

Benzodiazepiner er fortsat førstevalg til behandling af alkoholabstinenssymptomer

Gro Asgaard¹, Anton Pottegård² & Anders Fink-Jensen³



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

- 1) Hepatologisk Klinik, Rigshospitalet
- 2) Afdeling for Klinisk Farmakologi og Farmaci, Institut for Sundheds-tjenesteforskning, Syddansk Universitet
- 3) Psykiatrisk Center København, Region Hovedstadens Psykiatri

Ugeskr Læger
2017;179:V07160465

Ca. 140.000 danskere er alkoholafhængige, og alkoholafhængighed er en sygdom, der er forbundet med stor sygelighed og i gennemsnit 25 tabte leveår [1, 2]. Alkoholafhængighed er i Danmark en underbehandlet lidelse; kun ca. 25% får specifik behandling herfor [3]. Alkoholabstinenssymptomer er et af de kendetegn, der kan ses ved alkoholafhængighed. Ifølge ICD-10-diagnosesystemet er en person alkoholafhængig, når mindst tre af følgende seks symptomer har været til stede samtidigt inden for det seneste år: alkoholtrang, kontroltab ved alkoholindtagelse, alkoholtolerans, fortsat indtag trods kendt skadevirkning, alkohol som en dominerende rolle i personens liv og alkoholabstinenssymptomer [4]. Hvert år behandles ca. 2.500 patienter for alkoholabstinenssymptomer under indlæggelse i Danmark. Hertil kommer patienter, der bliver behandlet i almen praksis og på specialiserede alkoholbehandlingsinstitutioner. Benzodiazepiner har i mere end 20 år været anbefalet internationalt som førstevalg til behandling af alkoholabstinenssymptomer [1, 5, 6]. I modstrid med dette er behandling med barbiturater dog fortsat udbredt i Danmark, og i flere regioner anbefales de som førstevalg i psykiatrien [7-9]. I denne artikel gennemgås de kliniske forhold ved alkoholabstinenssymptomer, den videnskabelige evidens for medicinsk behandling heraf samt et forslag til behandlingsstrategi ved ambulant behandling og behandling under indlæggelse.

KLINIK

Alkoholabstinenssymptomer kan diagnosticeres klinisk ved mindst tre af følgende symptomer: agitation, sveden, takykardi/hypertension, tremor, kvalme/opkastning, kramper, søvnløshed, hovedpine og forbigående syns-, berørings- eller hørehallucinationer (ICD-10) [4]. Herudover ses (sub)febrilia hyppigt. Symptomerne starter 6-72 timer efter alkoholophør/-reduktion og varer typisk nogle døgn, sjældent længere end en uge [10]. For en nærmere beskrivelse af udviklingen af alkoholabstinenssymptomer over tid henvises til *Kattimani et al* [11]. De vigtigste differentialdiagnoser til alkoholabstinenssymptomer er hypoglykæmi, pneumoni, sepsis, hovedtraume med eventuel hjerneblødning, hepatisk encefalopati, infektioner i centralnervesystemet og øvrige neurologiske sygdomme.

Alkoholabstinenssymptomer kan ubehandlet ud-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Der er god videnskabelig evidens for brug af benzodiazepiner til forebyggelse af alkoholabstinenskrampe og bedst evidens for chlordiazepoxid.
- ▶ Der foreligger kun få blinde randomiserede studier af anvendelse af barbiturater ved alkoholabstinenssymptomer. Resultaterne tyder ikke på, at barbiturater er bedre end benzodiazepiner til behandling af alkoholabstinenssymptomer.
- ▶ I et nyt dansk observationelt studie fandt man, at chlordiazepoxidbehandling ikke var forbundet med større risiko for benzodiazepinforbrug eller alkoholrecidiv i året efter indlæggelsen med alkoholabstinenssymptomer end i forhold til phenobarbitalbehandling.
- ▶ Langtidsvirkende benzodiazepiner bør være førstevalg til behandling af alkoholabstinenser.

vikle sig til livstruende delirium og kramper. Det hender, at et stort alkoholindtag ikke erkendes ved indlæggelse for ikkealkoholrelaterede årsager, og patienten overraskende får abstinenssymptomer på andet indlæggelsesdøgn.

