

Medikamentell behandling ved spilleavhengighet

Sammendrag

Bakgrunn. Behovet for effektive behandlingstilbud ved spilleavhengighet er stort. De fleste behandlingsstudier og behandlingstilbud er basert på kognitiv atferdsterapi. I det siste er det imidlertid blitt gjennomført flere behandlingsstudier der effekten av farmakologisk intervensjon har vært undersøkt. På denne bakgrunn bestemte vi oss for å utarbeide en oversikt over disse studiene.

Materiale og metode. Studier for inklusjon ble identifisert gjennom litteratursøk i PubMed for perioden 1950-juni 2005. I alt kunne 12 studier der man hadde undersøkt effekten av farmakoterapi ved spilleavhengighet inkluderes i denne litteraturgjennomgangen.

Resultater. Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og liknende medikamenter var assosiert med bedring i to av fem placebokontrollerte studier og i to av tre studier med før-og-etterdesign. Opiatantagonister var assosiert med bedring i én placebokontrollert studie og i én studie med før-og-etterdesign. Stemningsstabilisatorer, som litium og antiepileptika, gav bedring i den ene placebokontrollerte studien så vel som i begge før-og-etter-studiene der disse medikamentene ble utprøvd.

Fortolkning. Farmakoterapi kan ha positive effekter ved spilleavhengighet. Behovet for flere velkontrollerte studier er likevel stort, særlig studier der pasienter med komorbide tilstander er inkludert.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 1312

Ståle Pallesen

staale.pallesen@psysp.uib.no

Helge Molde

Helga Myrseth Arnestad

Institutt for samfunnspsykologi
Universitetet i Bergen
Christies gate 12
5015 Bergen

Arvid Skutle

Bergensklinikkene

Rune Menzoni

Institutt for samfunnspsykologi

Fred Holsten

Psykiatrisk institutt

Universitetet i Bergen

I løpet av de siste tiår har antall pengespill i Norge økt sterkt, og pengespillindustrien omsetter for flere titalls milliarder hvert år. For de fleste mennesker er deltakelse i pengespill underholdende rekreasjon, men for noen utvikler pengespilling seg imidlertid til en atferd som man mister kontrollen over. For disse fører spillingen ofte til store økonomiske problemer og vansker i forhold til arbeid og skolegang. Dessuten påvirker det mellommenneskelige relasjoner negativt. I slike tilfeller brukes ofte termene «pengespillproblemer» og «patologisk spilleavhengighet» (1).

Patologisk spilleavhengighet ble inkludert i DSM-systemet i 1980 (2) og er senere blitt klassifisert som en impulskontrollforstyrrelse. For å stille diagnosen må minst fem av ti kriterier være oppfylt (ramme 1) (3). For voksne har man i norske studier funnet en prevalens av patologisk spilleavhengighet på mellom 0,15 % (4) og 0,3 % (5) og en livstidsprevalens på 0,6 % (5). Andelen problemspillere (som oppfyller tre eller fire diagnostiske kriterier) var henholdsvis 0,45 % (4) og 0,4 % (5). Livstidsprevalensen for problemspilling var i en studie 0,8 % (5). Studier med ungdom har vist høyere prevalenser – 1,8 % for patologisk spilleavhengighet og 3,5 % for problemspilling (6). Man antar at prevalensen er stigende (1). Til dags dato har man i de fleste behandlingsstudier brukt tilnærminger basert på kognitiv atferdsterapi. I en metaanalyse ble det konkludert med at dette hadde god behandlingseffekt både på kort og på lang sikt. Den umiddelbare effekten var bl.a. positivt relatert til antall behandlingssesjoner. Flere velkontrollerte studier ble imidlertid etterlyst, og det ble også påpekt at det trengs gode måleinstrumenter på feltet (7).

Fordi det er et stort behov for behandling for spilleavhengighet og på basis av at psykoterapi kan være en ressurskrevende behandlingstilnærming kan det være nødvendig med mer kostnadseffektive tiltak, som for eksempel farmakologiske intervensjoner. I de senere år har det vært gjennomført flere studier der man har undersøkt effekten av slik behandling. De fleste av disse har vært basert på administrasjon av opiatantagonister, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og stemningsstabilisatorer (8).

