

# Metaanalyse af farmakologisk alkoholisbrugsbehandling med acamprosat, naltrexon og disulfiram

Igor Petrov<sup>1</sup>, Jesper Krogh<sup>2</sup> & Merete Nordentoft<sup>2</sup>

## RESUME

Der blev udført en metaanalyse baseret på 16 randomiserede kontrollerede forsøg med acamprosat, 18 af naltrexon og syv af disulfiram. Acamprosat og naltrexon var hhv. 52% (risikoratio (RR) = 1,52; 95% konfidens-interval (KI): 1,35-1,72) og 27% (RR = 1,27; 95% KI: 1,06-1,52) bedre end placebo til at understøtte kontinuerlig afholdenhed. Acamprosat øgede det samlede antal afholdenhedsdage med 14% (MD = 14,02; 95% KI: 9,57-18,47). Disulfiram var kun effektivt, når indtagelsen af det blev superviseret. I kraft af styrken af den videnskabelige evidens, bør acamprosat og naltrexon have en højere plads i alkoholisbrugsbehandlingen i forhold til den aktuelle kliniske praksis. I kraft af styrken af den videnskabelige evidens, bør acamprosat og naltrexon have en højere plads i alkoholisbrugsbehandlingen i forhold til den aktuelle kliniske praksis.

Alkoholisme er på det personlige og samfundsmæssige plan ofte forbundet med social deroute, psykiske lidelser, selvmord, kroniske somatiske følgesygdomme og kriminalitet. Man har i en rapport skønnet, at omkring 860.000 personer i Danmark drikker over Sundhedsstyrelsens tidligere anbefalede genstandsgrænser (højst 21 genstande pr. uge for mænd og højst 14 genstande pr. uge for kvinder), ca. 585.000 personer har et skadeligt alkoholforbrug, og omkring 140.000 personer er afhængige af alkohol.

Alkoholmisbrugsbehandling i Danmark foregår i forskelligt regi og under flere forskellige former og består af to faser: afrusning og behandling af abstinenssymptomer, herunder evt. delirium tremens, og alkoholafhængighedssyndromet.

To centrale komponenter i behandlingen af alkoholafhængighed er den psykosociale og den farmakologiske behandling. Strategier i den psykosociale behandling baseres på bl.a. motiverende samtaler, kognitiv adfærdsterapi, familieorienteret behandling og Minnesotabehandling.

Den farmakologiske komponent af behandlingen består i Danmark af tre stoffer: den syntetiske gamma-aminosyreanalog acamprosat, opioidantagonisten naltrexon og aldehyddehydrogenaseinhibitoren disulfiram. Behandlingen i Danmark domineres stærkt af

disulfiram, blandt andet fordi stoffet blev udviklet af danskeren *Erik Jakobsen* i 1948.

Der eksisterer flere analyser af effekten af hvert af stofferne for sig, men ingen analyser, der er gennemført samlet for alle tre stoffer og dermed målrettet mod danske forhold. Formålet med artiklen var at undersøge, hvad effekten var af acamprosat, naltrexon og disulfiram samt kombinationer af disse farmakologiske stoffer ved behandling af alkoholafhængighed.

## METODE

### Søgning

Der blev gennemført en søgning efter relevante randomiserede, kontrollerede forsøg, og nødvendige data til udførelse af statistiske analyser på udvalgte prædefinerede effektmål blev ekstraheret. Fire databaser har været brugt i søgningen: MEDLINE, EMBASE, PsycINFO og Cochrane Central Register of Controlled Trials. Følgende ord er brugt til søgningen: *acamprostate*, *naltrexone*, *disulfiram*, *antabuse*, *alcohol*, *alcoholism* og *drinking*. Søgningen foregik som fritekst i en *multi field*-søgning og blev suppleret med relevante studier, der blev fundet i andre systematiske oversigtsartikler. Der blev ikke gennemført en udvidet søgning i form af kontakt til eksperter eller søgning efter upublicerede studier.

### Inklusionskriterier

Studierne blev udvalgt efter følgende inklusionskriterier: 1) Det skulle være randomiserede, klinisk kon-

## OVERSIGTSARTIKEL

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet  
2) Forskningsenheden, Bispebjerg, Psykiatrisk Center København



## FAKTABOKS

Omkring 140.000 personer i Danmark er afhængige af alkohol.

Den farmakologiske behandling af alkoholafhængighed i Danmark domineres stærkt af disulfiram.

Evidens for effekt af behandling med acamprosat og naltrexon er baseret på langt større videnskabeligt belæg end den evidens, som foreligger for effekten af behandling med disulfiram.

