



De medicamenteuze behandeling van patiënten met een stoornis in alcoholgebruik

Naast psychologische en brede herstelbevorderende interventies bestaan er verschillende medicamenteuze behandelopties bij de behandeling van patiënten met een stoornis in alcoholgebruik. In de Multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol wordt onderscheid gemaakt tussen de behandelindicaties 'abstinentie' en 'minder drinken', en wordt aan de hand van een stappenplan een advies gegeven over de medicamenteuze behandelopties. Voor het doel 'abstinentie' is het sterkste bewijs gevonden voor de effectiviteit van disulfiram, gevolgd door de eveneens voor deze indicatie geregistreerde middelen acamprosaat en naltrexon, gevolgd door de off-labelmiddelen topiramaat en baclofen. Voor de indicatie 'minder drinken' is de meeste evidentie gevonden voor de geregistreerde geneesmiddelen naltrexon en nalmefeen, gevolgd door de off-labelmiddelen topiramaat en gabapentine.

Arjen Neven, Tim van Grinsven, Peter Blanken, Vincent Hendriks, Renske Spijkerman, Joanneke van der Nagel, Wim van den Brink, Arnt Schellekens

Drs. A. Neven, psychiater Centrum Dubbele Problematiek, ParnassiaGroep en opleider Fivoor

Drs. T. van Grinsven, Verslavingsarts KNMG, Novadic-Kentron

Dr. P. Blanken, senior onderzoeker, PARC, Brijder

Prof. dr. V.M. Hendriks, hoofd PARC en hoogleraar verslaving en psychiatrische comorbiditeit, Leids Universitair Medisch Centrum, Universiteit Leiden

Dr. R. Spijkerman, senior onderzoeker, PARC, Brijder

Dr. J. van der Nagel, psychiater Tactus Verslavingszorg, Deventer; senior onderzoeker NISPA Nijmegen

Em. prof. dr. W. van den Brink, hoogleraar verslavingszorg Amsterdam UMC

Prof. dr. A.F.A. Schellekens, psychiater en hoogleraar Radboudumc en directeur NISPA Nijmegen

Namens de werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol

Leerdoelen

Na het bestuderen van dit artikel

- weet u welke medicatie gebruikt kan worden bij de behandeling van patiënten met een stoornis in alcoholgebruik
- weet u voor welke indicatie verschillende medicatie gebruikt kan worden
- kent u het stappenplan dat gehanteerd kan worden bij de medicamenteuze behandeling van patiënten met een stoornis in gebruik van alcohol
- weet u welke medicatie gebruikt kan worden bij de behandeling van patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en comorbide psychiatrische stoornissen
- weet u welke medicatie gebruikt kan worden bij de behandeling van patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en comorbide verslavingen

Inleiding

In 2023 zal de nieuwe Multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol uitkomen. Dit artikel is op deze richtlijn gebaseerd.¹ In deze richtlijn worden de diagnostiek en behandeling van patiënten met een stoornis in alcoholgebruik beschreven. Bij de behandeling kan volgens de richtlijn gebruikgemaakt worden van psychologische, medicamenteuze en/of herstelbevorderende interventies. In de richtlijn wordt voor het eerst ook beschreven dat het aan te bevelen is om de medicamenteuze behandeling in principe te combineren met een psychologische behandeling en vice versa. Een dergelijke gecombineerde behandeling is waarschijnlijk het meest effectief om de behandeldoelen 'abstinentie' of 'minder drinken' te behalen.

In dit artikel wordt de medicamenteuze behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol beschreven. Het artikel spitst zich toe op de belangrijkste conclusies over de effectiviteit van de beschreven middelen uit de wetenschappelijke literatuur en op adviezen voor de dagelijkse praktijk. Dit artikel geeft slechts een beknopte beschrijving van de werkingsmechanismen van de verschillende middelen; het beschrijft niet de medicamenteuze behandelopties bij intoxicatie of het couperen van ontwenningklachten bij detoxificatie van het gebruik van alcohol, maar beperkt zich tot de interventies voor de langetermijn-behandeldoelen: abstinentie en minder drinken.

Medicatie

Voor de medicamenteuze behandeling van de stoornis in alcoholgebruik bestaan er op dit moment vier geregistreerde medicijnen: acamprosaat, disulfiram, naltrexon en nalmeleen. Daarnaast lijkt topiramaat werkzaam te zijn en zouden ook baclofen en gabapentine effectief kunnen zijn. Deze laatste middelen zijn echter niet geregistreerd voor de indicatie 'stoornis in het gebruik van alcohol' en het voorschrijven van deze middelen bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol is dus off-label. Voor de vier geregistreerde en de drie off-labelmedicijnen wordt in dit artikel de effectiviteit besproken. Voor alle andere medicatie is er onvoldoende evidentie om die voor te schrijven met als indicatie de behandeling van patiënten met een stoornis in alcoholgebruik.

Farmacotherapie met 'geregistreerde' medicijnen

Disulfiram

Disulfiram is het oudste geregistreerde medicijn voor de behandeling van patiënten met een stoornis in

alcoholgebruik en remt de omzetting van acetaldehyde, het afbraakproduct van alcohol. Dit zorgt voor veel klachten direct na gebruik van alcohol bestaande uit hoofdpijn, rood gelaat, misselijkheid, hartkloppingen en een verhoogde hartslag. Een disulfiram-alcoholreactie kan gepaard gaan met onder andere hartritmestoornissen, een ademhalingsdepressie en kan in zeer zeldzame gevallen tot de dood leiden. Voorafgaand aan een behandeling met disulfiram dient daarom altijd eerst de cardiovasculaire voorgeschiedenis in kaart te worden gebracht en een ECG te worden gemaakt. Ook dient men voorzichtig te zijn bij patiënten met psychotische kwetsbaarheid, vanwege het (kleine) risico op een (verergering van een) psychose door disulfiram.