Hos en lille andel (< 5%) af patienterne med alkoholabstinenssymptomer udvikles den alvorlige abstinensstilstand delirium tremens 2-3 døgn efter alkoholophør [1, 10]. Delirium tremens er karakteriseret ved fluktuerende bevidsthedsniveau samt svær konfusion eventuelt med påvirket sprog, hukommelse, perception og/eller synshallucinationer [1, 10].

Hos patienter med alkoholabstinenssymptomer skal man være særligt opmærksom på følgende andre tilstande, der ligeledes kan ses efter et stort, langvarigt, alkoholindtag: Wernickes encefalopati (forårsaget af thiaminmangel), svær hypoglykæmi, dehydrering, elektrolytderangering, underernæring, alkoholisk leversygdom og pankreatitis samt psykisk sygdom [1, 12].

EVIDENS FOR MEDICINSK BEHANDLING AF ALKOHOLABSTINENS SYMPTOMER

Igennem flere årtier har langtidsvirkende benzodiazepiner internationalt været, og er fortsat, anbefalet som førstevalg til behandling af alkoholabstinenssymptomer [1, 5, 6].

Anbefalingen kom, efter at *Kaim et al* i et dobbelt-blindet, randomiseret studie med 537 patienter med alkoholabstinenssymptomer i 1969 påviste, at det langtidsvirkende benzodiazepin chlordiazepoxid var mere effektivt end henholdsvis chlorpromazin, hydroxyzin, thiamin og placebo til forebyggelse af kramper og delirium tremens [13]. Man har siden i flere review konkluderet, at der var bedst evidens for anvendelse af benzodiazepiner [5, 6, 14, 15]. Dette var også konklusionen i et Cochrane-overview fra 2011, der var baseret på fem Cochranereview [14]. Blandt benzodiazepinerne indbyrdes så chlordiazepoxid ud til at være mest effektivt [14]. Herudover var der ikke signifikant forskel på benzodiazepiner og antiepileptika (f.eks. carbamazepin) med hensyn til at forebygge kramper [14]. Evidensen for benzodiazepiner er dog samlet set markant stærkere end evidensen for antiepileptika [14].

Man har kun i få randomiserede studier undersøgt effekten af barbiturater på alkoholabstinenssymptomer [16-18]. I et nyligt publiceret systematisk review konkluderede man, at barbiturater ikke burde anvendes som primærbehandling, men at de kunne have en plads ved benzodiazepinrefraktære abstinenssymptomer eller som tillæg til benzodiazepinbehandling ved svære abstinenssymptomer [16]. Denne konklusion var dog udelukkende baseret på tre mindre, randomiserede studier. I modsætning til benzodiazepiner findes der ingen antidot til barbiturater, og da det terapeutiske interval er lille, er der en risiko for forgiftning [15].