Opiatantagonister har vært benyttet fordi opiatsystemet påvirker det man omtaler som «hjernens belønningssystem». Sentralt i dette systemet er det den dopaminerge mesolimbiske nervebanen, som forbinder det ventrale tegmentale området og nucleus accumbens. Lystopplevelser og psykoaktive stoffer, som for eksempel kokain og amfetamin, har vist seg å være relatert til dopaminfrisetting fra det ventrale tegmentale området til nucleus accumbens og økt dopaminnivå der. Naltrekson griper inn i dette ved å øke frisettingen av den inhibitoriske nevrotransmitteren gammaaminosmørsyre til det ventrale tegmentale området, noe som resulterer i et redusert nivå av dopamin i nucleus accumbens. Belønning opplevd ved spilling antas således å bli redusert ved bruk av naltrekson (8).

Grunnlaget for bruk av selektive serotoninreopptakshemmere i behandlingen av spilleavhengighet er studier der man har påvist lavere nivåer av serotonin i sentralnervesystemet (særlig i prefrontal og orbital frontal cortex) hos patologisk spilleavhengige enn hos kontrollpersoner (10). Slike midler er også virkningsfulle ved for eksempel obsessiv-kompulsiv lidelse, der det er



Hovedbudskap

- Medikamentell behandling med selektive serotoninreopptakshemmere, opiatantagonister eller stemningsstabilisatorer kan være indisert ved patologisk spilleavhengighet
- Det er metodologiske svakheter ved studier der man har undersøkt effekten av slik behandling
- Det trengs placebokontrollerte studier som inkluderer pasienter med komorbide tilstander, inkorporerer langtidsoppfølging av pasientene og avklarer klinisk effekt

noen overlappende trekk med spilleavhengighet (som tvangspreg og mangel på kontroll). Nevrobiologisk antas serotonin å kunne spille en rolle ut fra serotonerge prosjeksjoner fra rafekjernene til strukturer som alle er sentrale ved inhibisjon og motivasjon, slik som det ventrale tegmentale området, nucleus accumbens, prefrontal cortex, amygdala og hippocampus (9), og det antas at selektive serotoninreopptakshemmere demper impulsiv atferd (10).

Bruken av stemningsstabilisatorer (som litium) i behandlingen av spilleavhengighet har vært basert på en antakelse om at impulsiviteten man ser ved maniske tilstander har samme nevrobiologiske basis som spilleavhengiges trang til å spille. Her har særlig underaktivitet i prefrontal cortex vært fremhevet som et sentralt nevrobiologisk korrelat.

Antiepileptika er antatt å virke positivt ved spilleavhengighet grunnet den generelle inhibitoriske effekt disse medikamentene har (10).

Vi ønsket å undersøke det empiriske grunnlaget for medikamentell behandling av spilleavhengighet ved å gjennomføre en litteraturgjennomgang av publiserte behandlingsstudier på feltet.

Materiale og metode

For å identifisere relevant litteratur gjorde vi søk i PubMed (1950-juni 2005) med søkeordet «gambling». Totalt fikk vi 1 509 treff. For å snevre inn treffet brukte vi søkeord som «treatment», «medication», «pharma*». Vi søkte også etter litteratur i referanselistene i sentrale artikler. Aktive forskere på feltet ble kontaktet og forespurt om de hadde relevante arbeider under publisering. Disse ble også bedt om å verifisere en liste over studier vi hadde identifisert. Kriteriene for inklusjon var at hovedvekten i studien lå på utprøving av medikamentell behandling for spilleavhengighet og at den var publisert i et engelskspråklig tidsskrift med eksternt fagfellevurdering. Kasestudier, konferansebidrag og publiserte abstrakter ble ekskludert. Vi ekskluderte også en studie (11) der farmakoterapi ble kombinert med psykoterapi. Totalt ble 12 studier inkludert. Alle forsøkspersonene i de inkluderte studiene tilfredsstilte de diagnostiske kriteriene (3) for spilleavhengighet.