Disulfiram wordt gebruikt als afschrikwekkend middel. In tegenstelling tot alle andere beschreven middelen, berust het effect van disulfiram dus niet op een farmacologisch zucht- of beloningsremmend mechanisme, maar voornamelijk op de psychologische werking door de drempel om te gaan drinken te verhogen. Disulfiram wordt dagelijks (100-250 mg) of twee tot drie keer per week (500-800 mg) gedoseerd en de effectiviteit is alleen aangetoond als het onder toezicht van een naaste of een begeleider wordt ingenomen.

In de meta-analyse van Skinner et al. werden 22 gerandomiseerde *trials* geïncludeerd met 2414 patiënten en een behandelduur van 8-52 weken.² In bijna alle studies werd disulfiram toegevoegd aan cognitieve gedragstherapie of counseling. In vijftien studies werd geen blinding toegepast, omdat de deelnemer juist moet weten dat disulfiram wordt gebruikt. Daarnaast kan de blinding gemakkelijk worden opgeheven, doordat de deelnemer een disulfiram-alcoholreactie kan opwekken door alcohol te drinken. Het risico van inclusie van open-labelstudies is echter wel dat er een overschatting van het effect kan optreden. In vijf studies was overigens wel blinding toegepast en in twee studies was er sprake van zowel een geblindeerde als open-labelconditie. Disulfiram 150-400 mg per dag liet in deze meta-analyse een significant effect zien met medium effectgrootte ten opzichte van de controleconditie (Hedges' g 0,58; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,35-0,82; zie kader). De effectgrootte werd groot als disulfiram onder toezicht werd gegeven (Hedges' g 0,82; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,59-1,05; 13 studies met 1133 patiënten), terwijl het effect van disulfiram niet significant was wanneer er geen toezicht op de inname was (Hedges' g 0,26; 95%-betrouwbaarheidsinterval -0,02-0,53; 5 studies met 983 patiënten). In de zeven geblindeerde studies (839 patiënten) werd eveneens geen significant effect gevonden (Hedges' g 0,01; 95%-betrouwbaarheidsinterval -0,29-0,32). In een van deze studies was de

Hedges' g	Hedges' g is een maat voor de grootte van het effect. Vaak wordt een verschil uitgedrukt tussen de interventiegroep en de controlegroep. Een Hedges' g rond 0,2 duidt op een klein effect, rond 0,5 op een medium effect en rond 0,8 op een groot effect ⁹
odds ratio	De odds ratio is een verhoudingsgetal tussen de waarschijnlijkheid dat een gebeurtenis optreedt en de waarschijnlijkheid dat ze niet optreedt
NNT	De NNT, ofwel <i>numbers needed to treat</i> , is het aantal patiënten dat behandeld moet worden om in vergelijking met de comparator/placebo één extra 'responder' (succesvol behandelde patiënt) te 'bewerkstelligen'

inname van disulfiram alleen in de kliniek onder toezicht en daarbuiten niet. In de overige zes studies werd disulfiram niet onder toezicht gegeven. Daarentegen was het effect van disulfiram in de open-labelstudies medium tot groot (Hedges' g 0,70; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,46-0,93; 17 onderzoeken met 1885 patiënten).

In de meta-analyse van Skinner et al.² bleek disulfiram niet alleen effectiever dan placebo maar ook aanzienlijk effectiever dan naltrexon (Hedges' g 0,77; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,52-1,02; 10 onderzoeken met 706 patiënten), acamprosaat (Hedges' g 0,76; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,04-1,48; 3 onderzoeken met 302 patiënten) en topiramaat (Hedges' g 1,13; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,59-1,66; 1 onderzoek met 100 patiënten). In deze meta-analyse was er geen verschil in ernstige bijwerkingen tussen disulfiram en andere groepen.

In de multidisciplinaire richtlijn wordt geconcludeerd dat het waarschijnlijk is dat disulfiram in een dosering van 100-250 mg per dag of 500-800 mg twee keer per week in grote mate effectief is in het handhaven van abstinentie, mits onder toezicht van een naaste of hulpverlener ingenomen, en dat er aanwijzingen zijn dat disulfiram effectiever kan zijn dan naltrexon en acamprosaat.² Deze laatste conclusie is voorzichtiger gesteld, omdat er minder vergelijkende studies beschikbaar zijn. In de richtlijn wordt verder nog aanbevolen disulfiram niet als straf of als verplichte zorg in te zetten en daarnaast voorzichtig te zijn bij patiënten die niet goed kunnen overzien welke gevolgen de disulfiram-alcoholreactie heeft, zoals patiënten met een verstandelijke beperking of neurocognitieve problemen. Een in het verleden nog wel eens ingezette 'proefdronk' om de

disulfiram-alcoholreactie te ontlocken wordt niet meer geadviseerd.