Der er behov for flere randomiserede disulfiramstudier af høj kvalitet.

Gennemførelsen af randomiserede klinisk kontrollerede forsøg med disulfiram er forbundet med en række metodologiske vanskeligheder.

trollerede forsøg. 2) Man skulle have undersøgt oralt administreret acamprosats, naltrexons eller disulfiram's effekt på udvalgte effektmål i en gruppe og have sammenlignet resultaterne med resultaterne for en placebogruppe. Placebogruppen var ikke et absolut krav for studierne af disulfiram, da det er praktisk umuligt at blinde studierne deltagere for indtagelse af disulfiram pga. disulfiram-alkohol-reaktionen. Studier, hvor man direkte sammenlignede stofferne med hinanden, er også inkluderet i analysen. 3) Den farmakologiske behandling skulle gives som supplement til en psykosocial behandling og skulle være påbegyndt efter en periode med alkoholafgiftning. 4) Studierne deltagere skulle opfylde International Classification of Diseases- eller Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders-kriterier for alkoholafhængighed. 5) Studiets deltagere måtte ikke have nogen alvorlig komorbid psykiatrisk lidelse, der krævede farmakologisk behandling, eller have en anden stofafhængighedsdiagnose, bortset fra nikotinafhængighed.

#### Dataekstraktion

Behandlingseffekten blev vurderet ud fra to effektmål, der begge er direkte relaterede til afholdenhed fra alkohol: 1) Kontinuerlig afholdenhed er defineret

som komplet afholdenhed fra enhver alkoholindtagelse i hele studiets behandlingsperiode. Dette er et dikotomt effektmål, der angiver antallet af forsøgets deltagere, der har været afholdende fra dag et til forsøgets slut. 2) Antal afholdenhedsdage defineres som et samlet antal dage i behandlingsperioden med afholdenhed fra alkohol, hvor dagene ikke behøver at være sammenhængende. Komplementært til dette effektmål bruges effektmålet antal drikkedage, der er et samlet antal af behandlingsperiodens dage med enhver form for og mængde af alkoholindtagelse. Antal afholdenheds- og drikkedage er kontinuerlige effektmål, og angives i procent af forsøgets totale varighed.

Dataekstraktionen var foretaget af en forfatter og tvivlstilfælde blev afgjort i fælleskab.

#### Analyse

Data om de definerede effektmål blev analyseret vha. Review Manager 5, et softwareprogram fra Cochrane Collaboration. For de dikotome effektmål er der udregnet risikoratio (Mantel-Haenszel, *random effects*) samt *number needed to treat* (NNT). For de kontinuerlige effektmål er der beregnet mean difference (Inverse Variance, *random effects*). Ved analyserne blev *random effects* brugt frem for *fixed effects*, da vi for-

TABEL 1

Acamprosat vs. placebo: kontinuerlig afholdenhed. M-H-risiko-ratio, *random effect*.

Reference	Acamprosat, antal personer		Placebo, antal personer		Vægtning, %	M-H-risikoratio, <i>random effect</i> , 95% KI	
	udfald <sup>a</sup>	total	udfald <sup>a</sup>	total			
Baltieri et al, 2004 [15]	25	40	16	35	6,7	1,37 (0,89-2,11)	
Besson et al, 1998 [8]	14	55	8	55	2,3	1,75 (0,80-3,83)	
Chick et al, 2000 [9]	35	289	32	292	6,3	1,11 (0,70-1,73)	
Geerlings et al, 1997 [5]	32	128	18	134	4,8	1,86 (1,10-3,14)	
Gual & Leheret 2001 [11]	49	141	38	147	9,4	1,34 (0,94-1,92)	
Kiefer et al, 2003 [12]	10	40	3	40	1,0	3,33 (0,99-11,22)	
Lhuintre et al, 1985 [1]	20	42	12	43	4,1	1,71 (0,96-3,03)	
Morley et al, 2006 [18]	11	55	11	61	2,5	1,11 (0,52-2,35)	
Namkoong et al, 2003 [13]	27	72	22	70	6,2	1,19 (0,76-1,88)	
Niederhofer 2003 [14]	7	13	2	13	0,8	3,50 (0,89-13,78)	
Paille et al, 1995 [2]	67	361	16	177	5,0	2,05 (1,23-3,44)	
Pelc et al, 1997 [6]	60	126	16	62	6,1	1,85 (1,16-2,92)	
Poldrugo 1997 [7]	59	122	40	124	11,4	1,50 (1,10-2,05)	
Sass et al, 1996 [3]	61	136	34	136	9,8	1,79 (1,27-2,53)	
Tempesta et al, 2000 [10]	95	164	75	166	19,3	1,28 (1,04-1,59)	
Whitworth et al, 1996 [4]	41	224	16	224	4,5	2,56 (1,48-4,43)	
Total (95% KI)		2.008		1.779	100	1,52 (1,35-1,72)	
Totalt antal udfald	613		359				

Heterogenitet:  $\tau^2 = 0,01$ ;  $\chi^2 = 17,43$ ;  $df = 15$  ( $p = 0,29$ );  $I^2 = 14\%$ . Test for overordnet effekt:  $Z = 6,78$  ( $p < 0,00001$ ).

