

Medikamentell behandling av alkoholabstinens

Alkoholabstinens er en relativt vanlig og potensielt alvorlig tilstand. Like fullt er kunnskap om behandling mangelfull og klinisk praksis sprikende. Vi foreslår retningslinjer for medikamentell behandling av alkoholabstinens bygd på forskningsbasert kunnskap, kliniske erfaringer og behandlingstradisjoner i Norge.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen | Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Alkoholabstinenssyndromet oppstår etter langvarig høyt alkoholinntak. Symptomene kan være autonome (takykardi, tremor, hypertensjon, svetting, kvalme, oppkast) og psykiske (dysfori, angst, psykomotorisk uro, insomni, illusjoner og hallusinasjoner). Alvorlighetsgraden varierer fra banale ubehag til alvorlige symptomer, eventuelt med komplikasjoner som delirium eller generaliserte kramper (ramme 1). Alkoholisk delirium kjennetegnes av redusert bevissthet, kognitiv svikt, rask utvikling og fluktuerende forløp. Ofte forekommer uttalte hallusinasjoner og vrangforestillinger, agitasjon, kramper, hypertermi, alvorlig takykardi og hypertensjon. Tilstanden er potensielt livstruende og skal behandles i sykehus. Mortaliteten har sunket til et lavt nivå grunnet bedre behandling (1–4).

Det nevrobiologiske grunnlaget for abstinenssyndromet er homøostatisk adaptasjon av sentrale neurotransmittersystemer til langvarig høy etanolkonsentrasjon. Man ser økt basal autonom aktivitet, nedregulering av dopaminutskilling, nedsatt transmisjon i gammaaminosmørsyre (GABA)_A-reseptorer og økt transmisjon i N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptorer (5, 6). Medikamentell behandling av alkoholabstinens motvirker ubalansen i neurotransmittersystemene og demper derved symptomene og forebygger komplikasjoner.

Utredning

Risikoen for komplikasjoner øker med varigheten og størrelsen av alkoholinntaket, og ut fra abstinensvarigheten kan man til en viss grad forutse når eventuell deliriumutvikling vil inntreffe. Kramper og delirium i anamnesen øker risikoen for at slike komplikasjoner vil opptre igjen. Alvorligheten av abstinenssymptomene kartlegges best ved hjelp av et standardisert skjema, f.eks. Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale (CIWA-Ar) (2). Det kan brukes til å avgjøre om farmakologisk intervensjon er nødvendig, og til å overvåke utviklingen av sympto-

mene. Ved klinisk undersøkelse skal man alltid lete etter somatisk sykdom, siden drikkestans ofte opptrer som følge av dette (1). Infeksjoner, alkoholisk leversykdom, gastro-intestinalblødning og pankreatitt kan være utløsende årsaker. Alkoholikere er utsatt for hodetraumer og andre fallskader, eventuelt med påfølgende rabdomyolyse. Dehydrering og elektrolyttforstyrrelser er vanlig. Ofte foreligger dårlig ernæringsstatus og redusert B-vitaminopptak.

Er medikamentell behandling nødvendig?

Alkoholisk delirium behandles medikamentelt, selv om regimene som benyttes er forskjellige. Ved mindre alvorlig abstinens varierer klinikernes terskel for intervensjon og medikamentvalg betydelig (7). De fleste tilfeller av alkoholabstinenssyndromet er milde og trenger ingen medikamentell behandling. Miljøterapeutiske intervensjoner (skjerming for lyd/lys, beroligelse etc.) kan være tilstrekkelig behandling også for moderate abstinenssymptomer. Slik behandling skal alltid gis i tillegg til medikamenter ved alvorlig og komplisert abstinens.

Mye tyder på at alvorligheten av symptomene progredierer for hver nye abstinensperiode (sensitisering) og at medikamentell behandling kan forebygge dette (3, 4, 6).

Medikamentell behandling

Evidensbasert viten om medikamentell behandling av alkoholabstinens er mangelfull. I to Cochrane-analyser av studier på henholdsvis benzodiazepiner (8) og antiepileptika (9) fastslo man at studiene var for få og heterogene og kvaliteten for dårlig til å trekke sikre konklusjoner. Likevel er det de senere årene publisert flere retningslinjer for behandling av alkoholabstinens (1–6, 10–12). Anbefalingene bygger på vurdering av evidensgrad for ulike behandlinger og i en viss grad på konsensus mellom eksperter. I Sverige og Danmark finnes retningslinjer fra offentlig hold for behandling av tilstan-

der relatert til alkoholabstinens (6, 12). Tilsvarende norske terapianbefalinger foreligger ikke.