Acamprosaat

Acamprosaat is een glutamaatmodulator en herstelt waarschijnlijk de balans tussen GABA en glutamaat in de hersenen. Hierdoor kan de hunkering naar alcohol afnemen. De aanbevolen dosis is driemaal daags 2 tabletten van 333 mg of eenmaal daags 2 en tweemaal daags 1 tablet van 333 mg als de patiënt respectievelijk meer of minder dan 60 kg weegt. Belangrijke voordelen zijn het gunstige bijwerkingenprofiel en de afwezigheid van een contra-indicatie bij ernstige leverfunctiestoornissen, terwijl een van de nadelen is dat er veel tabletten per dag ingenomen moeten worden.

In de meeste onderzoeken werd acamprosaat onderzocht gedurende een looptijd van drie maanden tot een half jaar bij patiënten die al enkele dagen abtinent waren en werd de medicatie toegevoegd aan een standaard psychologische of psychosociale behandeling. In de meta-analyse van Jonas et al.,³ waarin 27 gerandomiseerde studies met 7519 patiënten werden geïncludeerd, werd een klein maar significant effect van acamprosaat gevonden op volledige abstinentie (9% minder ten opzichte van placebo: NNT = 12; zie kader) en percentage drinkdagen (gemiddeld 8,8% minder ten opzichte van placebo; zie tabel 1 aan het eind van dit artikel). Terugval in zwaar alcoholgebruik (per dag 5 of meer eenheden voor mannen en 4 of meer eenheden voor vrouwen) werd niet beïnvloed door acamprosaat. In vier gerandomiseerde onderzoeken (met 1368 patiënten) bleek dat bij langdurige behandeling (48-52 weken) acamprosaat resulteerde in 11% minder terugval (95%-betrouwbaarheidsinterval 6-16%; NNT = 9) en 12% minder drinkdagen (95%-betrouwbaarheidsinterval 8,0-16,6%) ten opzichte van placebo.

In de multidisciplinaire richtlijn wordt geconcludeerd dat het waarschijnlijk is dat acamprosaat - ingesteld zo snel mogelijk na de ontwenningperiode - een klein gunstig effect heeft op het behouden van abstinentie en het verminderen van het aantal drinkdagen, maar dat er aanwijzingen zijn dat acamprosaat niet effectief is in het verminderen van terugval in zwaar drinken of aantal glazen alcohol per dag.^{3,4}

Naltrexon en nalmefeen

Naltrexon en nalmefeen zijn antagonistische opioïdreceptoren. Opioïdreceptoren worden in verband gebracht met het belonende en euforiserende effect van alcohol. Naltrexon blokkeert de mu-, delta- en kappa-opioïdreceptor. Het heeft een remmende werking op het door alcohol en alcohol-cues gedreven beloningssysteem

en daarnaast heeft het een remmende werking op het euforiserende effect van alcohol. Naltrexon wordt voorgeschreven in een maximale dosering van 50 mg per dag. Nalmefeen is een antagonist van de mu- en delta-opioïdreceptor en een partiële agonist van de kappa-opioïdreceptor. Nalmefeen 18 mg is geregistreerd als 'zo nodig' ('*as needed*')-middel en kan worden ingenomen als de patiënt verwacht in een situatie te komen waarin het verleidelijk is om alcohol te gaan drinken of wanneer de patiënt net is begonnen met drinken. Nalmefeen kan op dat moment de belonende en euforiserende werking van alcohol remmen of wegnemen. De effectiviteit van deze twee middelen werd in twee grote meta-analyses nagegaan. In de eerdergenoemde meta-analyse van Jonas et al. werden patiënten alleen geïncludeerd als ze al drie of meer dagen abstinente waren en werd vooral gekeken naar abstinentie als behandeldoel.³ In deze meta-analyse werden totaal 53 gerandomiseerde onderzoeken naar de effectiviteit van naltrexon met in totaal 9140 patiënten geïncludeerd. Naltrexon 50 mg per dag was effectiever dan placebo in het reduceren van terugval in gebruik, ongeacht de hoeveelheid alcohol (5% minder terugval; NNT = 20) en in terugval in zwaar alcoholgebruik (9% minder terugval; NNT = 12; zie tabel 1). Daarnaast was naltrexon 50 mg effectiever dan placebo in het verminderen van het percentage drinkdagen (gemiddeld verschil -5,4%), het percentage zware drinkdagen (gemiddeld verschil -4,1%) en het aantal glazen alcohol (gemiddeld verschil -0,49 glazen per drinkdag). Naltrexon in een dosering van 100 mg per dag was niet effectiever dan placebo.

In de tweede meta-analyse van Palpacuer et al. werden patiënten geïncludeerd als ze nog actueel alcohol dronken en werd er vooral gekeken naar het gecontroleerd drinken van alcohol als belangrijkste uitkomst.⁵ In totaal deden 1675 patiënten mee aan 14 studies waarin naltrexon werd onderzocht en 2920 patiënten namen deel aan 9 studies waarin nalmefeen werd onderzocht. In deze meta-analyse bleek naltrexon niet effectiever te zijn dan placebo wat betreft de uitkomstmaten totale alcoholconsumptie, zware drinkdagen en hoeveelheid alcohol per dag (zie tabel 1). Nalmefeen was wel effectief op de uitkomstmaten alcoholconsumptie (standaardverschil -0,19), zware drinkdagen (standaardverschil -0,22) en hoeveelheid alcohol per dag (standaardverschil -0,26), maar deze effecten waren beperkt van omvang.

