laaksonen E. A randomized, comparative study of dependence-based alcohol dependence treatments: Disulfiram, naltrexone, and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. London, UK: The Stapleford Centre, 2006.
- 162
Johnsen J, Stowell A, Bache-Wiig JE, Stensrud T, Ripel A, Morland J. A double-blind placebo controlled study of male alcoholics given a subcutaneous disulfiram implantation. *Br J Addict* 1987; 82(6):607-613.
- 163
Johnsen J, Morland J. Disulfiram implant: a double-blind placebo controlled follow-up on treatment outcome. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15(3):532-536.
- 164
Johnsen J, Morland J. Depot preparations of disulfiram: experimental and clinical results. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1992; 369:27-30.
- 165
Wilson A, Davidson WJ, Blanchard R, White J. Disulfiram implantation. A placebo-controlled trial with two-year follow-up. *J Stud Alcohol* 1978; 39(5):809-819.
- 166
De Witte P, Littleton J, Parot P, Koob G. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs* 2005; 19(6):517-537.
- 167
Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B. United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol* 2000; 35(2):176-187.
- 168
Mason BJ, Goodman AM, Dixon RM, Hameed MH, Hulot T, Wesnes K et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction study of acamprosate and naltrexone. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2002; 27(4):596-606.
- 169
Gual A, Lehert P. Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol* 2001; 36(5):413-418.
- 170
Kranzler HR, Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(9):1335-1341.
- 171
Poldrugo F. Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. *Addiction* 1997; 92(11):1537-1546.
- 172
Sass H, Soyka M, Mann K, Ziegler W. Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(8):673-680.
- 173
Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM, Nimmerrichter A, Oberbauer H, Platz T et al. Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet* 1996; 347(9013):1438-1442.
- 174
Bouza C, Angeles M, Munoz A, Amate JM. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction* 2004; 99(7):811-828.
- 175
Mann K, Lehert P, Morgan M. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28(1):51-63.

176

Namkoong K, Lee BO, Lee PG, Choi MJ, Lee E. Acamprosate in Korean alcohol-dependent patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2003; 38(2):135-141.

177

Baltieri DA, De Andrade AG. Acamprosate in alcohol dependence: a randomized controlled efficacy study in a standard clinical setting. *J Stud Alcohol* 2004; 65(1):136-139.

178

Mason BJ, Goodman AM, Chabac S, Lehert P. Effect of a oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: The role of patient motivation. *J Psychiatr Res* 2006; 40(5):383-393.

179

Kiritzé-Topor P, Huas D, Rosenzweig C, Comte S, Paille F, Lehert P. A pragmatic trial of acamprosate in the treatment of alcohol dependence in primary care. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 2004; 39(6):520-527.

180

Verheul R, Lehert P, Geerlings PJ, Koeter MW, Van den BW. Predictors of acamprosate efficacy: results from a pooled analysis of seven European trials including 1485 alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 178(2-3):167-173.

181

Poldrugo F, Haeger DA, Comte S, Walburg J, Palmer AJ. A critical review of pharmaco-economic studies of acamprosate. *Alcohol Alcohol* 2005; 40(5):422-430.

182

Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. The Naltrexone Usage Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(12):1130-1135.

183

Latt NC, Jurd S, Houseman J, Wutzke SE. Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *The Medical journal of Australia* 2002; 176(11):530-534.

184

Berg BJ, Pettinati HM, Volpicelli JR. A risk-benefit assessment of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Drug Saf* 1996; 15(4):274-282.

185

Heinala P, Alho H, Kiianmaa K, Lonnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(3):287-292.

186

Killeen TK, Brady KT, Gold PB, Simpson KN, Faldowski RA, Tyson C et al. Effectiveness of naltrexone in a community treatment program. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28(11):1710-1717.

187

Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(8):719-724.

188

Anton RF, Pettinati H, Zweben A, Kranzler HR, Johnson B, Bohn MJ et al. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(4):421-428.

189

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.

190

Rubio G, Jimenez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. Naltrexone versus acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol Alcohol* 2001; 36(5):419-425.

191

Streeton C, Whelan G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol Alcohol* 2001; 36(6):544-552.

192

Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8(2):267-280.

193

Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2005 Issue 1 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD001867.pub2. 2005;(1).

194

Huang MC, Chen CH, Yu JM, Chen CC. A double-blind placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence in Taiwan. *Addict Biol* 2005; 10(3):289-292.

195

Anton RF, Moak DH, Latham P, Waid LR, Myrick H, Voronin K. Naltrexone combined with either cognitive behavioural or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(4):349-357.

196

O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Rode S, Schottenfeld R, Meyer RE et al. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(3):217-224.

197

Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Nuwayser ES. Sustained-release naltrexone for alcoholism treatment: a preliminary study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22(5):1074-1079.

198

Dunbar JL, Turncliff R, Dong Q, Silverman BL, Erich E, Lasseter KC. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of long-acting injectable naltrexone. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30(3):480-490.

199

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

200

Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(13):1617-1625.

201

O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(11):881-887.

202

Jaffe AJ, Rounsaville B, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, O'Malley SS. Naltrexone, relapse prevention, and supportive therapy with alcoholics: an analysis of patient treatment matching. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64(5):1044-1053.

203

Balldin J, Berglund M, Borg S, Månsson M, Bendtsen P, Franck J et al. A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(7):1142-1149.

204

Drobes DJ, Anton RF, Thomas SE, Voronin K. Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28(9):1362-1370.

205

Gianoulakis C. Implications of endogenous opioids and dopamine in alcoholism: human and basic science studies. *Alcohol Alcohol Suppl* 1996; 1:33-42.

206

Gianoulakis C. Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26(4):304-318.

207

Monterosso JR, Flannery BA, Pettinati HM, Oslin DW, Rukstalis M, O'Brien CP et al. Predicting treatment response to naltrexone: the influence of craving and family history. *Am J Addict* 2001; 10(3):258-268.