Resultater

Sju av de 12 inkluderte studiene var dobbeltblinde og placebokontrollerte, to var enkeltblinde (blindet for kliniker som vurderte bedring) og tre var åpne (e-tab 1) (12–23). De varte fra seks uker til seks måneder, og antall forsøkspersoner varierte mellom 14 og 76. Gjennomsnittsalderen til forsøkspersonene var 31,6–49,3 år, og prosentandelen menn i studiene varierte fra 33,3 til 100.

I åtte av de 12 inkluderte studiene ble selektive serotoninreopptakshemmere eller antidepressiver med liknende virkningsmekanisme (nefazodon) benyttet (12–15,

19, 20, 22, 23). Sammenliknet med placebo hadde disse medikamentene positiv effekt i to (15, 19) av fem studier (12, 14, 15, 19, 22). I studier der placebo ikke ble brukt som kontrollbetingelse, var bruk av selektive serotoninreopptakshemmere og liknende assosiert med bedring i to (20, 23) av tre studier (13, 20, 23). Naltrekson (opiatantagonist) gav bedring i den ene placebokontrollerte studien som ble inkludert (18) og var assosiert med bedring i studien uten kontrollbetingelse (17). Stemningsstabilisatorer var benyttet i tre studier. I den eneste av disse som var placebokontrollert, hadde medikamentet (litiumkarbonat) bedre effekt enn placebo (16). I de to før-og-etter-studiene som ble gjort med stemningsstabilisatorer, var disse assosiert med bedring (13, 21).

Frafallsprosenten varierte mellom 4,5% i én placebokontrollert studie (19) til 80% i en annen (12). Signifikante effekter var basert på «intension-to-treat» i tre av studiene (13, 16, 20), fra start av medisinerings i to studier (21, 22), fra uke 2 i medisinerings i fem studier (12, 14, 17, 19, 23), fra uke 6 i medisinerings i en studie (18) og fra uke 13 i medisinerings i en studie (15). I alle studiene ble det benyttet kvantitativt baserte måleinstrumenter for rapportering av symptomer.

Diskusjon

I flesteparten av de inkluderte studiene benyttet man selektive serotoninreopptakshemmere og liknende preparater. Samlet sett så det ut til å være en tvetydig effekt av denne type medikamenter. I flere av de placebokontrollerte studiene med selektive serotoninreopptakshemmere var placebo assosiert med signifikant bedring (12, 14, 22). Naltrekson var forbundet med bedring i begge studiene der denne substansen var benyttet. Det ser ut som om naltrekson i vanlige kliniske doser (50 mg/dag) tolereres godt (24). Ved behandling av spilleavhengighet brukes ofte vesentlig høyere doser enn dette (17, 18), og man bør i slike tilfeller være oppmerksom på mulig levertoksisitet og utvikling av depresjon (18). Stemningsstabilisatorer var forbundet med bedring i de tre studiene der disse ble benyttet. I den ene av disse hadde alle pasientene en bipolar lidelse (16).

Samlet sett indikerer studiene på feltet at psykofarmaka ved spilleavhengighet kan være indisert, men det kan ikke sies at farmakoterapi ved slik avhengighet er godt dokumentert. Frafallet var forholdsvis høyt i mange av studiene og kan indikere lav toleranse for bivirkningene. Dette kan innebære at medikamentelle metoder vil ha liten betydning ved patologisk spilleavhengighet, i alle fall uten samtidig psykologisk behandling og tilbakefallsprofylakse. I de aller fleste studiene ble pasienter med annen psykisk lidelse ekskludert. Dette vanskeliggjør generalisering av resultatene til allmenne kliniske populasjoner.