In vier studies werd naltrexon vergeleken met acamprosaat, maar geen enkele uitkomstmaat was significant verschillend.³ In drie studies waarin naltrexon met topi-

ramaat werd vergeleken werd ook geen verschil tussen beide middelen gevonden.⁴

In de richtlijn wordt geconcludeerd dat is aangetoond dat naltrexon 50 mg per dag een klein effect heeft in het voorkomen van terugval in (zwaar) alcoholgebruik, mits ingesteld na enkele dagen abstinentie.³ Daarentegen is het waarschijnlijk dat naltrexon niet effectief is met betrekking tot gecontroleerd gebruik voor patiënten die actueel alcohol drinken en niet eerst abstinente zijn.⁵ Voor deze laatste groep patiënten is het waarschijnlijk dat nalmefeen 18 mg 'zo nodig' wel effectief is op de uitkomstmaat gecontroleerd drinken.⁵

De voorschrijver dient zich er vóór de start van naltrexon of nalmefeen van te vergewissen dat er geen gebruik is van opioïde pijnstillers (zoals morfine of oxycodon). Patiënten die naltrexon gebruiken, dienen een document bij zich te hebben (bijvoorbeeld in de vorm van een geneesmiddelenmedaillon) waarop staat dat zij dit middel slikken, omdat opioïde pijnbestrijding niet of minder werkzaam is in combinatie met naltrexon, vanwege de antagonistische werking en de sterkere binding van naltrexon aan de opiaatreceptor vergeleken met de opioïde pijnstiller. Dit kan vervelende gevolgen hebben in spoedeisende situaties waar acute pijnstilling gewenst is.

Farmacotherapie met tweedekes off-labelmedicijnen

Topiramaat

Topiramaat is een anti-epilepticum waarvan het werkingsmechanisme nog niet helemaal duidelijk is. In ieder geval activeert het de GABA-receptor en antagoniseert het de glutamaatreceptor. Mogelijk heeft het ook een remmende werking op dopamine. Deze drie werkingsmechanismen zouden verklaringen kunnen zijn voor de effectiviteit van topiramaat bij de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol. In de Cochrane-review van Pani et al. werden zes studies met in totaal 979 patiënten geïncludeerd.⁶ Topiramaat in een dosering van maximaal 300 mg per dag was effectiever dan placebo met betrekking tot de uitkomstmaten aantal glazen alcohol per drinkdag (gemiddeld verschil -1,55 glazen), zware drinkdagen (standaardverschil -0,44) en percentage dagen abstinente (gemiddeld verschil 15,5%; zie tabel 1). Ook in drie later verschenen gerandomiseerde studies was topiramaat effectiever dan placebo.

In de richtlijn wordt geconcludeerd dat is aangetoond dat topiramaat 200-300 mg per dag een klein tot medium effect heeft op het bevorderen van abstinentie en het

verminderen van het aantal zware drinkdagen.^{4,6-8} Topiramaat dient rustig (25-50 mg/week) opgebouwd te worden om bijwerkingen, zoals sedatie en gastro-intestinale klachten te voorkomen. Door het inhiberende effect op CYP2C19 en het inducerende effect op CYP3A4 moet gelet worden op medicatie die door deze enzymen wordt afgebroken, bijvoorbeeld imipramine of diazepam. Terughoudendheid is met name geboden bij gebruik van de anticonceptiepil vanwege verminderde werking. Bij inzet van topiramaat dient te worden uitgelegd dat het gaat om off-labelmedicatie.

Baclofen

Baclofen is een selectieve GABA-B-receptoragonist die is geregistreerd voor de behandeling van spierspasmen. Het middel is ook onderzocht als zuchtremmend middel bij een stoornis in gebruik van alcohol. In 2018 verschenen vier meta-analyses die grotendeels dezelfde twaalf tot veertien gerandomiseerde studies (1128-1522 patiënten) includeerden. In de vier meta-analyses werden verschillende uitkomstmaten geanalyseerd. Over het algemeen was er veel heterogeniteit in de uitkomsten van de studies (wat suggereert dat het effect van baclofen sterk kan variëren tussen (groepen) mensen) en in geen van de meta-analyses was baclofen voor alle uitkomstmaten beter dan placebo. Baclofen was niet effectiever dan placebo voor het percentage dagen abstinentie (standaardverschil 0,21; zie tabel 1), maar het had wel een klein positief effect op volledige abstinentie aan het einde van de behandeling (OR = 1,93; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,17-3,17; 8 studies met 1244 patiënten; zie kader).^{9,10} Hierbij moet wel worden vermeld dat in de meta-analyse van Pierce et al.⁹ de voorlopige bevindingen van de grote, maar later sterk bekritiseerde studie van Rigal et al.¹¹ werden meegenomen.

In de richtlijn wordt daarom geconcludeerd dat er enige aanwijzing is dat baclofen effectief kan zijn in het bevorderen of behouden van abstinentie aan het eind van de behandeling^{9,10} en dat er aanwijzingen zijn dat baclofen niet effectief is in het verminderen van zwaar drinken.^{9,10,12,13}

In de praktijk wordt gezien dat er patiënten zijn die specifiek vragen naar baclofen. Sommige patiënten geven aan een sederende werking van baclofen te ervaren, met name bij hoge doseringen en er wordt afhankelijkheid van baclofen gemeld. Extra oplettendheid is met name geboden bij hoge doseringen baclofen in combinatie met continuering van drinken van alcohol vanwege mogelijk overmatige sedatie. Bij inzet van baclofen dient te worden uitgelegd dat het gaat om off-labelmedicatie.