Df = frihedsgrader; KI = konfidensinterval; M-H = Mantel-Haenszel.

a) Antal personer, der har været abstinente/holdt sig væk fra alkohol/kontinuerligt afholdende i hele studiets varighed.

0,1 0,2 0,5 1 2 5 10  
Placebo Acamprosat



TABEL 2

Acamprosat vs. placebo: andel afholdenhedsdage (%). Mean difference, random effect.

Reference	Acamprosat		Placebo		Vægtning,%	Mean difference IV, random effect, 95% KI		
	middel-værdi,%	SD,%	total, antal patienter	middel-værdi,%			SD,%	total, antal patienter
Besson et al, 1998 [8]	40,0	41,0	55	21,0	30,0	55	8,0	19,00 (5,57-32,43)
Geerlings et al, 1997 [5]	34,0	39,0	128	24,0	32,0	134	13,9	10,00 (1,34-18,66)
Gual & Leheret 2001 [11]	51,7	41,7	141	41,1	41,7	147	12,3	10,60 (0,97-20,23)
Morley et al, 2006 [18]	78,9	30,0	55	67,5	37,4	61	9,1	11,40 (-0,89-23,69)
Niederhafer 2003 [14]	88,7	41,7	13	36,4	21,1	13	2,8	52,30 (26,90-77,70)
Poldrugo 1997 [7]	55,1	44,4	122	39,1	41,2	124	10,8	16,00 (5,29-26,71)
Sass et al, 1996 [3]	66,9	40,7	136	48,2	39,3	136	12,5	18,70 (9,19-28,21)
Tempesta et al, 2000 [10]	61,1	42,8	164	49,4	42,8	166	12,9	11,70 (2,46-20,94)
Whitworth et al, 1996 [4]	38,6	38,2	224	28,8	33,1	224	17,7	9,80 (3,18-16,42)
Total (95% KI)			1.038			1.060	100	14,02 (9,57-18,47)

Heterogenitet:  $\tau^2 = 17,72$ ;  $\chi^2 = 13,37$ ;  $df = 8$  ( $p = 0,10$ );  $I^2 = 40\%$ . Test for overordnet effekt:  $Z = 6,17$  ( $p < 0,00001$ ).

Df = frihedsgrader; KI = konfidensinterval; SD = standarddeviation.

-25 0 25 50  
Placebo Acamprosat

ventede effektforskelle pga. forskelle i studierne psykologiske interventioner og eventuelle forskelle i populationer. Heterogeniteten i data blev anset for at være tilstrækkeligt lavt ved en  $I^2$ -værdi under 50%. Begrebet heterogenitet er knyttet til analyse af et bestemt effektmål og angiver den indbyrdes variation mellem resultaterne af de undersøgelser, der indgår i analysen.

## RESULTATER

### Acamprosat

Søgningen efter de relevante randomiserede klinisk kontrollerede forsøg blev foretaget i september 2010 efter de principper, der er beskrevet i metodeafsnittet.

I alt 18 studier [1-18] med acamprosat opfyldte inklusionskriterierne. Af dem havde 16 kontinuerlig afholdenhed som effektmål (Tabel 1), hvor antallet af deltagere varierede fra 26 til 538, behandlingsperioden var fra otte uger til 12 måneder, og en typisk acamprosatdosis var på 1.332 mg/dag eller 1.998 mg/dag afhængigt af kropsvægten.

Af analysen fremgår det, at acamprosat var 52% mere effektiv end placebo til at understøtte afholdenhed fra alkohol i behandlingsperioden (risikoratio (RR) = 1,52; 95% konfidens-interval (KI): 1,35-1,72). NNT er beregnet til 9,66 (95% KI: 7,6-13,2); ti patienter skal behandles med acamprosat, før en patient udviser komplet afholdenhed fra alkohol i hele behandlingsperioden. Heterogenitetsniveauet af analysens data er lavt ( $I^2 = 14\%$ ), funnel plot er set og giver ikke anledning til mistanke om publikationsbias. En sensitivitetanalyse, som er baseret på en fixed ef-

fect-model, viser ligeledes en signifikant fordel ved at behandle med acamprosat.