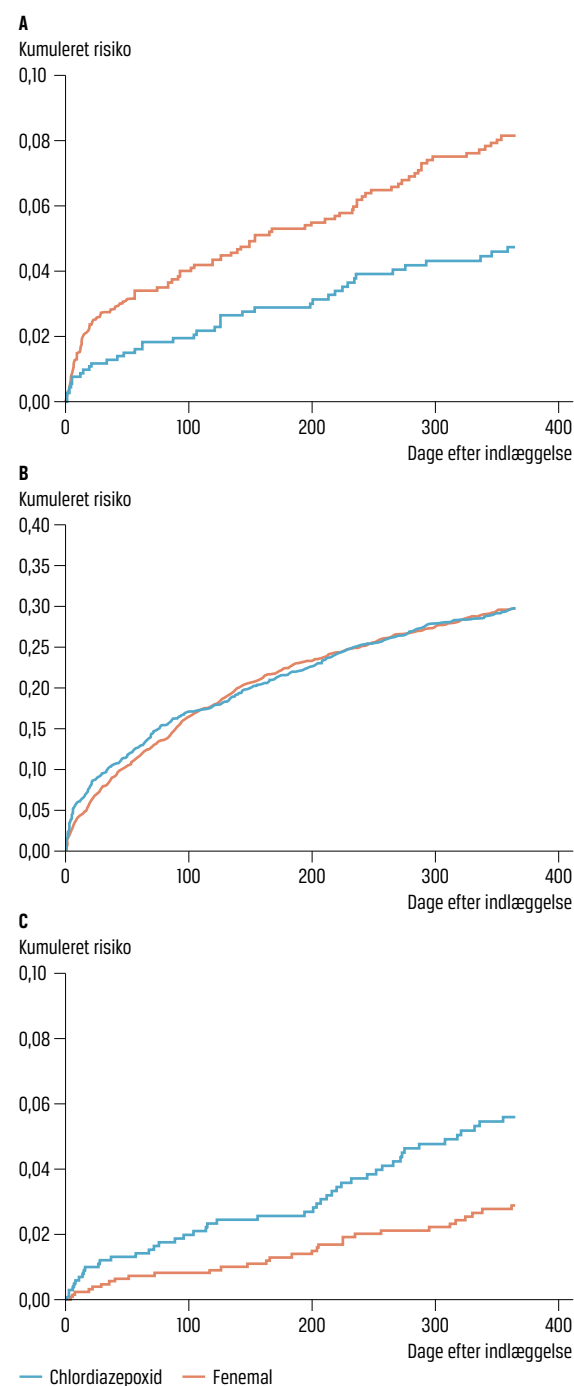
STUDIE AF PATIENTER BEHANDLET FOR ALKOHOLABSTINENS SYMPTOMER I DANMARK

Vi har for nylig offentliggjort et observationelt, registerbaseret studie med danske patienter, der var indlagt med alkoholabstinenssymptomer ($n = 2.428$) [7]. Vi undersøgte, om abstinensbehandling med chlordiazepoxid (et langtidsvirkende benzodiazepin) i forhold til fenemal (et barbiturat) under indlæggelse øgede risikoen for benzodiazepinforbrug efter udskrivelsen (bestemt ved receptindløsning), alkoholrecidiv (bestemt ved alkoholrelateret hospitalskontakt) og død i året efter udskrivelsen. Vi fandt, at chlordiazepoxidbehandling ikke var forbundet med større risiko end fenemalbehandling for benzodiazepinforbrug eller alkoholrecidiv efter indlæggelsen for alkoholabstinenssymptomer (**Figur 1**). Chlordiazepoxidbehandling var i dette observationelle studie forbundet med en større mortalitet i året efter indlæggelsen end fenemalbehandling. Dette skyldtes dog med stor sandsynlighed en større somatisk sygelighed blandt de chlordiazepoxid- end de fenemalbehandlede patienter.

BEHANDLINGSSTRATEGI

Formålet med behandling af alkoholabstinenssymptomer er at minimere dem og undgå udvikling af kramper

FIGUR 1



Den kumulerede risiko hos danske patienter ($n = 2.428$), der blev behandlet med henholdsvis chlordiazepoxid (benzodiazepin) og fenemal (barbiturat) for alkoholabstinenssymptomer under indlæggelse i perioden 1998-2013 for benzodiazepinforbrug (A), alkoholrecidiv (B) og dødelighed (C) i året efter indlæggelsen.

og delirium tremens. Behandlingen skal desuden gøre alkoholophør tåleligt for patienten og motivere til afholdenhed [1]. Patienter, som udviser abstinenssymptomer og har en alkoholpromille over nul, skal også behandles. Til vurdering af abstinenssymptomernes sværhedsgrad kan benyttes et af de tilgængelige skemaer, f.eks. Region Hovedstadens behandlingsvejledning for alkoholabstinenssymptomer [19] og Clinical

 **TABEL 1**

Primære elementer i behandling af alkoholabstinenser.