Gabapentine

Ook gabapentine heeft indirect invloed op de glutamaat- en GABA-receptoren en kan als zuchtremmer gebruikt worden bij de stoornis in alcoholgebruik. In de meta-analyse van Kranzler et al. werden zeven studies met in totaal 730 patiënten geïncludeerd.¹⁴ De dosering gabapentine varieerde van 600-3600 mg per dag. Alleen voor de uitkomst 'zware drinkdagen' was gabapentine significant beter dan placebo (Hedges' g -0,64; zie tabel 1).

In de richtlijn wordt geconcludeerd dat er enige aanwijzing is dat gabapentine effectief is in het reduceren van zware drinkdagen en dat er aanwijzingen zijn dat gabapentine niet effectief is in het bewerkstelligen van abstinentie.¹⁴⁻¹⁶

Bij gebruik van gabapentine moet worden gemeld dat het om een off-labelvoorschrift gaat, dat het middel ook misbruikt kan worden en dat overmatige sedatie kan optreden in combinatie met alcoholgebruik.

Combinatie van verschillende medicijnen

In verschillende studies is bekeken of de combinatie van twee verschillende middelen effectiever is dan één middel. Er werd echter geen bewijs gevonden voor de superioriteit van de combinatie van twee middelen ten opzichte van één middel. In de richtlijn wordt echter wel ruimte gelaten om in uitzonderlijke gevallen disulfiram te combineren met een ander geregistreerd of off-label-geneesmiddel, maar dit is gebaseerd op theoretische overwegingen en de mening van professionals en niet op wetenschappelijke evidentie. In elk geval wordt ontraden twee medicijnen met hetzelfde werkingsmechanisme te combineren en er dient altijd eerst naar farmacologische monotherapie (plus psychotherapie) gestreefd te worden.

Algemene overwegingen

Vanwege de effectiviteit van de verschillende middelen wordt in de richtlijn geadviseerd aan elke patiënt die wordt behandeld in de tweede lijn altijd ook medicatie als behandeling bij een stoornis in alcoholgebruik aan te bieden. Dit dient gecombineerd te worden met uitleg over de werking en bijwerkingen en goede monitoring. Daarnaast wordt geadviseerd medicatie te combineren met psychosociale behandeling en psychotherapie. Vanzelfsprekend kan de patiënt afzien van medicamenteuze behandeling nadat deze adequaat geïnformeerd is. De aanbeveling is dan ook elke patiënt met een stoornis in alcoholgebruik te allen tijde te informeren over de verschillende medicamenteuze opties.

Bij het bespreken van de medicamenteuze opties dient allereerst aandacht te worden besteed aan het behandelingsdoel ('abstinentie' of 'minder drinken') en kan bij de

keuze van een middel rekening worden gehouden met patiëntgebonden factoren (bijvoorbeeld geen naltrexon of nalmeleen bij patiënten die opioïde pijnstillers of heroïne gebruiken of juist wel topiramaat voorschrijven in het geval van een comorbide epilepsie). In de multidisciplinaire richtlijn is ook ruimte voor het voorschrijven van medicatie zonder psychologische behandeling, mocht de patiënt dit uitdrukkelijk verzoeken. In de richtlijn wordt geadviseerd om onafhankelijk van het soort voorgeschreven medicatie de eerste twee weken tweemaal per week een contactmoment aan te bieden om bijwerkingen te monitoren en therapietrouw te bevorderen. Als vier tot zes weken na het bereiken van de beoogde dosering geen effect wordt gezien van de medicatie en de dosering niet (verder) kan worden verhoogd, wordt geadviseerd de medicatie (af te bouwen en) te stoppen en kan in overleg met de patiënt worden besloten andere medicatie te starten. Er is geen duidelijk advies over hoe lang de medicatie dient te worden gebruikt. In de praktijk lijkt een periode van minimaal zes tot twaalf maanden goed te werken. Het is in elk geval van belang dat samen met de patiënt kritisch wordt bekeken of de medicatie nog werkzaam of behulpzaam is en of het middel kan worden afgebouwd. Bijwerkingen kunnen vanzelfsprekend een reden zijn om de medicatie eerder te staken.

Verder zijn er vooralsnog onvoldoende aanwijzingen dat klinische kenmerken of genotypering kunnen helpen bij het maken van een keuze voor een van de beschreven medicijnen voor de stoornis in alcoholgebruik. Ook is er nog weinig kennis over het gericht voorschrijven van medicatie aan jongeren, vrouwen, zwangere vrouwen en ouderen en daarom zal toekomstig onderzoek zich moeten richten op deze patiëntengroepen.