I 15 acamprosatstudier undersøgte man for antal afholdenhedsdage. I seks af disse har man ikke publiceret tilstrækkelige data om effektmålet, og de blev derfor ikke inkluderet i analysen (Tabel 2).

Studierne population varierede fra 26 til 448, behandlingsperioden varierede fra 12 uger til 12 måneder, og den typiske acamprosatdosis var på 1.332 mg/dag eller 1.998 mg/dag afhængigt af kropsvægten.

Analysen viste, at acamprosat var 14% mere effektiv end placebo til at give et større antal samlede afholdenhedsdage (MD = 14,02; 95% KI: 9,57-18,47;  $I^2 = 40\%$ ).

### Naltrexon

Søgningen efter studier af naltrexon resulterede i 20 artikler [12, 16, 18-35], der opfyldte inklusionskriterierne. Data fra 12 studier har været tilgængelige til analysen af naltrexons effekt på understøttelse af kontinuerlig afholdenhed i behandlingsperioden (Tabel 3). Studierne population varierede fra 53 til 175, behandlingsperioden varierede fra 11 til 36 uger, og i alle studier gav man samme dosis naltrexon på 50 mg/dag.

Af analysen fremgår det, at naltrexon er 27% mere effektivt end placebo, når det gælder om at understøtte kontinuerlig afholdenhed i behandlingsperioden (RR = 1,27; 95% KI: 1,06-1,52). NNT er beregnet til 12,19 (95% KI: 7,6-30,8); 12 patienter skal behandles med naltrexon for at afholde en patient fra indtagelse af alkohol i behandlingsperioden. Hetero-

TABEL 3

Naltrexon vs. placebo: kontinuerlig afholdenhed. MH-risiko-ratio, *random effect*.

Reference	Naltrexon, antal personer		Placebo, antal personer		Vægtning,%	M-H-risikoratio, random effect, 95% KI
	udfald <sup>a</sup>	total	udfald <sup>a</sup>	total		
Ahmadi et al, 2004 [19]	25	58	15	58	9,2	1,67 (0,98-2,82)
Anton et al, 1999 [21]	32	68	21	63	12,4	1,41 (0,92-2,17)
Chick et al, 2000 [23]	15	90	15	85	6,5	0,94 (0,49-1,81)
Gastpar et al, 2002 [24]	43	84	42	87	19,4	1,06 (0,78-1,43)
Kiefer et al, 2003 [12]	14	40	3	40	2,3	4,67 (1,45-15,00)
Kranzler et al, 2000 [27]	18	61	22	63	9,5	0,85 (0,51-1,41)
Lee et al, 2001 [30]	16	35	7	18	6,0	1,18 (0,59-2,33)
Morley et al, 2006 [18]	9	53	11	61	4,5	0,94 (0,42-2,10)
Morris et al, 2001 [32]	11	55	6	56	3,5	1,87 (0,74-4,70)
O'Malley et al, 1992 [33]	20	52	10	52	6,4	2,00 (1,04-3,85)
Volpicelli et al, 1992 [34]	19	35	15	35	10,3	1,27 (0,78-2,06)
Volpicelli et al, 1997 [35]	21	48	17	49	9,9	1,26 (0,76-2,08)
Total (95% KI)		679		667	100	1,27 (1,06-1,52)
Totalt antal udfald	243		184			

Heterogenitet:  $\tau^2 = 0,02$ ;  $\chi^2 = 13,82$ ;  $df = 11$  ( $p = 0,24$ );  $I^2 = 20\%$ . Test for overordnet effekt:  $Z = 2,58$  ( $p = 0,01$ ).

Df = frihedsgrader; KI = konfidensinterval; M-H = Mantel-Haenszel.

a) Antal personer, der har været abstinent/holdt sig væk fra alkohol/kontinuerligt afholdende i hele studiets varighed.

genitetsniveauet af analysens data er lavt ( $I^2 = 20\%$ ), *funnel plot* er set og giver ikke anledning til mistanke om publikationsbias. En sensitivitetanalyse, som er baseret på en *fixed effect*-model, viser ligeledes, at der er en signifikant fordel ved at behandle med naltrexon.

I vurderingen af naltrexons effekt på den samlede antal drikkedage i behandlingsperioden indgik der 11 studier (Tabel 4). Studiernes population varierede fra 87 til 627 patienter, behandlingsperioden varierede fra 11 uger til seks måneder, og alle studier gav man samme naltrexondosis, 50 mg/dag.