Ramme 1

Diagnostiske kriterier for patologisk spilleavhengighet i henhold til DSM-IV, tekstrevisjon (3)

A. Vedvarende og gjentatt mistilpasset spilleatferd som viser seg ved fem (eller flere) av følgende:

1. Er besatt av spilleatferd (f.eks. opptatt av å gå gjennom tidligere spilleopplevelser, planlegger neste spilleaktivitet eller planlegger hvordan han eller hun kan skaffe penger til å spille for)
2. Har behov for å spille med økte innsatser for å oppnå den ønskede spenning
3. Har flere ganger mislyktes i å kontrollere, begrense eller slutte med atferden
4. Er rastløs eller irritabel når han eller hun forsøker å begrense eller slutte med spilleatferden
5. Spilleatferden er en måte å slippe unna problemer på eller lindre et senket stemningsleie (f.eks. følelser av håpløshet, skyld og angst)
6. Etter å ha tapt penger på spill vender han eller hun ofte tilbake en annen dag for å «vinne igjen» det tapte («jager» sine tap)
7. Lyver for sin familie, terapeut eller andre personer for å skjule omfanget av spilleatferden
8. Har begått forfalskning, bedrageri, tyveri eller underslag for å finansiere sin spilleatferd
9. Har satt på spill eller forlatt et viktig personlig forhold, arbeid eller utdannings- eller karrieremulighet på grunn av spilleavhengigheten
10. Er avhengig av andre for å skaffe penger for å lette en desperat økonomisk situasjon som er en følge av spilleatferden

B. Spilleatferden forklares ikke bedre av en manisk episode

Antall forsøkspersoner i studiene var forholdsvis lavt, noe som gjør den statistiske styrken liten. Dette har trolig økt sannsynligheten for type 2-feil (at man ikke er i stand til å påvise statistisk signifikante effekter fordi effektene er små og/eller fordi det er for få forsøkspersoner), særlig i de placebokontrollerte studiene (25). Langtidsoppfølging av de inkluderte pasientene ble ikke gjennomført i noen av studiene, og dette er også noe som bør adresseres i fremtidige undersøkelser.

Det synes klart at man trenger flere godt kontrollerte studier på feltet. Da det er høy komorbiditet mellom spilleavhengighet og annen type psykisk lidelse, bør man i fremtiden undersøke effekten av medikamentell intervensjon på spilleavhengighet i andre pasientgrupper. At tre ulike klasser medika-

menter kan ha effekt ved spilleavhengighet, kan også indikere at det finnes flere subgrupper av pasienter, basert på ulik etiologi. I fremtidig forskning bør man også legge vekt på å bekrefte validiteten av disse, for eksempel ved hjelp av moderne hjerneavbildningsteknikker. Selv om man i de inkluderte studiene i all hovedsak ekskluderte pasienter med annen psykisk lidelse, kan det hos deltakerne ha vært sykdom på subterskelnivå. Det er derfor mulig at bedring av spilleavhengighet kan ha vært relatert til bedring i spesifikk komorbid sykkelighet på subterskelnivå (26). Motsatt kan man heller ikke utelukke at de aktuelle medikamentene har virket gjennom en felles dempende effekt.

I videre forskning bør effekten av kombinasjoner av psykoterapi og psykofarmakoterapi undersøkes. Det kan også være aktuelt å gjennomføre studier hvor man tester ut potensielle synergieffekter mellom preparater (f.eks. mellom selektive serotoninreopptakshemmere og naltrekson). Man bør også undersøke effekten av andre medikamenter enn dem som er nevnt her, medikamenter som antas å kunne ha en gunstig effekt ved avhengighetstilstander. Dette gjelder bl.a. dopamin 1- og dopamin 2-reseptorantagonister, opiatantagonisten nalmefenhydroklorid, kalsiumantagonisten isradipin, acamprosat (som modulerer NMDA-reseptoren) og noen serotoninantagonister, bl.a. ondasteron (10). Nalmefenhydroklorid er mindre levertoksisk og har lengre halveringstid enn naltrekson. Preparatet har nylig vært utprøvd mot spilleavhengighet og resultatene virker lovende (27), men det er ikke registrert i Norge.