208

Rubio G, Ponce G, Rodriguez-Jimenez R, Jimenez-Arriero MA, Hoenicka J, Palomo T. Clinical predictors of response to naltrexone in alcoholic patients: who benefits most from treatment with naltrexone? *Alcohol Alcohol* 2005; 40(3):227-233.

209

Babor TF, Hofmann M, DelBoca FK, Hesselbrock V, Meyer RE, Dolinsky ZS et al. Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(8):599-608.

- 210
Kiefer F, Wiedemann K. Combined therapy: what does acamprosate and naltrexone combination tell us? *Alcohol Alcohol* 2004; 39(6):542-547.
- 211
Johnson BA. Role of the serotonergic system in the neurobiology of alcoholism: implications for treatment. *CNS Drugs* 2004; 18(15):1105-1118.
- 212
Kessler RC, Stein MB, Berglund P. Social phobia subtypes in the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 1998; 155(5):613-619.
- 213
Pettinati HM. Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence. *Biol Psychiatry* 2004; 56(10):785-792.
- 214
Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(6):617-627.
- 215
Gilles DM, Turk CL, Fresco DM. Social anxiety, alcohol expectancies, and self-efficacy as predictors of heavy drinking in college students. *Addict Behav* 2005.
- 216
Zimmermann P, Wittchen HU, Hofler M, Pfister H, Kessler RC, Lieb R. Primary anxiety disorders and the development of subsequent alcohol use disorders: a 4-year community study of adolescents and young adults. *Psychol Med* 2003; 33(7):1211-1222.
- 217
Willinger U, Lenzinger E, Hornik K, Fischer G, Schönbeck G, Aschauer HN et al. Anxiety as a predictor of relapse in detoxified alcohol-dependent patients. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 2002; 37(6):609-612.
- 218
Schade A, Marquenie LA, Van Balkom AJ, De Beurs E, Van Dyck R, Van den BW. Do comorbid anxiety disorders in alcohol-dependent patients need specific treatment to prevent relapse? *Alcohol Alcohol* 2003; 38(3):255-262.
- 219
Nunes EV, Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291(15):1887-1896.
- 220
Pettinati HM, Volpicelli JR, Luck G, Kranzler HR, Rukstalis MR, Cnaan A. Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(2):143-153.
- 221
Gual A, Balcells M, Torres M, Madrigal M, Diez T, Serrano L. Sertraline for the prevention of relapse in detoxicated alcohol dependent patients with a comorbid depressive disorder: a randomized controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2003; 38(6):619-625.
- 222
Moak DH, Anton RF, Latham PK, Voronin KE, Waid RL, Durazo-Arvizu R. Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(6):553-562.
- 223
Kranzler HR, Bursleson JA, Korner P, Del Boca FK, Bohn MJ, Brown J et al. Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics. *Am J Psychiatry* 1995; 152(3):391-397.
- 224
Randall CL, Johnson MR, Thevos AK, Sonne SC, Thomas SE, Willard SL et al. Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients. *Depress Anxiety* 2001; 14(4):255-262.
- 225
Chick J, Aschauer H, Hornik K, Investigators' Group. Efficacy of fluvoxamine in preventing relapse in alcohol dependence: a one-year, double-blind, placebo-controlled multicentre study with analysis by typology. *Drug and alcohol dependence* 2004; 74(1):61-70.
- 226
Mason BJ, Kocsis JH, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *JAMA* 1996; 275(10):761-767.

227

Dorus W, Ostrow DG, Anton R, Cushman P, Collins JF, Schaefer M et al. Lithium treatment of depressed and nondepressed alcoholics. *JAMA* 1989; 262(12):1646-1652.

228

Kranzler HR, Bureson JA, Del Boca FK, Babor TF, Korner P, Brown J et al. Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(9):720-731.

229

Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, Somer GR, Sobell LC, Sobell MB. Clinical efficacy of the 5-HT₃ antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18(4):879-885.

230

Johnson BA, Roache JD, Javors MA, DiClemente CC, Cloninger CR, Prihoda TJ et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284(8):963-971.

231

Johnson BA, Roache JD, Ait-Daoud N, Zanca NA, Velazquez M. Ondansetron reduces the craving of biologically predisposed alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 160(4):408-413.

232

Johnson BA, Ait-Daoud N, Ma JZ, Wang Y. Ondansetron reduces mood disturbance among biologically predisposed, alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(11):1773-1779.

233

Wetzel H, Szegedi A, Scheurich A, Lörch B, Singer P, Schläpke D et al. Combination treatment with nefazodone and cognitive-behavioral therapy for relapse prevention in alcohol-dependent men: a randomized controlled study. *The Journal of clinical psychiatry* 2004; 65(10):1406-1413.

234

Wiesbeck GA, Weijers HG, Lesch OM, Glaser T, Toennes PJ, Boening J. Flupenthixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: results from a placebo-controlled study. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 2001; 36(4):329-334.

235

Wiesbeck GA, Weijers HG, Wodarz N, Lesch OM, Glaser T, Boening J. Gender-related differences in pharmacological relapse prevention with flupenthixol decanoate in detoxified alcoholics. *Archives of women's mental health* 2003; 6(4):259-262.

236

Gual A, Monras M, Ortega L. Efficacy of tiapride in the maintenance of abstinence in weaned alcoholics. Results of a double blind trial against placebo. *Adicciones* 2002; 14(3):321-326.

237

Marra D, Warot D, Berlin I, Hispard E, Notides C, Tilikete S et al. Amisulpride does not prevent relapse in primary alcohol dependence: results of a pilot randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26(10):1545-1552.

238

Lawford BR, Young RM, Rowell JA, Qualicheckski J, Fletcher BH, Syndulko K et al. Bromocriptine in the treatment of alcoholics with the D₂ dopamine receptor A1 allele. *Nat Med* 1995; 1(4):337-341.