Ukomplisert alkoholabstinens

I nyere retningslinjer anbefales benzodiazepiner som førstevalg ved behandling av abstinenssymptomer (2–6, 11, 12). Benzodiazepiner har bedre dokumentert effekt enn alle andre medikamenter og bedre sikkerhetsprofil enn andre sedativer. I Norge har man generelt vært tilbakeholden med benzodiazepiner ved ukomplisert alkoholabstinens pga. avhengighets- og misbruksfaren. Poliklinisk behandling av alkoholabstinens med benzodiazepiner kan være risikabelt, siden de forsterker den depressive effekten av alkohol på sentralnervesystemet. Klometiazol synes ikke å ha fordeler fremfor benzodiazepiner, men derimot økt risiko for respirasjonsdepresjon og bivirkninger (12). Misbruksfaren er trolig den samme som for benzodiazepiner, mens toksisiteten er betydelig høyere, spesielt i kombinasjon med alkohol (13). Klometiazol bør kun brukes hos pasienter i institusjon, hvis det i det hele tatt skal benyttes.

Karbamazepin demper abstinenssymptomer på linje med benzodiazepiner, men effekten er dårligere dokumentert (3, 11). En Cochrane-analyse viste marginalt bedre effekt på abstinenssymptomer ved behandling med karbamazepin enn med benzodiazepiner (9). Karbamazepin synes også å gi mindre tendens til raskt drikkeresidiv enn benzodiazepiner ved ambulant behandling (3). Karbamazepin er uten sentralhemmende og respirasjonshemmende effekt, hemmer ikke læringsevnen slik sedativer gjør, har ingen misbruksfare og kan muligens fore-

Hovedbudskap

- Milde, ukompliserte abstinenssymptomer behandles best uten medikamenter
- Karbamazepin anbefales som førstevalg ved ambulant behandling av moderate, ukompliserte abstinenssymptomer
- Benzodiazepiner anbefales som førstevalg i institusjon ved moderate og alvorlige abstinenssymptomer, alkoholutløste kramper eller delirium samt til forebygging av disse komplikasjonene

bygge forverring av abstinenssyndromet (4, 11, 12). Imidlertid forekommer ubehagelige bivirkninger.

Valproat brukes i økende grad i abstinensbehandlingen ved enkelte institusjoner i Norge (7). Det har vært antydning at valproat kan motvirke sensitisering (4). Effekten på abstinenssymptomer og krampe- og deliriumforebyggende effekt er imidlertid dårlig dokumentert, og optimal dose er ukjent. Konklusjonen i en metaanalyse er at valproat ikke kan anbefales ved alkoholabstinens på grunnlag av dagens kunnskap (14).

Antipsykotika demper abstinenssymptomer, men gir høy bivirkningsfrekvens, fare for blodtrykksfall og økt krampetendens (2, 5, 11). Betablokkere og klonidin har dokumentert effekt på autonome symptomer, men anbefales kun som adjuvans til benzodiazepiner. Betablokkere øker muligens deliriumfaren (5, 11).

På grunnlag av ovenstående dokumentasjon og betraktninger vil vi anbefale karbamazepin som førstevalg i ambulant behandling av moderat, ukomplisert alkoholabstinens, der faren for kramper eller deliriumutvikling ikke vurderes som spesielt høy. Siden karbamazepin ikke har misbrukspotensial og ikke forsterker den sentralhemmende effekten av alkohol, er det trygt å bruke utenfor institusjon og kan gis før pasienten er edru også når det ikke er mulighet for overvåking (4). Anbefalt dosering er 200 mg \times 3 de to første dager, deretter 200 mg \times 2 (dag 3) og 200 mg \times 1 (dag 4). Dosering og nedtrapping kan tilpasses individuelt.

Vi anbefaler benzodiazepiner ved moderat til alvorlig, ukomplisert alkoholabstinens der pasienten er innlagt i institusjon. Diazepam er best undersøkt, kan administreres både peroralt, rektalt og intravenøst og har et raskt anslag. Oksazepam i ekvivalente doser er et godt peroralt alternativ til diazepam hos eldre og ved langtkommen alkoholisk leversykdom, siden det gir mindre tendens til akkumulasjon. Vi anbefaler et symptomstyrt doseringsregime, hvor symptomene initialt evalueres hver time (f.eks. ved hjelp av CIWA-Ar), og pasienten gis 10 mg diazepam peroralt per time så lenge det foreligger moderate eller alvorlige abstinenssymptomer (11). Dette gir kortere behandling og lavere medikamentforbruk enn faste doseringsregimer, uten at alvorlighetsgraden av symptomer eller forekomsten av komplikasjoner øker (15). Ved fast dosering foreslås 10 mg diazepam hver 6. time det første døgnet, etterfulgt av 5 mg hver 6. time de to påfølgende døgn (11).