Tablet chlordiazepoxid
Fast dosering: ambulant behandling
Symptomstyret: overvåget behandling
Somatisk og neurologisk undersøgelse med fokus på hypoglykæmi, muligt hovedtraume, Wernickes encefalopati, infektion, elektrolytderangement, underernæring, alkoholisk leversygdom og pankreatitis
Tablet/injektion thiamin
Rehydrering
Tablet multivitamin
Opfølgning af alkoholproblemet hos egen læge eller på specialiseret alkoholbehandlingsinstitution

Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised (CIWA-Ar) [20].

Meget milde alkoholabstinenssymptomer (CIWA-Ar < 10), hvor patienten er alment upåvirket, behøver ikke farmakologisk behandling [1]. Milde til moderate abstinenssymptomer (CIWA-Ar 10-19) kan ofte behandles i almen praksis [12]. Patienter med svære alkoholabstinenssymptomer (CIWA-Ar > 20) behandles hyppigt i en af de kommunale specialiserede alkoholbehandlingsinstitutioner, hvor man også varetager den opfølgende behandling af alkoholafhængighed [11]. Hvis ordination af medicinsk abstinensbehandling undtagelsesvist sker telefonisk, skal lægen nøje overveje, om det er forsvarligt, at abstinensbehandlingen sker på det pågældende sted, og tilse patienten senest den følgende dag [21].

I følgende tilfælde bør behandling af abstinenssymptomer ske under indlæggelse: tidligere abstinenskramper eller delirium tremens, svær somatisk sygdom (f.eks. fremskreden hjerte- eller leversygdom), manglende socialt netværk, suicidalrisiko, alkoholpromille > 3, alder < 18 år, alvorlig psykiatrisk sygdom, igangværende misbrug af medicin eller euforiserende stoffer og tidligere fejlslagne ambulante afrusningsforsøg [1, 12].

I tillæg til behandlingen af abstinenssymptomer skal patienten have thiamin (dosis afhænger af symptomer på Wernickes encefalopati) og rehydreres [1]. Patienter, der er så syge, at afrusning skal foregå under indlæggelse, skal have thiamin parenteralt, da optagelse i tarmen i disse tilfælde kan være svært kompromitteret [1]. Da thiamin indgår i den aerobe omdannelse af glukose, skal stoffet altid gives inden behandling af hypoglykæmi. Ved thiaminmangel kan tilskud af glukose medføre acidose og cellenekrose i hjernen og øge risikoen for Wernickes encefalopati [22]. Jævnlig blod-suktermålinger er meget vigtige, da patienterne kan få livstruende hypoglykæmi. Herudover laves der en blodprøvescreening med måling af koncentrationen af elektrolytter, leukocytter og C-reaktivt protein samt lever-

tal. CT af cerebrum udføres på lav indikation. Øvrige relevante undersøgelser er urinsticks, ekg og røntgenfotografering. Patienten skal desuden have foretaget en ernæringsstatus, gives en multivitamin-tablet samt have foretaget en grundig medicinsk og neurologisk undersøgelse for tegn på somatisk komorbiditet [12].

Som medicinsk førstevalgsbehandling af alkoholabstinenssymptomer anbefales et langtidsvirkende benzodiazepin som f.eks. chlordiazepoxid (**Tabel 1**). Til ældre eller personer med svær leversygdom bør et korttidsvirkende benzodiazepin som f.eks. oxazepam eller lorazepam benyttes for at undgå akkumulering [1, 15]. Der startes med 50-200 mg chlordiazepoxid (200 mg ved svære symptomer, eller hvis patienten havde behov for store doser i tidligere behandlingsforløb). Ved ambulant behandling trappes der gradvist ned over 6-9 dage. Er behandlingen overvåget, revurderes patienten hver time, og der gives op til 100 mg chlordiazepoxid ad gangen. For detaljerede doseringsforslag se www.promedicin.dk eller vejledningen udgivet af Dansk Selskab for Almen Medicin [12, 23]. Carbamazepin kan anvendes som supplerende behandling, hvis patienten tidligere har haft svære abstinenssymptomer [23]. Behandling af abstinenssymptomer under indlæggelse bør foregå symptomstyret med et af de ovennævnte skemaer frem for i fast dosering, da dette medfører et mindre medicinforbrug med samme effekt på abstinenserne [1].