Analysen viser, at naltrexon er marginalt bedre end placebo til at reducere antal drikkedage i behandlingsperioden (MD = -4,04; 95% KI: -5,95 til -2,13). Heterogenitetsniveauet af analysens data er lavt ( $I^2 = 0\%$ ).

### Disulfiram

Vi fandt syv studier, der opfyldte inklusionskriterierne, og hvor man analyserede brugen af disulfiram [8, 36-40]. Vi vurderede post hoc, at det ikke ville være særligt givende at udføre en statistisk analyse af disulfiram mod en kontrolgruppe, pga. de randomiserede studiers forskellige interventioner og metoder.

Det største og mest citerede af de fundne disulfiramstudier er Fuller et al's studie [37], hvori man undersøgte 605 patienter, der blev randomiseret til tre

grupper: 250 mg disulfiram, 1 mg disulfiram (placebogruppe) og en kontrolgruppe uden disulfiram. Der blev ikke fundet nogen signifikant forskel imellem grupperne, hvad angår kontinuerlig afholdenhed. Hos patienter, der blev behandlet med 250 mg disulfiram, og som gennemførte alle studiets interview, fandt man dog en reduktion i antallet af drikkedage. I et lignende studie med samme førsteforfatter [36] fandt man ingen signifikant forskel i disse to effektmål. Fælles for begge studier er, at disulfiramindtagelsen ikke var superviseret/observeret.

Gerrein et al [39] sammenlignede effekt af superviseret indtagelse af disulfiram mod usuperviseret. I studiet fandt man, at der var signifikant flere patienter, der udviste kontinuerlig afholdenhed i gruppen med superviseret indtagelse af disulfiram, end i gruppen med usuperviseret indtagelse af disulfiram og i den ubehandlede gruppe. Chick et al [40] har udført et andet studie med superviseret indtagelse af disulfiram, og her blev der påvist en signifikant fordel hos den disulfirambehandlede gruppe mht. det samlede antal afholdenhedsdage og den totale mængde af den indtagne alkoholmængde. Tilsvarende resultater blev fundet i et lille studium med kun 26 deltagere [38]. Besson et al [8] fandt i en lille studiepopulation større effekt af ikkeblindet superviseret disulfiramindtagelse end af placebo, hvad angik antallet af afholdenhedsdage.

I et dansk studie af disulfiram af *Ulrichsen et al* fra 2010, blev i alt 39 patienter randomiseret til hhv. en åben disulfiramgruppe og en placebogruppe. Indtagelsen af disulfiram var superviseret, og begge grupper fik samtidig kognitiv adfærdsterapi i 26 uger. Der blev ikke fundet nogen statistisk signifikans i afholdenhedsraterne eller i antallet af afholdenhedsdage grupperne imellem.

### Sammenligningsstudier

I et indisk studie af *De Sousa et al* fra 2005 sammenlignede man effekten af acamprosat og superviseret disulfiram igennem otte måneder. Et hundrede patienter indgik i undersøgelsen, og alle havde adgang til psykoterapi. Ved studiets afslutning udviste næsten dobbelt så mange disulfirambehandlede deltagere som acamprosatbehandlede deltagere kontinuerlig afholdenhed. Forskellen var statistisk signifikant. Samme forskergruppe har i 2004 i et lignende studie sammenlignet naltrexon med disulfiram og konkluderede, at disulfiram ligeledes var signifikant bedre til at understøtte kontinuerlig afholdenhed, end naltrexon var.

### Kombinationsstudier

Ved de tre ovenfor omtalte søgninger efter studier af acamprosat, naltrexon og disulfiram fandt vi to randomiserede studier, hvor man kombinerede acamprosat og naltrexon [12, 16], og et studie, hvor man kombinerede acamprosat og disulfiram [8].

*Kiefer et al* [12] randomiserede 160 patienter til fire lige store grupper, der fik hhv. acamprosat, naltrexon, acamprosat + naltrexon og placebo sammen med psykologisk terapi i 90 dage. Alle tre grupper med aktiv medicinering havde signifikant højere kontinuerlig afholdenhed end placebogruppen havde. Kombinationsbehandling med acamprosat og naltrexon var marginalt mere effektiv end acamprosat alene ( $p = 0,04$ ) til at understøtte afholdenhed, men ikke bedre end naltrexon som monoterapi.