Forebygging av alkoholisk delirium

Benzodiazepiner er dokumentert effektive til å forebygge delirium. Antall som må behandles (number needed to treat, NNT) er 20 for å forebygge delirium hos én pasient (11). Klometiazol eller barbiturater har ikke dokumentert deliriumforebyggende effekt, selv om virkningsmekanisme og klinisk

erfaring tilsier at effekten er sammenliknbar med benzodiazepiner. Karbamazepin er ikke tilstrekkelig undersøkt med tanke på dette formålet. Antipsykotika har ingen dokumentert deliriumforebyggende effekt, og spesielt høydoseantipsykotika øker antakelig deliriumfaren gjennom den antikolinerge virkningen (12). Vi anbefaler derfor benzodiazepiner ved alkoholabstinens der faren for deliriumutvikling anses som stor. Pasienten skal da innlegges.

Manifest alkoholisk delirium

Ved alkoholisk delirium er benzodiazepiner et klart førstevalg (1–3, 5). De reduserer mortalitet, kontrollerer uro og agitasjon, er relativt trygge i bruk og har få bivirkninger. Klometiazol og barbiturater har liknende effekt, men er dårligere dokumentert enn benzodiazepiner og har en betydelig dårligere sikkerhetsprofil (12, 13). En annen fordel med benzodiazepiner er tilgjengeligheten av antidot (flumazenil) i tilfelle overdosering. Barbiturater eller propofol kan være alternativer i de få tilfellene der man ikke får kontroll over agitasjon tross svære doser benzodiazepiner (1). Benzodiazepiner med lang halveringstid (f.eks. diazepam) gir mindre tendens til gjennombruddssymptomer og mindre abstinenssymptomer og kramper ved seponering. Midler med relativt kort (oksazepam) eller kort halveringstid (midazolam) kan gi mindre risiko for forlenget sedasjon ved avansert leversykdom og hos eldre (1). Overdosering av benzodiazepiner kan i seg selv gi delirium og må vurderes hvis tilstanden vedvarer ut over 2–3 døgn. Intravenøs administrasjon gir rask symptomkontroll og enkel titrering til ønsket effekt. Det bør derfor foretrekkes. Intramuskulær administrasjon bør unngås, da de fleste benzodiazepiner absorberes dårlig og uforutsigbart (1).

Målet for behandlingen ved manifest delirium er en pasient som sover, men er lett å vekke. Grunnet adaptive mekanismer har pasienter med alkoholisk delirium en betydelig toleranse for sedativer som virker via GABA_A-reseptoren (benzodiazepiner, barbiturater og klometiazol) (2). Derfor trengs ofte høye doser sedativer (ramme 2). Opptil 2 000 mg diazepam i løpet av to døgn er beskrevet. Nødvendig initial dose for tilstrekkelig sedasjon varierte i en studie fra 15 mg til 215 mg (1).

Antipsykotika anbefales primært ikke ved alkoholisk delirium grunnet dårligere effekt på deliriumsvarigheten, høyere mortalitet samt hyppige, dels alvorlige bivirkninger. Haloperidol (0,5–5 mg intravenøst/intramuskulært hvert 30.–60. minutt ved uttalt uro, sjeldnere og gjerne peroralt ved mindre uttalt uro) kan anbefales som tillegg til benzodiazepiner ved uro og agitasjon som ikke lar seg kontrollere med benzodiazepiner alene (1, 2, 4).

Abstinensutløste kramper

Benzodiazepinbehandling forebygger alkoholutløste kramper effektivt, med 13 som

Ramme 1

Klinisk inndeling av alkoholabstinens. Alle symptomer trenger ikke å forekomme, grensene er uskarpe

- **Mild:** Uro, angst, dysfori, søvnløshet
- **Moderat:** Mer uttalte psykiske symptomer, skjelving, svetting, hodepine, kvalme, lett takykardi og hypertensjon
- **Alvorlig:** Sterk uro, forbigående illusjoner/hallusinasjoner, uttalt autonom hyperaktivitet, sterk skjelving, kvalme og oppkast. Pasientens allmentilstand er klart nedsatt
- **Komplisert:** Tilstedeværelsen av delirium eller somatiske komplikasjoner som generelle kramper, hypertermi eller alvorlig takykardi/hypertensjon

Ramme 2

Forslag til symptomstyrt behandling ved alkoholisk delirium (1)