Manuskriptet ble godkjent 31.1. 2006.

e-tab 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Molde H, Ingjaldsson J, Kvale G et al. Spilleavhengighet – kartlegging, utbredelse, etiologi og behandling. Tidsskrift for Norsk Psykologforening 2004; 41: 713–22.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3. utg. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1980.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. utg., tekstrevisjon. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 2000.
- Götestam KG, Johansson A. Characteristics of gambling and problematic gambling in the Norwegian context: a DSM-IV-based telephone interview study. Addict Behav 2003; 28: 189–97.
- Lund I, Nordlund S. Pengespill og pengespillproblemer i Norge. SIRUS-rapport nr. 2. Oslo: Statens Institutt for rusmiddelforskning, 2003.
- Johansson A, Götestam KG. Gambling and problematic gambling with money among Norwegian youth (12–18 years). Nord J Psychiatry 2003; 57: 317–21.
- Pallesen S, Mitsem M, Kvale G et al. Outcome of psychological treatments for pathological gambling: a review and meta-analysis. Addiction 2005; 100: 1412–22.
- Kim SW. Opioid antagonists in the treatment of impulse-control disorders. J Clin Psychiatry 1998; 59: 159–64.
- Chambers RA, Taylor RJ, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. Am J Psychiatry 2003; 160: 1041–52.
- Kim SW, Grant JE. The psychopharmacology of pathological gambling. Semin Clin Neuropsychiatry 2001; 6: 184–94.
- Grant JE, Kim SW. Effectiveness of pharmacotherapy for pathological gambling: a chart review. Ann Clin Psychiatry 2002; 14: 155–61.
- Blanco C, Petkova E, Ibanez A et al. A pilot placebo-controlled study of Fluvoxamine for pathological gambling. Ann Clin Psychiatry 2002; 14: 9–15.
- Dannon PH, Lowengrub K, Gonopolski Y et al. Topiramate versus Fluvoxamine in the treatment of pathological gambling. Clin Neuropharmacol 2005; 28: 6–10.
- Grant JE, Kim SW, Potenza MN et al. Paroxetine treatment of pathological gambling: a multi-centre randomized controlled trial. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18: 243–9.
- Hollander E, DeCaria CM, Finkell JN et al. A randomized double-blind fluvoxamine/placebo crossover trial in pathological gambling. Biol Psychiatry 2000; 47: 813–7.
- Hollander E, Pallanti S, Allen A et al. Does sustained-release Lithium reduce impulsive gambling and affective instability versus placebo in pathological gamblers with bipolar spectrum disorders? Am J Psychiatry 2005; 162: 137–45.
- Kim SW, Grant E. An open Naltrexone treatment study in pathological gambling disorder. Int Clin Psychopharmacol 2001; 16: 285–9.
- Kim SW, Grant E, Adson DE et al. Double-blind naltrexone and placebo comparison study in the treatment of pathological gambling. Biol Psychiatry 2001; 49: 914–21.
- Kim SW, Grant E, Adson DE et al. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of paroxetine in the treatment of pathological gambling. J Clin Psychiatry 2002; 63: 501–7.
- Pallanti S, Baldini-Rossi N, Sood E et al. Nafazodone treatment of pathological gambling: a prospective open-label controlled trial. J Clin Psychiatry 2002; 63: 1034–9.
- Pallanti S, Quercioli L, Sood E et al. Lithium and valproate treatment of pathological gambling: a randomized single-blind study. J Clin Psychiatry 2002; 63: 559–64.
- Saiz-Ruiz J, Blanco C, Ibanez A, et al. Sertraline treatment of pathological gambling: a pilot study. J Clin Psychiatry 2005; 66: 28–33.
- Zimmerman M, Breen RB, Posternak MA. An open-label study of citalopram in the treatment of pathological gambling. J Clin Psychiatry 2002; 63: 44–8.
- Carmen B, Angeles M, Ana M, Maria AJ. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosat in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. Addiction 2004; 99: 811–28.
- Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2. utg. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 1988.
- Dell'Osso B, Allen A, Hollander E. Comorbidity issues in the pharmacological treatment of pathological gambling: a critical review. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2005; 1: 21.
- Grant J, Potenza M, Hollander E et al. Multicenter investigation of fixed-dose nalmefene in the treatment of pathological gambling. Neuropsychopharmacology 2004; 27 (suppl 1): S122.