I COMBINE-studiet [16] blev 1.226 patienter randomiseret til enten at få acamprosat, naltrexon, en kombination af disse eller placebo sammen med understøttende konsultationer alene eller sammen med adfærdsterapi i 16 uger. Kombinationen af acamprosat og naltrexon var ikke signifikant bedre til at øge antallet af afholdenhedsdage.

I *Besson et al* [8] blev 110 patienter randomiseret til behandling med acamprosat eller placebo sammen med korte psykologiske interventioner. Alle patienter blev opfordret til samtidig behandling med superviseret disulfiram. Patienter, som både fik acamprosat og disulfiram, havde signifikant flere afholdenhedsdage end patienter, der fik acamprosat eller disulfiram som monoterapi.

### DISKUSSION OG KLINISKE IMPLIKATIONER

Studiets styrke består først og fremmest i den systematiske udvælgelse af de inkluderede forsøg og i den



TABEL 4

Naltrexon vs. placebo: andel drikkedage (%). Mean difference, random effect.

Reference	Naltrexon		Placebo		total, antal patienter	total, antal patienter	Vægtning, %	Mean difference IV, random effect (95% KI)	
	middel-værdi, %	SD, %	middel-værdi, %	SD, %					
<i>Anton et al</i> , 1999 [21]	10,0	18,9	18,0	22,9	68	63	7,0	-8,00 (-15,22- -0,78)	
<i>Anton et al</i> , 2005 [20]	16,2	23,2	22,9	28,9	80	80	5,6	-6,70 (-14,82-1,42)	
<i>Ballidin et al</i> , 2003 [22]	38,6	25,7	48,5	34,8	56	62	3,0	-9,90 (-20,87-1,07)	
<i>Guardia et al</i> , 2002 [25]	34,7	22,6	37,0	26,9	101	101	7,8	-2,30 (-9,15-4,55)	
<i>Killeen et al</i> , 2004 [26]	8,0	20,0	10,0	20,0	51	36	5,0	-2,00 (-10,53-6,53)	
<i>Kranzler et al</i> , 2000 [27]	21,2	28,9	15,7	21,3	60	63	4,5	5,50 (-3,51-14,51)	
<i>Krystal et al</i> , 2001 [28]	11,3	21,0	14,0	23,0	418	209	26,6	-2,70 (-6,41-1,01)	
<i>Latt et al</i> , 2002 [29]	31,4	64,1	32,3	71,4	56	51	0,5	-0,90 (-26,70-24,90)	
<i>Morley et al</i> , 2006 [18]	31,2	34,8	32,5	37,4	53	61	2,1	-1,30 (-14,56-11,96)	
<i>O'Malley et al</i> , 1992 [33]	4,2	9,6	9,9	9,3	46	51	25,8	-5,70 (-9,47- -1,93)	
<i>Volpicelli et al</i> , 1997 [35]	6,2	11,0	10,8	16,2	48	49	12,1	-4,60 (-10,10-0,90)	
Total (95% KI)					1037	826	100	-4,04 (-5,95- -2,13)	

Heterogenitet:  $\tau^2 = 0,00$ ;  $\chi^2 = 8,95$ ;  $df = 10$  ( $p = 0,54$ );  $I^2 = 0\%$ .

Test for overordnet effekt:  $Z = 4,14$  ( $p < 0,0001$ )

Df = frihedsgrader; KI = konfidensinterval; SD = standarddeviation.

statistiske analyse. Randomiserede, kontrollerede forsøg er det studiedesign, der betragtes som det bedste, når det gælder vurdering af evidens for effekt af en intervention. For så vidt muligt at undgå database-bias blev søgningen foretaget i flere store databaser og suppleret med studier fundet i metaanalyser og oversigtsartikler. De effektmål, der er undersøgt i dette studie, er direkte relaterede til afholdenhed fra alkohol, hvilket bør være det endelige mål for alkoholmisbrugsbehandlingen.

En af studiets svagheder består i, at kun publicerede studier er kommet i betragtning, og kun publicerede data er indgået i analysen. Det kunne tænkes, at forskellen i effekter mellem interventions- og kontrolgrupperne ville være mindre, hvis upublicerede studier og data var medtaget i analysen. En anden svaghed består i, at kun studier med deltagere uden en alvorlig psykiatrisk komorbiditet eller et konkurrerende stofmisbrug er inkluderet. Dette afspejler ikke det virkelige billede af det store spektrum af de alkoholafhængige. De psykosociale interventioner, der er anvendt i studierne, er af forskellig karakter, og der er ikke undersøgt for modificerende effekt af de enkelte typer. Endelig besvarer studiet ikke spørgsmålet om, hvilke patienttyper der ville have gavn af de enkelte farmakologiske behandlinger.