239

Naranjo CA, Dongier M, Bremner KE. Long-acting injectable bromocriptine does not reduce relapse in alcoholics. *Addiction* 1997; 92(8):969-978.

240

Gottlieb LD, Horwitz RI, Kraus ML, Segal SR, Viscoli CM. Randomized controlled trial in alcohol relapse prevention: role of atenolol, alcohol craving, and treatment adherence. *J Subst Abuse Treat* 1994; 11(3):253-258.

241

Gallimberti L, Ferri M, Ferrara SD, Fadda F, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16(4):673-676.

242

Caputo F, Addolorato G, Lorenzini F, Domenicali M, Greco G, Del Re A et al. Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an open randomized comparative study. *Drug and alcohol dependence* 2003; 70(1):85-91.

243

Johnson BA, Swift RM, Addolorato G, Ciraulo DA, Myrick H. Safety and efficacy of GABAergic medications for treating alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29(2):248-254.

244

Bisaga A, Evans SM. Acute effects of memantine in combination with alcohol in moderate drinkers. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172(1):16-24.

245

Maler JM, Esselmann H, Wiltfang J, Kunz N, Lewczuk P, Reulbach U et al. Memantine inhibits ethanol-induced NMDA receptor up-regulation in rat hippocampal neurons. *Brain Res* 2005; 1052(2):156-162.

246

Zakharova E, Malyshkin A, Kashkin V, Neznanova O, Sukhotina I, Danysz W et al. The NMDA receptor channel blocker memantine and opioid receptor antagonist naltrexone inhibit the saccharin deprivation effect in rats. *Behav Pharmacol* 2004; 15(4):273-278.

247

Rubio G, Ponce G, Jimenez-Arriero MA, Palomo T, Manzanares J, Ferre F. Effects of topiramate in the treatment of alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(1):37-40.

248

Raguraman J, Priyadarshini RK, Chandrasekaran R. Effects of topiramate in alcohol dependence. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39(8):736-737.

249

Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9370):1677-1685.

250

Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Ma JZ. Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol-dependent individuals: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(9):905-912.

251

Rubio G, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, Rodriguez R, Oliva JM, Ortiz S et al. Comparison between gabapentine and acamprosate in the treatment of alcohol dependence patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12 Suppl 3:S398.

252

Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(1):37-45.

253

Colombo G, Serra S, Brunetti G, Atzori G, Pani M, Vacca G et al. The GABA(B) receptor agonists baclofen and CGP 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behaviour in alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol* 2002; 37(5):499-503.

254

Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* 2002; 37(5):504-508.

255

Besson J, Aeby F, Kasas A, Lehert P, Potgieter A. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22(3):573-579.

256

Johnson BA, O'Malley SS, Ciraulo DA, Roache JD, Chambers RA, Sarid-Segal O et al. Dose-ranging kinetics and behavioral pharmacology of naltrexone and acamprosate, both alone and combined, in alcohol-dependent subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(3):281-293.

257

Testing combined pharmacotherapies and behavioral interventions in alcohol dependence: rationale and methods. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(7):1107-1122.

258

Testing combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence (the COMBINE study): a pilot feasibility study. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(7):1123-1131.

259

Johnson BA, Ait-Daoud N, Prihoda TJ. Combining ondansetron and naltrexone effectively treats biologically predisposed alcoholics: from hypotheses to preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24(5):737-742.

260

Ait-Daoud N, Johnson BA, Javors M, Roache JD, Zanca NA. Combining ondansetron and naltrexone treats biological alcoholics: corroboration of self-reported drinking by serum carbohydrate deficient transferrin, a biomarker. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(6):847-849.

- 261
Oslin DW. Treatment of late-life depression complicated by alcohol dependence. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13(6):491-500.
- 262
Oslin DW, Pettinati H, Volpicelli JR. Alcoholism treatment adherence: older age predicts better adherence and drinking outcomes. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2002; 10(6):740-747.
- 263
Helping patients who drink too much. A clinicians guide. 1-30. 2005. US Department of Health & Human Services, NIAA.
- 264
McKay JR. The role of continuing care in outpatient alcohol treatment programs. *Recent Dev Alcohol* 2001; 15:357-372.
- 265
Del Boca FK, Noll JA. Truth or consequences: the validity of self-report data in health services research on addictions. *Addiction* 2000; 95 Suppl 3:S347-360.
- 266
Becker U. Dokumentation af patientforløb i Alkoholenheden, Hvidovre Hospital. WINALKO en klinisk database. København: Alkoholenheden, Hvidovre Hospital, 2004.
- 267
Nielsen AS, Nielsen B, Benjaminsen SE, Petersen P, Rask PH, Gansmo AP. Differences between male and female alcoholics and differences in their need of treatment. *Ugeskr Laeger* 1999; 161(8):1111-1116.
- 268
Nielsen B, Nielsen AS, Wraae O. Odense-modellen. Et bidrag til en evidensbaseret praksis ved behandling af alkoholmisbrugere. Fyns Amt, 2001.
- 269
Grant BF. Barriers to alcoholism treatment: reasons for not seeking treatment in a general population sample. *J Stud Alcohol* 1997; 58(4):365-371.
- 270
Mark TL, Kranzler HR, Poole VH, Hagen CA, McLeod C, Crosse S. Barriers to the use of medications to treat alcoholism. *Am J Addict* 2003; 12(4):281-294.
- 271
Swift RM, Duncan D, Nirenberg T, Femino J. Alcoholic patients' experience and attitudes on pharmacotherapy for alcoholism. *J Addict Dis* 1998; 17(3):35-47.
- 272
Milter M. Det er ikke mig, du ser på Bænken! Forestillinger, der påvirker alkoholmisbrugerens beslutning om at søge behandling. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2006.
- 273
Weisner C, Matzger H. A prospective study of the factors influencing entry to alcohol and drug treatment. *J Behav Health Serv Res* 2002; 29(2):126-137.
- 274
Finney JW, Moos RH. Entering treatment for alcohol abuse: a stress and coping model. *Addiction* 1995; 90(9):1223-1240.
- 275
Burton TL, Williamson DL. Harmful effects of drinking and the use and perceived effectiveness of treatment. *J Stud Alcohol* 1995; 56(6):611-615.
- 276
Schneider U, Kroemer-Olbrisch T, Wedegartner F, Cimander KF, Wetterling T. Wishes and expectations of alcoholic patients concerning their therapy. *Alcohol Alcohol* 2004; 39(2):141-145.
- 277
Orford J, Hodgson R, Copello A, John B, Smith M, Black R et al. The clients' perspective on change during treatment for an alcohol problem: qualitative analysis of follow-up interviews in the UK Alcohol Treatment Trial. *Addiction* 2006; 101(1):60-68.
- 278
Nielsen AS. Alcohol problems and treatment: the patients' perceptions. *Eur Addict Res* 2003; 9(1):29-38.