Comorbide psychiatrische stoornissen

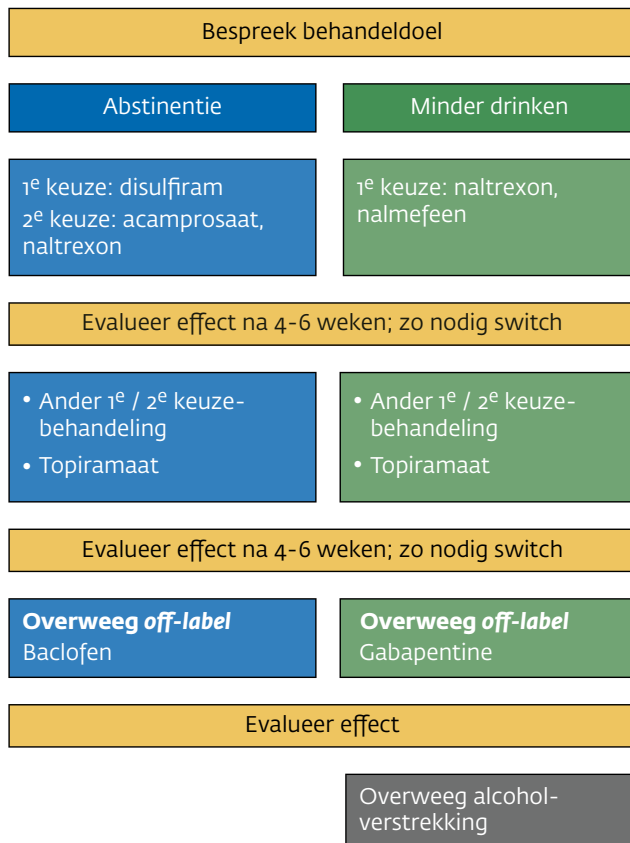
Over het algemeen geldt dat er beperkt onderzoek is verricht naar het effect van medicatie bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en comorbide andere psychiatrische stoornissen. In de richtlijn wordt geadviseerd de behandeling van ernstige comorbide stoornissen zo veel mogelijk parallel aan of geïntegreerd met een behandeling voor een stoornis in alcoholgebruik te laten plaatsvinden. Verder is het van belang de comorbide psychiatrische stoornissen zo veel mogelijk volgens de geldende richtlijnen te behandelen en zijn er geen duidelijke aanwijzingen deze behandeling anders vorm te geven bij patiënten die ook een stoornis in alcoholgebruik hebben. Wel dient bij sommige behandelingen een afweging te worden gemaakt tussen het risico van onderbehandeling enerzijds en het risico op interacties

tussen medicatie en alcohol anderzijds. Denk hierbij bijvoorbeeld aan het hogere risico op intoxicaties met lithium en TCA's bij alcoholgebruik.

In aanvulling op de geldende richtlijnen wordt geadviseerd om bij milde angst- en stemmingsstoornissen het beloop van de klachten na enkele weken abstinentie van alcohol af te wachten. Bij voortdurende of ernstige klachten kunnen antidepressiva wel degelijk effectief zijn bij het verminderen van comorbide angst en/of depressie.¹⁷ Bij psychotische stoornissen spreekt de richtlijn op basis van ervaring van de professionals de voorkeur uit voor nieuwere antipsychotica en met name clozapine. Deze middelen veroorzaken een beperktere remming van de D₂-receptor, waardoor de kans op toename van middelengebruik of zucht kleiner is.

Comorbide andere verslavingen

Ook voor comorbide andere verslavingen geldt dat de richtlijn adviseert deze volgens de geldende richtlijnen te behandelen, hoewel er beperkt onderzoek is gedaan bij patiënten met gecombineerd middelengebruik. Voor de combinatie van een stoornis in alcoholgebruik met cocaïnegebruik werd geen duidelijk bewijs gevonden voor het effect van naltrexon, disulfiram of topiramaat op beide verslavingen. Hoewel professionals deze middelen adviseren als *best practice* bij de stoornis in cocaïnegebruik, is niet aangetoond dat deze middelen effectief zijn bij de behandeling van patiënten met een gecombineerde stoornis in alcohol- en cocaïnegebruik.¹⁸ Bij een comorbide stoornis in het gebruik van opioïden zouden naltrexon of nalmeleen effectief kunnen zijn voor beide stoornissen. Vanwege de antagonistische effecten kunnen deze middelen echter pas worden gegeven als de patiënt enkele dagen abtinent is van opioïden, anders ontstaat er een acuut opioïd-onthoudingssyndroom. Naltrexon en nalmeleen kunnen daarom ook niet worden gebruikt bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en een comorbide stoornis in het gebruik van opioïden die geen abtinentiewens van opioïden hebben of bij patiënten met een opioïd-onderhoudsbehandeling. Overigens is er geen wetenschappelijk bewijs gevonden voor de effectiviteit van naltrexon of nalmeleen bij patiënten met de combinatie van alcohol- en opioïdgebruik. Bij comorbide GHB-gebruik zou baclofen effectief kunnen zijn voor beide stoornissen, maar in combinatie met alcohol en/of GHB is baclofen ook risicovol vanwege de bijwerking sedatie. Voor beide stoornissen geldt dat er weinig evidentie is voor de effectiviteit van baclofen en derhalve is terughoudendheid op zijn plaats.



Figuur 1 Stappenplan medicamenteuze behandeling stoornis in het gebruik van alcohol.

Stappenplan

In de richtlijn is een stappenplan opgenomen waarin de verschillende medicatiestappen staan beschreven voor de behandeling van een stoornis in alcoholgebruik. Op basis van de literatuur, de mening van ervaringsdeskundigen en professionals is onderscheid gemaakt tussen het behandeldoel 'abstinentie' en het behandeldoel 'minder drinken' (figuur 1).

Abstinentie: Vanwege de goede effectiviteit van disulfiram met ondersteuning bij inname op abstinentie (ook ten opzichte van andere middelen) wordt dit middel als eerste keuze aanbevolen bij het behandeldoel abstinentie. De andere geregistreerde middelen acamprosaat en naltrexon lieten een kleiner effect zien op behouden van abstinentie en deze behandelingen gelden daarom als tweede keuze. Indien een of meer van de geregistreerde medicaties niet effectief zijn gebleken, kan topiramaat als derde, off-label keuze aangeboden worden. Vanwege de zeer beperkte evidentie met betrekking tot de effectiviteit voor baclofen geldt dit middel als vierde off-label keuze; baclofen dient dus uitsluitend te worden voorgeschreven als andere middelen hebben gefaald.