Om utilstrækkelig medicinsk behandling af alkoholabstinenssymptomer hos en patient medfører en forværring af symptomerne over tid (*kindling*) er uafklaret [1]. Overbehandling medfører omvendt uønsket sedering.

Abstinenskramper afbrydes med et korttidsvirkende benzodiazepin. Har patienten haft selvlimiterende abstinenskramper, indledes behandlingen ligeledes med et korttidsvirkende benzodiazepin for at mindske risikoen for flere kramper [1]. Ved fortsatte kramper, skal patienten overflyttes til en intensivafdeling med henblik på kunstig koma-behandling, f.eks. med barbiturater eller propofol. Fenytoin bør ikke anvendes, da det ikke er påvist at have effekt på abstinenskramper [1, 24].

Ved delirium tremens er førstevalgsbehandlingen også et benzodiazepin, f.eks. diazepam eller lorazepam [1, 12, 23]. Er dette ikke tilstrækkeligt, kan barbiturater (phenobarbital), valproat eller haloperidol anvendes [1, 15]. Behandling med barbiturater er altid en specialisstopgave [23].

OPFØLGNING

Det skal understreges, at behandling af abstinenssymptomer isoleret set er symptombehandling. Mange patienter med abstinenssymptomer vil opfylde kriterierne for alkoholafhængighed, og man bør gribe chancen for,

at patienten kan komme i regelret alkoholbehandling [4]. Derfor skal patienten følges op hos egen læge (mild afhængighed) eller en specialiseret alkoholbehandlingsinstitution (langvarig eller svær afhængighed) [12]. Om en patient har mild eller svær afhængighed kan f.eks. vurderes på antallet og sværhedsgraden af symptomerne på alkoholafhængighed [25]. F.eks. er delirium tremens eller abstinenssymptomer uanset alkoholpromille lig med svær alkoholafhængighed.

KONKLUSION

Både benzodiazepiner og barbiturater anvendes i Danmark til behandling af abstinenssymptomer. Der er god evidens for effekten af benzodiazepiner til forebyggelse af alkoholabstinenskrampe, og behandlingen er sikker. Til gengæld tyder den sparsomme evidens, der foreligger for barbiturater til behandling af abstinenssymptomer, ikke på, at disse er bedre end benzodiazepiner ej heller ved delirium tremens. Herudover er der en potentiel risiko for forgiftning ved brug af barbiturater. Det er vores overbevisning, at barbiturater derfor kun skal anvendes i ganske særlige situationer, som f.eks. ved allergi over for benzodiazepiner eller ved svære behandlingsresistente alkoholabstinenssymptomer, og kun på afdelinger, hvor man har erfaring med brug af barbiturater. Langtidsvirkende benzodiazepiner bør være det altdominerende førstevalg ved behandling af abstinenssymptomer både ambulante og under indlæggelse.

SUMMARY

Gro Askgaard, Anton Pottegård & Anders Fink-Jensen:

Benzodiazepines should still be first-line treatment for alcohol withdrawal

Ugeskr Læger 2017;179:V07160465

In this review, we summarize the evidence for benzodiazepines and barbiturates as alcohol withdrawal treatment and outline a treatment guideline. A number of randomized controlled trials (RCTs) indicate that benzodiazepine treatment decreases alcohol withdrawal seizures and is safe. For barbiturates, only a few RCTs have been undertaken, and barbiturates were not found to be superior to benzodiazepines. Consequently, we suggest that benzodiazepines should still be first-line treatment for alcohol withdrawal.