279

Järvinen M. Det dårlige selskab. Misbrug, behandling, omsorg. Holte: Forlaget Socpol, 1998.

280

Project MATCH Research Group. Therapist effects in three treatments for alcohol problems. *Psychotherapy Research* 1998; 8(4):455-474.

281

Thevos AK, Roberts JS, Thomas SE, Randall CL. Cognitive behavioral therapy delays relapse in female socially phobic alcoholics. *Addict Behav* 2000; 25(3):333-345.

282

Nielsen B, Nielsen AS, Wraae O. Factors associated with compliance of alcoholics in outpatient treatment. *J Nerv Ment Dis* 2000; 188(2):101-107.

283

McLellan AT, Hagan TA, Meyers K, Randall M, Durell J. "Intensive" outpatient substance abuse treatment: comparisons with "traditional" outpatient treatment. *J Addict Dis* 1997; 16(2):57-84.

284

McLellan AT, Hagan TA, Levine M, Gould F, Meyers K, Bencivengo M et al. Supplemental social services improve outcomes in public addiction treatment. *Addiction* 1998; 93(10):1489-1499.

285

Finney JW, Moos RH. The effectiveness of inpatient and outpatient treatment for alcohol abuse: effect sizes, research design issues and explanatory mechanisms. *Addiction* 1996; 91(12):1813-1820.

286

Rychtarik RG, Connors GJ, Whitney RB, McGillicuddy NB, Fitterling JM, Wirtz PW. Treatment settings for persons with alcoholism: evidence for matching clients to inpatient versus outpatient care. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68(2):277-289.

287

Kashner TM, Rosenheck R, Campinell AB, Suris A, Crandall R, Garfield NJ et al. Impact of work therapy on health status among homeless, substance-dependent veterans: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(10):938-944.

288

Vaglum P. Personality disorders and the course and outcome of substance abuse: a selective review of the 1984 to 2004 literature. In: Reich J, editor. *Personality disorders. Current research and treatment*. New York: Routledge, 2004.

289

Nielsen P, Røjskjær S. Dobbeltbelastede alkohomisbrugere i døgnbehandling. *Nordisk Alkohol- og narkotikatidsskrift* 2002; 19(2):123-137.

290

Bacchus L, Marsden J, Griffiths P, Gossop M, Farrell M, Clarke K et al. Client perceptions of inpatient treatment: a qualitative account with implications for service delivery. *Drugs: Education, Prevention and Policy* 1999; 6(1):87-97.

291

Nielsen AS. Årsrapport 2004 & 2005. Alkoholbehandlingscentret i Fyns Amt, 2006.

292

Ramstrup B, Rønn C, Hansen C, Burleigh AF, Becker U. Patienttilfredshedsundersøgelse 2005/2006. København: Alkoholens heden, Hvidovre Hospital, 2006.

293

McLellan AT, Hunkeler E. Patient satisfaction and outcomes in alcohol and drug abuse treatment. *Psychiatr Serv* 1998; 49(5):573-575.

294

Giovazolias T, Davis P. Matching therapeutic interventions to drug and alcohol abusers' stage of motivation: The clients' perspective. *Counselling Psychology Quarterly* 2005; 18(3):171-182.

295

Bartu A, Saunders W. Domiciliary detoxification: a cost effective alternative to inpatient treatment. *Aust J Adv Nurs* 1994; 11(4):12-18.

296

Hayashida M, Alterman AI, McLellan AT, O'Brien CP, Purtill JJ, Volpicelli JR et al. Comparative effectiveness and costs of inpatient and outpatient detoxification of patients with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320(6):358-365.

297

Klijnsma MP, Cameron ML, Burns TP, McGuigan SM. Out-patient alcohol detoxification – outcome after 2 months. *Alcohol Alcohol* 1995; 30(5):669-673.

298

Foster JH, Marshall EJ, Peters TJ. Outcome after in-patient detoxification for alcohol dependence: a naturalistic comparison of 7 versus 28 days stay. *Alcohol Alcohol* 2000; 35(6):580-586.

299

Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340(9):669-676.

300

Nielsen B, Nielsen AS, Gronbaek M. En randomiseret undersøgelse af Minnesota-dagbehandling versus offentlig behandling for alkoholmisbrug. 2005.

301

Weithmann G, Hoffmann M. A randomised clinical trial of in-patient versus combined day hospital treatment of alcoholism: primary and secondary outcome measures. *Eur Addict Res* 2005; 11(4):197-203.

302

Long CG, Williams M, Hollin CR. Treating alcohol problems: a study of programme effectiveness and cost effectiveness according to length and delivery of treatment. *Addiction* 1998; 93(4):561-571.

303

McKay JR, Lynch KG, Shepard DS, Morgenstern J, Forman RF, Pettinati HM. Do patient characteristics and initial progress in treatment moderate the effectiveness of telephone-based continuing care for substance use disorders? *Addiction* 2005; 100(2):216-226.