Minder drinken: Voor het behandeldoel 'minder drinken' is de meeste evidentie voor nalmefeen 'zo nodig' en voor naltrexon; nalmefeen direct na aanmelding en naltrexon bij voorkeur slechts nadat eerst (kortdurende) abstinentie is bereikt. Topiramaat kan als tweedekeuze off-labelbehandeling gekozen worden. Voor gabapentine geldt dat er zeer beperkte evidentie is ten aanzien van de effectiviteit. Daarom wordt dit middel als derde off-label keuze toegevoegd voor de indicatie 'minder drinken' en dient uitsluitend te worden voorgeschreven als andere middelen hebben gefaald.

Conclusie

In de Multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol wordt de evidentie van de beschikbare medicatie voor de stoornis in alcoholgebruik uitgebreid beschreven. Op basis van deze evidentie en kennis van professionals en ervaringsdeskundigen is een stappenplan gemaakt met de verschillende medicamenteuze opties. De richtlijn in het algemeen en het stappenplan in het bijzonder geven houvast aan de arts en de patiënt om in gezamenlijkheid hierin een keuze te maken.

Relevante Psyfarartikelen

Neven A, Dumont GJH. De effectiviteit van baclofen bij alcoholafhankelijkheid. *Psyfar* 2016;11(4):26-9.

Rissik R, Neven A. Farmacotherapie voor alcoholmisbruik onder adolescenten. *Psyfar* 2019;14(4):29-31.

Luijkx H, Neven A, Schellekens AFA. De farmacologische behandeling van een depressieve stoornis bij patiënten met een comorbide stoornis in het gebruik van alcohol. *Psyfar* 2021;16(3):53-6.

Literatuur

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.psyfar.nl.

A. Neven, T. van Grinsven, P. Blanken, V. Hendriks, R. Spijkerman, J. van der Nagel en A. Schellekens hebben geen financiële relaties met de farmaceutische industrie, ontvangen geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en hebben geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp. W. van den Brink, financiële banden in het kader van consultatie: D&A Pharma (onbetaald), Kinnov Therapeutics (onbetaald), Camurus (betaald), Opiant (onbetaald), Takeda (betaald), Novartis (betaald), Mundipharma (betaald), Indivior (betaald), Merck Serono (betaald), Lundbeck (betaald), Angelini (betaald), Clearmind (betaald).

Tabel 1 Effectiviteit van eerstekeus geautoriseerde en tweedekeus off-labelmedicijnen voor behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol.