KORRESPONDANCE: Gro Askgaard. E-mail: gask@dadlnet.dk

ANTAGET: 29. november 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 16. januar 2017

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

TAKSIGELSER: Morten Olesen, Afdeling for Klinisk Farmakologi og Farmaci, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, takkes for figuren. Maja Hellfritsch Poulsen og Mette Reilev, Afdeling for Klinisk Farmakologi og Farmaci, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, takkes for kritisk gennemlæsning af manuskriptet.

LITTERATUR

1. Alcohol-use disorders: diagnosis and clinical management of alcohol-related physical complications. National Institute for Health and Care Excellence, 2010.
2. Westman J, Wahlbeck K, Laursen TM et al. Mortality and life expectancy of people with alcohol use disorder in Denmark, Finland and Sweden. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131:297-30.
3. Alkoholstatistik 2015. Statens Serum Institut. <https://www.sst.dk/da/nyheder/2015//media/> (8.dec 2016).
4. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders 1993:1-267. www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf (8. dec 2016).
5. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. *JAMA* 1997;278:144-51.
6. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL et al. Management of alcohol withdrawal delirium. *Arch Intern Med* 2004;164:1405-13.
7. Askgaard G, Hallas J, Fink-Jensen A et al. Phenobarbital compared to benzodiazepines in alcohol withdrawal treatment: a register-based cohort study of subsequent benzodiazepine use, alcohol recidivism and mortality. *Drug Alcohol Depend* 2016;161:258-64.
8. Region Nord. Alkoholabstinenser og delir fremkaldt af alkohol. <https://pri.n.dk/Sider/17500.aspx> (8. nov 2016).
9. Region Syddanmark. Alkohol. Klinisk retningslinje for diagnose, visitering og akut behandling af alkoholmisbrug. <http://ekstern.infonet.regionyddanmark.dk/Files/d> (8. nov 2016).
10. Schmidt KJ, Doshi MR, Holzhausen JM et al. A review of the treatment of severe alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother* 2016;50:389-401.
11. Kattimani S, Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: a systematic review. *Ind Psychiatry J* 2013;22:100-8.
12. Spørg til alkoholvaner. Dansk Selskab for Almen Medicin, 2010.
13. Kaim S. Treatment of delirium tremens. *Q J Stud Alcohol* 1972;33:1065-72.
14. Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD008537.
15. Perry EC. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs* 2014;28:401-10.
16. Mo Y, Thomas MC, Karras Jr. GE. Barbiturates for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a systematic review of clinical trials. *J Crit Care* 2015;32:101-7.
17. Hendey GW, Dery R, Barnes RL et al. A prospective, randomized, trial of phenobarbital versus benzodiazepines for acute alcohol withdrawal. *Am J Emerg Med* 2011;29:382-5.
18. Rosenson J, Clements C, Simon B et al. Phenobarbital for acute alcohol withdrawal: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *J Emerg Med* 2013;44:592-8.
19. Region Hovedstaden. Alkoholabstinensbehandling - monitorering og scoring. <https://www.regionh.dk/til-fagfolk/Sundhed/socials> (9. nov 2016).
20. Alkoholbehandling - en medicinsk teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen, 2006.
21. Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse. Ordination af afhængigheds-skabende lægemidler. Vejil. nr. 9009 af 27. december 2013. <https://www.retsinformation.dk/pdfPrint.aspx?id=16> (15. sep 2016).
22. Schabelman E, Kuo D. Glucose before thiamine for Wernicke encephalopathy: a literature review. *J Emerg Med* 2012;42:488-94.
23. Promedicin/abstinensbehandling. <http://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318335> (8. nov 2016).
24. Rathlev NK, D'Onofrio G, Fish SS et al. The lack of efficacy of phenytoin in the prevention of recurrent alcohol-related seizures. *Ann Emerg Med* 1994;23:513-8.
25. Nielsen AS. Alkoholbehandling i praksis. Hans Reitzels Forlag, 2008.