304

Miller WR, Baca C, Compton WM, Ernst D, Manuel JK, Pringle B et al. Addressing substance abuse in health care settings. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30(2):292-302.

305

Horgan CM, Reif S, Ritter GA, Lee MT. Organizational and financial issues in the delivery of substance abuse treatment services. *Recent Dev Alcohol* 2001; 15:9-26.

306

Weisner C, McCarty D, Schmidt L. New directions in alcohol and drug treatment under managed care. *Am J Manag Care* 1999; 5 Spec No:SP57-SP69.

307

Kosanke N, Magura S, Staines G, Foote J, DeLuca A. Feasibility of matching alcohol patients to ASAM levels of care. *Am J Addict* 2002; 11(2):124-134.

308

Nielsen AS. Kliniske erfaringer fra Fyns Amt, 2006.

309

Glaser FB. The treatment of drug abuse in the rural South: application of the core-shell treatment system model. *South Med J* 1974; 67(5):580-586.

310

Sobell MB, Sobell LC. Stepped care as a heuristic approach to the treatment of alcohol problems. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68(4):573-579.

311

Schippers GM, Schramade M, Walburg JA. Reforming Dutch substance abuse treatment services. *Addict Behav* 2002; 27(6):995-1007.

312

Pelc I, Hanak C, Baert I, Houtain C, Lehert P, Landron F et al. Effect of community nurse follow-up when treating alcohol dependence with acamprosate. *Alcohol Alcohol* 2005; 40(4):302-307.

313

Nalpas B, Combescure C, Pierre B, Ledent T, Gillet C, Playoust D et al. Financial costs of alcoholism treatment programs: a longitudinal and comparative evaluation among four specialized centers. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(1):51-56.

314

Luborsky L, McLellan ATDLWGSDA. The psychotherapist matters: Comparisons of outcomes across twenty-two therapists and seven patient samples. *Clinical Psychology: Science and Practice* 1997; 4:53-65.

315

Miller WR, Taylor CA, West J. Focused versus broad-spectrum behavior therapy for problem drinkers. *J Consult Clin Psychol* 1980; 48(5):590-601.

316

Miller WR, Benefield RG, Tonigan JS. Enhancing motivation for change in problem drinking: a controlled comparison of two therapist styles. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61(3):455-461.

317

Luborsky L, McLellan AT, Woody GE, O'Brien CP, Auerbach A. Therapist success and its determinants. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42(6):602-611.

318

Najavits LM, Weiss RD. The role of psychotherapy in the treatment of substance-use disorders. *Harv Rev Psychiatry* 1994; 2(2):84-96.

319

Crits-Christoph P. Meta-analysis of therapist effects in psychotherapy outcome studies. *Psychotherapy Research* 1991; 1(2):81-91.

320

Krampe H, Wagner T, Kufner H, Jahn H, Stawicki S, Reinhold J et al. Therapist rotation--a new element in the outpatient treatment of alcoholism. *Subst Use Misuse* 2004; 39(1):135-178.

321

Gariti P, Alterman AI, Holub-Beyer E, Volpicelli JR, Prentice N, O'Brien CP. Effects of an appointment reminder call on patient show rates. *J Subst Abuse Treat* 1995; 12(3):207-212.

322

Batel P, Pessione F, Bouvier AM, Rueff B. Prompting alcoholics to be referred to an alcohol clinic: the effectiveness of a simple letter. *Addiction* 1995; 90(6):811-814.

323

Booth PG, Bennett HE. Factors associated with attendance for first appointments at an alcoholic clinic and the effects of telephone prompting. *Journal of Substance Use* 2004; 9(6):269-279.

324

Pedersen MU. Drug-free treatment of substance misusers: Where are we now, where are we heading? In: Pedersen MU, Segraeus V, Hellman M, editors. *Evidence-based practice? Challenges in substance abuse treatment*. 2005.

325

Sundhedsministeriet. *De samfundsøkonomiske konsekvenser af alkoholmisbrug*. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1999.

326

Rønnow F. Dansk alkoholindsats foregår i blinde. *Mandag Morgen* 2004 Sep 13.

327

Prime Minister's Strategy Unit. *Alcohol misuse: How much does it cost?* London: Prime Minister's Strategy Unit, 2003.

328

Pedersen M. *Alkoholrelaterede diagnoser og kostnader i spesialisthelsetjenesten*. Oslo: SINTEF, 2004.

329

Toft L. Samtale med Lars Toft, Amtsrådsforeningens social- og psykiatrikontor. 24-8-2005.

330

Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press, 1997.

331

Parthasarathy S, Weisner C., Hu T, Moore C. Association of Outpatient Alcohol and Drug Treatment with Health Care Utilization and Cost: Revisiting the Offset Hypothesis. *J Stud Alcohol* 2001; 62:89-97.

332

Holder HD. Cost Benefits of Substance Abuse Treatment: An Overview of Results From Alcohol and Drug Abuse. *The Journal of Mental Health Policy and Economics* 1998; (1):23-29.

333

Barnett PG, Swindle RW. Cost-Effectiveness of Inpatient Substance Abuse Treatment. *Health Serv Res* 1997; 32(5):615-629.

334

Annemans L, Vanoverbeke N, Tecco J, D'Hooghe D. Economic Evaluation of Campral (Acamprosate) Compared to Placebo in Maintaining Abstinence in Alcohol-Dependent Patients. *European Addiction Research* 2000; 6:71-78.

335

Palmer AJ, Neeser K, Weiss C, Brandt A, Comte S, Fox M. The long-term cost-effectiveness of improving alcohol abstinence with adjuvant acamprosate (Structured abstract). *Alcohol & Alcoholism* 2000; 35(5):478-492.

336

Portella E, Ridao M Ceal. El alcohol y su abuso: impacto socioeconómico. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1998.