I de fleste af de studier, der indgår i metaanalyserne, oplyses det ikke, eller det er uklart, om sekvensgenerering af randomiseringssekvensen er adækvat, om allokeringen er adækvat skjult, eller om *outcome assessment* er tilstrækkeligt godt blindet. I de fleste af studierne er analyserne baseret på *intention to treat*-populationen. Kun i tre studier oplyses og opfyldes alle disse fire kvalitetskriterier: I et af dem undersøges acamprosat [18], i et andet undersøges naltrexon [22], og i et tredje undersøges begge [12]. Et vigtigt forbehold ved artiklens konklusion er, at den ikke dækker patienter med behandlingskrævende psykiatrisk komorbiditet. Alle resultater er desuden baseret på farmakologisk behandling, der er givet i kombination med psykosocial intervention.

Evidens for effekt af acamprosat og naltrexon er baseret på langt større videnskabeligt belæg end den evidens, som foreligger for effekten af disulfiram. Derfor bør acamprosat og naltrexon have en større plads i alkoholmisbrugsbehandlingen, end det er tilfældet i den nuværende danske praksis på området. I 2010 blev der i Danmark solgt 4.657.000 definerede daglige doser (DDD) disulfiram, 166.000 DDD acamprosat og kun 16.000 DDD naltrexon.

Diskrepansen mellem evidens og praksis kan muligvis forklares via to faktorer: behandlernes manglende kendskab til litteraturen om acamprosats og naltrexons effekt og de store prisforskelle på de

tre præparater (DDD i 2011 var for acamprosat 13,64 kr., for naltrexon 26,82 kr. og for disulfiram 2,32 kr.).

Disulfiram har dog stadig plads i alkoholmisbrugsbehandlingen, når det gives superviseret. Eventuelt kan superviseret disulfiram gives som til-læg til acamprosatbehandling. Der er behov for flere randomiserede disulfiramstudier af høj kvalitet. Det er en særlig vanskelighed ved placebokontrollerede studier af disulfiram, at den virkningsmekanisme, man ønsker at undersøge, er afskrækkelseeffekten, og i et blindet forsøg kan denne effekt gøre sig gældende både i disulfiramgruppen og i placebogruppen.

**KORRESPONDANCE:** Igor Petrov, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Blegdamsvej 3, 2200 København N. E-mail: mail@petrov.dk

**ANTAGET:** 23. august 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 17. oktober 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til korrespondanceforfatteren.

#### LITTERATUR

- Lhuinre JP, Daoust M, Moore ND et al. Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics. *Lancet* 1985;1:1014-6.
- Paille FM, Gueffi JD, Perkins AC et al. Double-blind randomized multicentre trial of acamprosat in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol Alcohol* 1995;30:239-47.
- Sass H, Soyka M, Mann K et al. Relapse prevention by acamprosat. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:673-80.
- Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM et al. Comparison of acamprosat and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet* 1996;347:1438-42.
- Geerlings PJ, Ansoms C, van den Brink W. Acamprosat and prevention of relapse in alcoholics. *Eur Addict Res* 1997;3:129-37.
- Pelc I, Verbanck P, Le Bon O et al. Efficacy and safety of acamprosat in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. *Br J Psychiatry* 1997;171:73-7.
- Poldrugo F. Acamprosat treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. *Addiction* 1997;92:1537-46.
- Besson J, Aeby F, Kasas A et al. Combined efficacy of acamprosat and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:573-9.
- Chick J, Howlett H, Morgan MY et al. United Kingdom Multicentre Acamprosat Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosat versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol* 2000;35:176-87.
- Tempesta E, Janiri L, Bignamini A et al. Acamprosat and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2000;35:202-9.
- Gual A, Leher P. Acamprosat during and after acute alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol Alcohol* 2001;36:413-8.
- Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosat in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:92-9.
- Namkoong K, Lee BO, Lee PG et al. Acamprosat in Korean alcohol-dependent patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2003;38:135-41.
- Niederhofer H, Staffen W. Acamprosat and its efficacy in treating alcohol dependent adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2003;12:144-8.
- Baltieri DA, de Andrade AG. Acamprosat in alcohol dependence: a randomized controlled efficacy study in a standard clinical setting. *J Stud Alcohol* 2004;65:136-9.
- Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003-17.
- Mason BJ, Goodman AM, Chabac S et al. Effect of oral acamprosat on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *J Psychiatr Res* 2006;40:383-93.
- Morley KC, Teesson M, Reid SC et al. Naltrexone versus acamprosat in the treatment of alcohol dependence: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 2006;101:1451-62.