- Gi 5 mg diazepam intravenøst
- Gjenta dosen etter 5–10 minutter hvis første dose ikke er tilstrekkelig
- Gi 10 mg som 3. og 4. dose med 5–10 minutters mellomrom
- Hvis effekten fortsatt ikke er tilstrekkelig, gi 20 mg hvert 10. min inntil ønsket sedasjon
- Oppretthold ønsket sedasjonsnivå med 5–20 mg hver time

antall som må behandles for å forebygge anfall hos én pasient (11). European Federation of Neurological Societies anbefaler i nye retningslinjer diazepam som profylakse når det foreligger alkoholutløste kramper i anamnesen og ved alvorlige abstinenssymptomer (10). Har abstinensutløste kramper forekommet tidligere, eller faren for kramper av andre grunner vurderes som høy, bør benzodiazepiner være førstevalg. Doseringen er som ved annen ukomplisert alkoholabstinens. Behandlingen bør være minst to døgn.

Klometiazol og karbamazepin er for dårlig undersøkt til at det kan trekkes konklusjoner om forebyggende effekt på alkoholutløste kramper, men karbamazepin har vel dokumentert evne til å forebygge andre typer krampeanfall (10, 16). Velges karbamazepin som krampeprofylakse, bør startdosen være høy for raskt å oppnå adekvat serumkonsentrasjon, gjerne 500–750 mg. Dette vil ikke sjelden gi bivirkninger. Antipsykotika senker krampeterskelen og bør ikke brukes hvis faren for krampeanfall er betydelig (2, 11, 16).

Behandlingen av manifeste krampeanfall følger vanlige retningslinjer. Diazepam gis fortrinnsvis intravenøst, eventuelt rektalt, ved anfall som ikke går over spontant i løpet av fem minutter. 5 mg per minutt gjentas til effekt oppnås.

Wernickes encefalopati

Alkoholikere har ofte tiaminmangel som er assosiert med utvikling av Wernickes encefalopati. Parenteral administrasjon av tiamin anbefales som profylakse ved alkoholabstinens. Tiamin skal gis før glukosetilførsel, siden tiamin er en kofaktor i glukosemetabolismen og forbrukes raskere når glukose tilføres. Glukose gitt uten forutgående tiamin kan gi irreversible hjerneskader (1, 2). Vanlig doseringsanbefaling er 100–200 mg tiamin intravenøst/intramuskulært daglig i minimum tre døgn (1, 10).

Arne Helland

arne.helland@legemidler.no
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Svein Skjøtskift

Rusmedisinsk team
Haukeland Universitetssykehus

Litteratur

1. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1405–12.
2. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A et al. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999; 160: 675–80.
3. Detoxification and substance abuse treatment. Treatment improvement protocol (TIP) series 45. Rockville, MD: Substance abuse and mental health services administration, 2006. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat5.chapter.85279 [25.2.2008].
4. Claassen CA, Adinoff B. Alcohol withdrawal syndrome. Guidelines for management. *CNS Drugs* 1999; 12: 279–91.
5. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003; 348: 1786–95.
6. Nielsen AS, Becker U, Højgaard B et al. Alkoholbehandling – en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, Center for evaluering og medicinsk teknologivurdering, 2006. www.si-folkesundhed.dk/upload/mtvalkoholbehandling_endelig_051006.pdf [25.2.2008].
7. Hobbesland Å. Undersøkelse av avgiftningsbehandling ved seks avgiftningsavdelinger i helseregion sør. Skien: Borgestadklinikken, 2006.
8. Ntais C, Pakos E, Kyzas P et al. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005063. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005063/frame.html> [25.2.2008].
9. Polycarpou A, Papanikolaou P, Ioannidis JP et al. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005064. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005064/frame.html> [25.2.2008].
10. Bråthen G, Ben-Menachem E, Brodtkorb E et al. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task-force. *Eur J Neurol* 2005; 12: 575–81.
11. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA* 1997; 278: 144–51.
12. Berglund M, Andréasson S, Franck J et al. Behandling av alkohol- og narkotikaproblem. En evidensbasert kunnskapssammanstilling. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2001. www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Behandling-av-alkohol-och-narkotikaproblem/ [25.2.2008].
13. Buckley NA, McManus PR. Changes in fatalities due to overdose of anxiolytic and sedative drugs in the UK (1983–1999). *Drug Saf* 2004; 27: 135–41.
14. Lum E, Gorman SK, Slavik RS. Valproic acid management of acute alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 441–8.
15. Daeppen J-B, Gache P, Landry U et al. Symptom-triggered versus fixed-schedule doses of benzodiazepines for alcohol withdrawal. A randomized treatment trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1117–21.
16. Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients. Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2003; 17: 1013–30.

Manuskriptet ble mottatt 23.11. 2006 og godkjent 11.3. 2008. Medisinsk redaktør Erlend Hem.