337

Rychlik R, Siedentop H, Pfeil T, Daniel D. Cost-effectiveness of adjuvant treatment with acamprosate in maintaining abstinence in alcohol dependent patients. *European Addiction Research* 2003; 9(2):59-64.

338

Schädlich PK, Brecht JG. The Cost Effectiveness of Acamprosate in the Treatment of Alcoholism in Germany. *Pharmaco-Economics* 1998; 13(6):179-730.

339

Adrian M, Ferguson B, Dini C. Is Community-Based Treatment an Add-On or a Substitution for Hospital Treatment of Alcoholism. *Med Care* 1998; 36(9):1419-1429.

340

Pettinati HM, Meyers K, Evans BD, Ruetsch CR, Kaplan FN, Jensen JM et al. Inpatient alcohol treatment in a private healthcare setting: which patients benefit and at what cost? (Structured abstract). *American Journal on Addictions* 1999; 8(3):220-233.

341

Weisner C, Mertens J, Parthasarathy S, Moore C, Hunkeler EM, Hu T-W et al. The outcome and cost of alcohol and drug treatment in an HMO: day hospital versus traditional outpatient regimens (Structured abstract). *Health Serv Res* 2000; 35(4):791-812.

342

Long CG, Williams M, Hollin CR. Treating alcohol problems: a study of programme effectiveness and cost effectiveness according to length and delivery of treatment (Structured abstract). *Addiction* 1998; 93(4):561-571.

343

Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, Chou SP, Dufour MC, Pickering RP. The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1991-1992 and 2001-2002. *Drug Alcohol Depend* 2004; 74(3):223-234.

344

Foldbjergcentret. Forslag til en fremtidig tilrettelæggelse af behandlingen for alkoholmisbrugere i Nordjyllands Amt. Ålborg: Nordjyllands Amt, 2005.

345

French MT. Economic evaluation of alcohol treatment services. *Recent Dev Alcohol* 2001; 15:209-228.

346

Heather N. Interpreting the evidence on brief interventions for excessive drinkers: the need for caution. *Alcohol & Alcoholism* 1995; 30(3):287-296.

347

Kjellberg J, Lassen AB. For-Profit versus Not-For-Profit. En litteraturanalyse af konsekvenser af ejerskabsforhold i sundhedsvæsenet. København: DSI Institut for Sundhedsvæsen, 2004.

- 348
Lingford-Hughes AR, Davies SJ, Mclver S, Williams TM, Daghli MR, Nutt DJ. *Addiction*. Br Med Bull 2003; 65:209-22.:209-222.
- 349
Johnson BA, Ait-Daoud N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 149(4):327-344.
- 350
Ratsma JE, Van Der SO, Gunning WB. Neurochemical markers of alcoholism vulnerability in humans. *Alcohol Alcohol* 2002; 37(6):522-533.
- 351
Heinz A, Schafer M, Higley JD, Krystal JH, Goldman D. Neurobiological correlates of the disposition and maintenance of alcoholism. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 Suppl 3:S255-S258.
- 352
Kalivas PW. Recent understanding in the mechanisms of addiction. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6(5):347-351.
- 353
Krystal JH, Petrakis IL, Mason G, Trevisan L, D'Souza DC. N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and alcoholism: reward, dependence, treatment, and vulnerability. *Pharmacol Ther* 2003; 99(1):79-94.
- 354
Weiss F, Porrino LJ. Behavioral neurobiology of alcohol addiction: recent advances and challenges. *J Neurosci* 2002; 22(9):3332-3337.
- 355
Volkow ND, Li TK. Drugs and alcohol: Treating and preventing abuse, addiction and their medical consequences. *Pharmacol Ther* 2005.
- 356
Cami J, Farre M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003; 349(10):975-986.
- 357
Gonzalez LP, Veatch LM, Ticku MK, Becker HC. Alcohol withdrawal kindling: mechanisms and implications for treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(5 Suppl ISBRA):197S-201S.
- 358
Ulrichsen J, Haugbol S, Brandt CF, Allerup P, Hemmingsen R. Irreversibility of kindled alcohol-withdrawal behaviour in rats. *Alcohol Alcohol* 1998; 33(3):230-243.
- 359
Ulrichsen J, Bech B, Allerup P, Hemmingsen R. Diazepam prevents progression of kindled alcohol withdrawal behaviour. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 121(4):451-460.
- 360
Ulrichsen J, Clemmesen L, Hemmingsen R. Convulsive behaviour during alcohol dependence: discrimination between the role of intoxication and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 107(1):97-102.
- 361
Haugbol SR, Ebert B, Ulrichsen J. Upregulation of glutamate receptor subtypes during alcohol withdrawal in rats. *Alcohol Alcohol* 2005; 40(2):89-95.
- 362
Ulrichsen J, Ebert B, Haugbol S, Bech B, Olsen CH, Diemer NH et al. Serotonin1A receptor autoradiography during alcohol-withdrawal kindling. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 132(1):19-26.
- 363
McGahan P, Griffith J, McLellan AT. Composite scores from The Addiction Severity Index: Manual and computer software. Philadelphia: Veterans Administration Press, 1996.
- 364
ICD-10: International statistical classification of diseases and related problems.10. revision. 2 ed. Geneve: World Health Organization, 2004.
- 365
Diagnostic criteria from DSM-IV. Washington: American Psychiatric Association, 1994.

366

Rosnow RL, Rosenthal R, Rubin DB. Contrasts and correlations in effect-size estimation. *Psychol Sci* 2000; 11(6):446-453.

367

Cates CJ. Simpson's paradox and calculation of number needed to treat from meta-analysis. *BMC Med Res Methodol* 2002; 2:1.

368

Burke BL, Dunn CW, Atkins DC, Phelps JS. The emerging Evidence Base for Motivational Interviewing: A Meta-Analytic and Qualitative Inquiry. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly* 2004; 18(4):309-322.