19. Ahmadi J, Babaebeigi M, Maany I et al. Naltrexone for alcohol-dependent patients. *Ir J Med Sci* 2004;173:34-7.
20. Anton RF, Moak DH, Latham P et al. Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:349-57.
21. Anton RF, Moak DH, Waid LR et al. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999;156:1758-64.
22. Balldin J, Berglund M, Borg S 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;27:1142-9.
23. Chick J, Anton R, Checinski K et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol* 2000;35:587-93.
24. Gastpar M, Bonnet U, Boning J et al. Lack of efficacy of naltrexone in the prevention of alcohol relapse: results from a German multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:592-8.
25. Guardia J, Caso C, Arias F et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1381-7.
26. Killeen TK, Brady KT, Gold PB et al. Effectiveness of naltrexone in a community treatment program. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1710-7.
27. Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Van Kirk J. Naltrexone vs. nefazodone for treatment of alcohol dependence. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:493-503.
28. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2001;345:1734-9.
29. Latt NC, Jurd S, Houseman J et al. Naltrexone in alcohol dependence: a randomized controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *Med J Aust* 2002;176:530-4.
30. Lee A, Tan S, Lim D et al. Naltrexone in the treatment of male alcoholics – an effectiveness study in Singapore. *Drug Alcohol Rev* 2001;20:193-9.
31. Monti PM, Rohsenow DJ, Swift RM et al. Naltrexone and cue exposure with coping and communication skills training for alcoholics: treatment process and 1-year outcomes. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1634-47.
32. Morris PL, Hopwood M, Whelan G et al. Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Addiction* 2001;96:1565-73.
33. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G et al. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:881-7.
34. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:876-80.
35. Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS et al. Naltrexone and alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:737-42.
36. Fuller RK, Roth HP. Disulfiram for the treatment of alcoholism. *Ann Intern Med* 1979;90:901-4.
37. Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR et al. Disulfiram treatment of alcoholism. *JAMA* 1986;256:1449-55.
38. Niederhofer H, Staffen W. Comparison of disulfiram and placebo in treatment of alcohol dependence of adolescents. *Drug Alcohol Rev* 2003;22:295-7.
39. Gerrein JR, Rosenberg CM, Manohar V. Disulfiram maintenance in outpatient treatment of alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:798-802.
40. Chick J, Gough K, Falkowski W et al. Disulfiram treatment of alcoholism. *Br J Psychiatry* 1992;161:84-9.

## AKADEMISKE AFHANDLINGER



Thais A.L. Pedersen:

### Late morbidity after repair of aortic coarctation

Ph.d.-afhandling

**E-MAIL:** thais.a.pedersen@ki.au.dk

**UDGÅR FRA:** Thoraxkirurgisk Afdeling og Kardiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby.

**FORSVARET FINDER STED:** den 2. december 2011, kl. 14.00, indgang 6, Auditorium A, Aarhus Universitetshospital, Skejby.

**BEDØMMERE:** Andrew N. Redington, Toronto, Canada, og J. William Gaynor, USA.

**VEJLEDERE:** Vibeke E. Hjortdal, Kristian Emmertsen og Erling Bjerregaard Pedersen.



Jeanette Frost Ebstrup:

### The influence of mental fitness on cardiovascular biomarkers

Ph.d.-afhandling

**E-MAIL:** jeaabs01@regionh.dk

**UDGÅR FRA:** Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Glostrup Hospital.

**FORSVARET FINDER STED:** den 9. december 2011, kl. 14.00, »Festsalen«, Glostrup Hospital Nord, Nordre Ringvej, Glostrup.

**BEDØMMERE:** Naja Hulvej Rod, Bjørn E. Holstein og Inger Njølstad, Norge.

**VEJLEDERE:** Torben Jørgensen, Lene Falgaard Epløv og Charlotta Pisinger.



Adam Vilmar:

### Tumourbiologic predictive markers in 443 patients with advanced non-small cell lung cancer receiving chemotherapy in a randomized trial

Ph.d.-afhandling

**E-MAIL:** adamvilmar@hotmail.com

**UDGÅR FRA:** Onkologisk Klinik, Rigshospitalet, og Københavns Universitet.

**FORSVARET FINDER STED:** den 9. december, 2011, klokken 14.00, Auditorium B, Tejlumbygningen, Rigshospitalet.

**BEDØMMERE:** Ben Vainer, Peter Meldgård og Odd Terje Brustugun, Oslo.

**VEJLEDERE:** Jens Benn Sørensen, Eric Santoni-Rugiu og Claus Bøgelund Andersen.