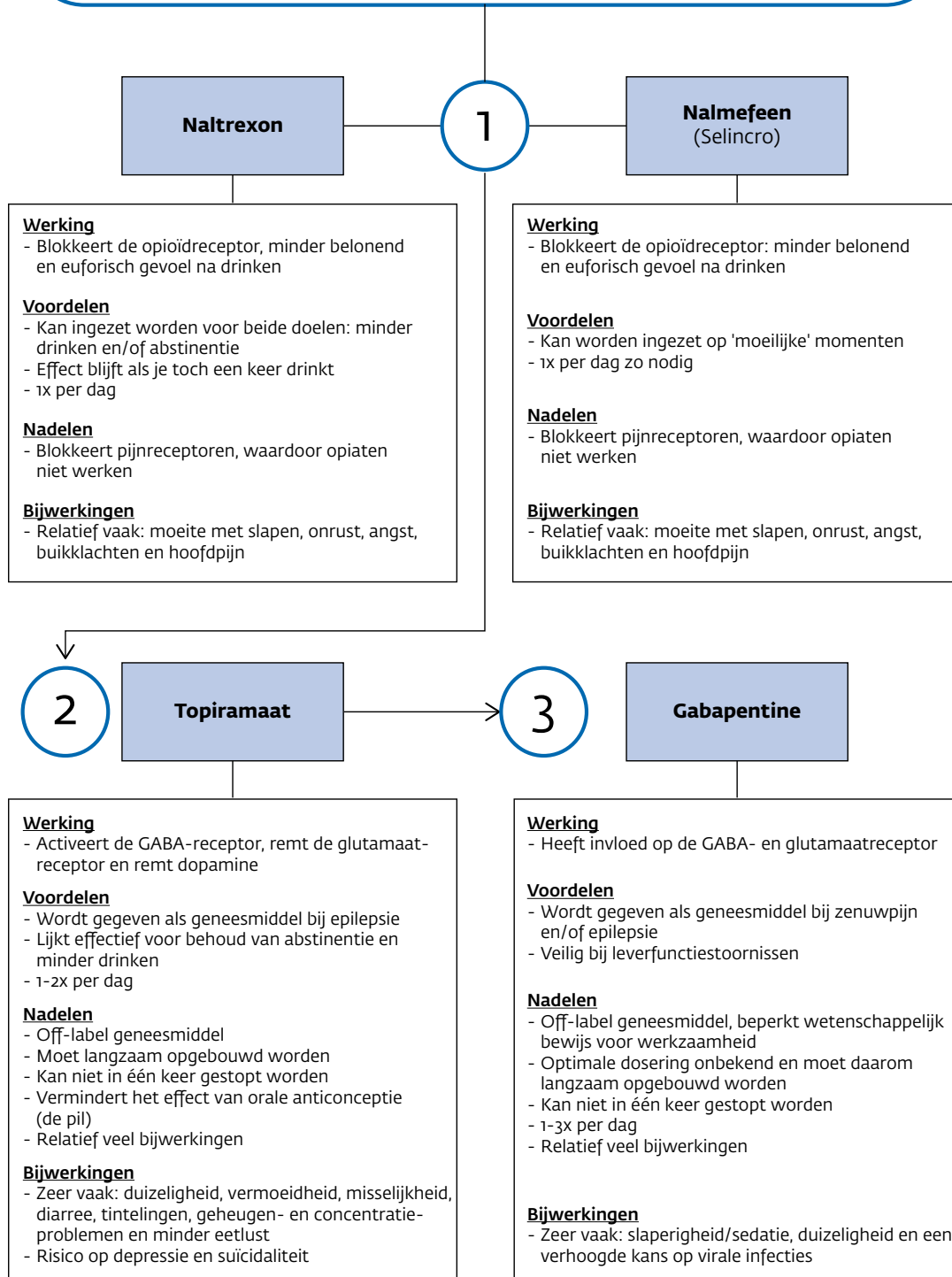
	acamprosaat – na abstinentie	naltrexon – na abstinentie	naltrexon – actuele drinkers	nalmefeen – actuele drinkers	topiramaat	baclofen	gabapentine
	Jonas et al., 2014 27 RCTs; 7.519 ptn	Jonas et al., 2014 53 RCTs; 9.140 ptn	Palpacuer et al., 2018 14 RCTs; 1.675 ptn	Palpacuer et al., 2018 9 RCTs; 2.920 ptn	Pani et al., 2014 6 RCTs; 979 ptn	Pierce et al., 2018 13 RCTs; 1.492 ptn	Kranzler et al., 2019 7 RCTs; 730 ptn
Terugval in 'enig' drinken, ongeacht de hoeveelheid / abstinentie	RD=-0.09; 95%-CI: -0.14 – -0.04 16 RCTs; 4.847 ptn NNT=12; 95%-CI: 8–26	RD=-0.05; 95%-CI: -0.10 – -0.002 16 RCTs; 2.347 ptn NNT=20; 95%-CI: 11–500					RR=1.33; 95%-CI: 0.84 – 2.10 6 RCTs; 673 ptn
Terugval in zwaar drinken *	RD=-0.01; 95%-CI: -0.04 – 0.03 7 RCTs; 2.496 ptn	RD=-0.09; 95%-CI: -0.13 – -0.04 19 RCTs; 2.857 ptn NNT=12; 95%-CI: 8–26					RR=0.80; 95%-CI: 0.57 – 1.13 6 RCTs; 673 ptn
Drinkdagen (aantal / percentage)	WMD=-8.8; 95%-CI: -12.8 – -4.8 13 RCTs; 4.485 ptn	WMD=-5.4; 95%-CI: -7.5 – -3.2 15 RCTs; 1.992 ptn					
Dagen abstinēt (aantal / percentage)					MD=15.5; 95%-CI: 4.6 – 26.5 3 RCTs; 537 ptn	SMD=0.21; 95%-CI: -0.24 – 0.66 7 RCTs; 457 ptn	Hedges' g = 0.26; 95%-CI: -0.16 – 0.69 4 RCTs; 476 ptn
Dagen zwaar drinken (aantal / percentage)		WMD=-4.1; 95%-CI: -7.6 – -0.6 6 RCTs; 521 ptn	SMD=-0.03; 95%-CI: -0.21 – 0.16 8 RCTs; 1.053 ptn	SMD=-0.22; 95%-CI: -0.32 – -0.12 7 RCTs; 1.644 ptn	SMD=-0.44; 95%-CI: -0.69 – -0.20 5 RCTs; 696 ptn		Hedges' g = -0.64; 95%-CI: -1.22 – -0.06 7 RCTs; 730 ptn
Aantal glazen op een drinkdag		WMD=-0.49; 95%-CI: -0.92 – -0.06 9 RCTs; 1.018 ptn	SMD=-0.04; 95%-CI: -0.31 – 0.23 8 RCTs; 677 ptn	SMD=-0.26; 95%-CI: -0.48 – -0.05 3 RCTs; 352 ptn	MD=-1.55; 95%-CI: -2.56 – -0.53 5 RCTs; 760 ptn		Hedges' g = -0.15; 95%-CI: -0.64 – 0.35 5 RCTs; 652 ptn
Totale alcohol consumptie			SMD=-0.11; 95%-CI: -0.40 – 0.18 5 RCTs; 793 ptn	SMD=-0.19; 95%-CI: -0.29 – -0.10 7 RCTs; 1.646 ptn			

Vetgedrukte effectgroottes en 95%-CI's zijn significant.

RD = risk difference; WMD = weighted mean difference; SMD = standardised mean difference; MD = mean difference; NNT = number needed to treat. 95%-CI = 95%-confidence interval; RCT = randomised controlled trial.

* zwaar drinken: 4 of meer eenheden/standaard glazen per dag voor vrouwen en 5 of meer eenheden/standaard glazen per dag voor mannen.

Ondersteunende medicatie bij een stoornis in alcoholgebruik: minder drinken



Ondersteunende medicatie bij een stoornis in alcoholgebruik: abstinentie