Appendiks 1 Alkohol og neurofysiologi

Alkohol påvirker mange forskellige neurotransmitter-systemer i hjernen som GABA_A (γ -aminohydroxybutyrat type A), dopamin, serotonin (5-HT₃, 5-hydroxytryptamin), NMDA (N-methyl-D-aspartat, glutamat) og δ -opioid receptor (15, 32, 34, 348-350).

Det neurofysiologiske respons på både akut og kronisk alkoholpåvirkning er delvist arveligt (351), ligesom den neuroadaptation der sker efter langvarigt, stort alkoholforbrug ikke forsvinder umiddelbart efter afholdenhed (352). Disse neurofysiologiske forstyrrelser er med til at vedligeholde afhængigheden og øger risikoen for recidiv.

En del af alkohols virkninger på centralnervesystemet går via GABA_A-benzodiazepin receptor komplekset, som er hjernens primære inhibitoriske (hæmmende) system. GABA_A receptorer findes mange steder i hjernen, især områder som hippocampus (hukommelse), hjernestamme (respiration, blodtryk, søvn), og cerebellum (balance, kropsstilling) (32). Alkohol er en GABA_A agonist. Det vil sige, at alkohol virker stimulerende på hjernens GABA_A receptor, og det er via GABA_A receptor systemet alkohols velkendte virkninger som søvnighed og koordinationsforstyrrelser bliver medieret. Der er fundet nedsatte koncentrationer af GABA_A receptor komplekser ved alkoholafhængighed, og det er en af forklaringerne på udvikling af tolerans – det fænomen, at rusvirkningen af alkohol kræver større og større mængder alkohol, jo større alkoholforbrug, man har, og jo længere, man har drukket. Nedreguleringen af GABA_A systemet menes også at være af afgørende betydning for udvikling af afhængighed (15).

NMDA eller glutamat receptor systemet er hjernens primære excitatoriske (stimulerende) system. Alkohol virker hæmmende på dette transmittersystem, men ved langvarig alkoholpåvirkning sker der en adaptiv øgning i NMDA receptor ekspressionen og en øget glutamat frigørelse fra præsynaptiske terminaler (166). Disse ændringer er organismens forsøg på at normalisere NMDA systemet på trods af vedvarende alkoholpåvirkning ligesom tilfældet er for GABA_A systemet. NMDA systemet er af betydning både for alkohols rusvirkning og for udvikling af abstinenssyndromet og alkoholafhængighed (353).

Serotonin eller 5-hydroxytryptamin virker på flere subtyper af 5-HT receptorer og er impliceret i patogenesen til en række psykiatriske lidelser som depression og angst og er også involveret i impuls-kontrol, således at hypoaktivitet af serotonin systemet medfører nedsat impuls-kontrol. Hæmning af serotonin re-uptake i serotonerge synapser er vist at nedsætte alkoholforbruget i dyremodeller (349). Akut alkoholpåvirkning øger serotonin koncentrationen i serotonerge synapser og øger gradvist antallet af 5-HT receptorer. Ved langvarig alkoholpåvirkning ses nedsatte serotonin koncentrationer og antal 5-HT receptorer, ligesom der er påvist en nedsat binding af serotonin til receptorerne hos alkoholafhængige sammenlignet med normale (350). Det er vist, at alkoholafhængige har nedsatte koncentrationer af serotonin transporter i hjernestammen.

Opioid systemet spiller også en vigtig rolle for udvikling af alkoholafhængighed (206). Alkohol stimulerer også via frigørelse af endorfiner δ -opioid receptorer som igen stimulerer dopaminfrigørelse i hjernen og medvirker dermed til den positive forstærkning og craving (15). Langvarig alkoholpåvirkning reducerer endorfin aktiviteten i hjernen, og når alkohol fjernes, kan patienterne opleve det som lette opioid abstinenser (206). Alkohol ændrer også opioid receptorenes aktivitet og antal, ligesom en hypotese er, at individuelle forskelle i følsomhed af opioid systemet er baggrunden for forskelle i intensiteten af craving og risikoen for at blive afhængig.

Dopamin er en af de væsentligste transmittersubstanser ved afhængighed (354). Både fødeindtagelse, sex, alkohol og euforiserende stoffer stimulerer dopaminsystemet med øget frigørelse af dopamin til følge, hvilket fører til eufori og forstærkning af adfærden, det vil sige stimulation af hjernens mesolimbiske system (belønningsystemet) (15). Dette gælder den akutte alkoholpåvirkning, mens langva-

rig alkoholpåvirkning medfører nedsat dopaminerg aktivitet (355). Dette sker ved aktivering via GABA_A receptorer, stimulation af opioid systemet eller hæmning af NMDA-/glutamin-receptorer (356).

Når et neuron bliver elektrisk aktiveret, strømmer calcium-ioner ind i cellerne gennem proteiner, der kaldes calcium kanaler. Ud over kanaler der aktiveres via elektrisk stimulation findes kanaler der operer via stimulation af receptorer for eksempel NMDA-receptorer (34). Kortvarig alkoholpåvirkning medfører nedsatte calciumflow via calciumkanalerne, mens længerevarende alkoholpåvirkning medfører en opregulering af calciumkanalerne (34).

Der er i dyreforsøg påvist en hæmning af hjernens vigtigste primære eksitatoriske receptorsystem – N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-receptoren (Glutamat-receptoren) med en kompensatorisk øgning af antallet af receptorer. Herudover er der påvist et reduceret antal GABA-receptorer og lavere GABA-koncentration (34). GABA-systemet er hjernens primære inhibitoriske system. Dette er formentlig også tilfældet hos den aktive alkoholafhængige patient. Hos den alkoholafhængige patient med abstinenssymptomer ser man derfor i den første fase, at det eksitatoriske system får overvægt, uden at der kan ske en tilstrækkelig kompensatorisk aktivering af det hæmmende system. Som tidligere nævnt er der også observeret en øgning af calcium kanalerne efter langvarig alkoholpåvirkning, en effekt der medvirker til en øget neuronal excitabilitet, når der ikke længere administreres alkohol (34). Den ubalance er også årsagen til den nedsatte krampetærskel og mange af de øvrige symptomer, en patient døjer med. Der er imidlertid ikke enighed om betydningen for behandlingen af abstinenssyndromet af de forandringer der ses i forskellige transmitter-/receptor-systemer (34).

Et andet centralt fænomen i forståelsen af abstinenssyndromet og følgerne heraf er den såkaldte kindling teori. Teorien blev introduceret i 1969 efter dyreeksperimentelle studier havde vist, at gentagne elektriske stimuli førte til tiltagende følsomhed for krampefremkaldende stimuli, altså en øget følsomhed (33). Studier af patienter med alkohol abstinenssyndromet har vist, at patienter som tidligere havde haft krampetilfælde havde større risiko for igen at udvikle kramper, ligesom tidligere abstinensperioder var prædiktivt for senere udvikling af abstinenskramper (33, 357). Patienter med symptomgivende abstinenser bliver sensibiliserede og vil efterfølgende opleve forværring af kommende abstinensepisoder. Disse kliniske observationer understøttes af en betydelig dyreeksperimentel forskning, herunder også en betydende dansk forskning som tyder på, at denne sensibilisering er langvarig og måske endda irreversibel (358-360). De neurofysiologiske forandringer bag kindling er kun delvist afdækket, men både GABA og NMDA systemerne er involveret (33, 357, 361, 362). Eksperimentelle studier har vist at tidlig aggressiv behandling af abstinenssyndromet kan forsinke udvikling af kramper under efterfølgende abstinensepisoder (359, 360). Det er også vist, at benzodiazepiner reducerer alkoholrelateret kindling.

Appendiks 2 ASI-score

Addiction Severity Index (ASI) er et struktureret interviewinstrument, der bruges dels ved behandlingsstart til udredning og kortlægning af patientens aktuelle profil og belastningsgrad, dels rummer delelementer, der anvendes ved systematiske follow-up-interviews.

ASI indeholder spørgsmål, der lægger op til en beskrivelse af belastninger gennem patientens liv på 7 hovedområder, nemlig fysisk helbred, arbejdsliv, kriminalitet, alkohol, stoffer/narkotika, familie/socialt og psykisk helbred. Samtidig stilles konkrete spørgsmål til den seneste måned forud for interviewet og belastningsgraden i denne måned. Herudover bedes patienten på hvert af områderne om at give sin subjektive oplevelse af alvorlighedsgraden af eventuelle problemer på området samt det subjektivt oplevede behandlingsbehov. Sluttelig giver intervieweren sin faglige vurdering af behandlingsbehovet på hvert af de 7 områder, i interview-scoren.

Interviewscoren på de syv problemområder kan anvendes til visitation af patienten. Når ASI skal anvendes til forsknings- og evalueringsformål, kan der på hvert af de syv områder udregnes en såkaldt evalueringsscore, baseret på hvordan patienten havde det på det pågældende område den sidste måned forud for interviewet. Evalueringsscoren påvirkes både af mere objektive data (fx antal dage inden for den seneste måned, alkoholmisbrugerens har brugt alkohol overhovedet, hvor mange dage, alkoholmisbrugerens har haft et storforbrug af alkohol og hvor mange penge patienten har brugt på dette) og af de mere subjektive data (patientens oplevelse af drikkeriets alvorsgrad og behandlingsbehov p.g.a. drikkeriet). For hvert område kan man udregne en sådan score, der ligger mellem værdien »0« og værdien »1«. Jo tættere på »0«, jo bedre har alkoholmisbrugerens haft det i den sidste måned på det pågældende område. Ved at gentage et ASI-interview med f.eks. halve eller hele års mellemrum, kan man således måle, hvorvidt der sker en bedring i patients situation. Dette har særlig interesse, hvis man ønsker at vurdere effekten af sit behandlingstilbud på tværs af en stor gruppe patienter. De forskellige scoringssystemer er nærmere beskrevet i henholdsvis den amerikanske manual til ASI og den danske udgave (268, 363). Der er gennemført omfattende validitetstest af ASI.

ASI kan næppe stå alene som udredningsinstrument forud for behandling. ASI kan imidlertid i mange tilfælde udgøre en central kerne blandt de spørgsmål, der altid stilles til patienten forud for behandling og dermed bidrage til at sikre systematik i etablering af det efterfølgende beslutningsgrundlag i forhold til visitation og valg af behandling. ASI kan her suppleres med de yderligere spørgsmål, som behandlingsstedet måtte have behov for at få belyst.

Systematisk brug af interviewinstrumenter som ASI giver mulighed for at gentage de dele af interviewet, der omhandler den seneste måned, fx hver tredje måned gennem et behandlingsforløb. Ved at beregne evalueringsscorer kan man derved følge patientens udvikling og anvende dette, dels til direkte feedback til patienten, dels til forsknings og dokumentationsformål.

Denne MTV-rapport viser, at flere farmakologiske og psykosociale behandlingsindsatser har dokumenteret effekt på alkoholafhængighed. Rapporten beskriver effekten af behandlingsindsatser til personer med alkoholafhængighed samt organisatoriske, patientrelaterede og sundhedsøkonomiske aspekter ved behandlingen. Rapportens resultater kan danne basis for, at den eksisterende behandlingspraksis gennemgås og overvejes, ligesom rapporten indeholder evidensbaserede faglige input til tilrettelæggelse af et samlet tilbud til personer med alkoholafhængighed.

www.sst.dk

Sundhedsstyrelsen
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
Islands Brygge 67
2300 København S
Telefon 72 22 74 00
Telefax 72 22 74 11

cemtv@sst.dk