

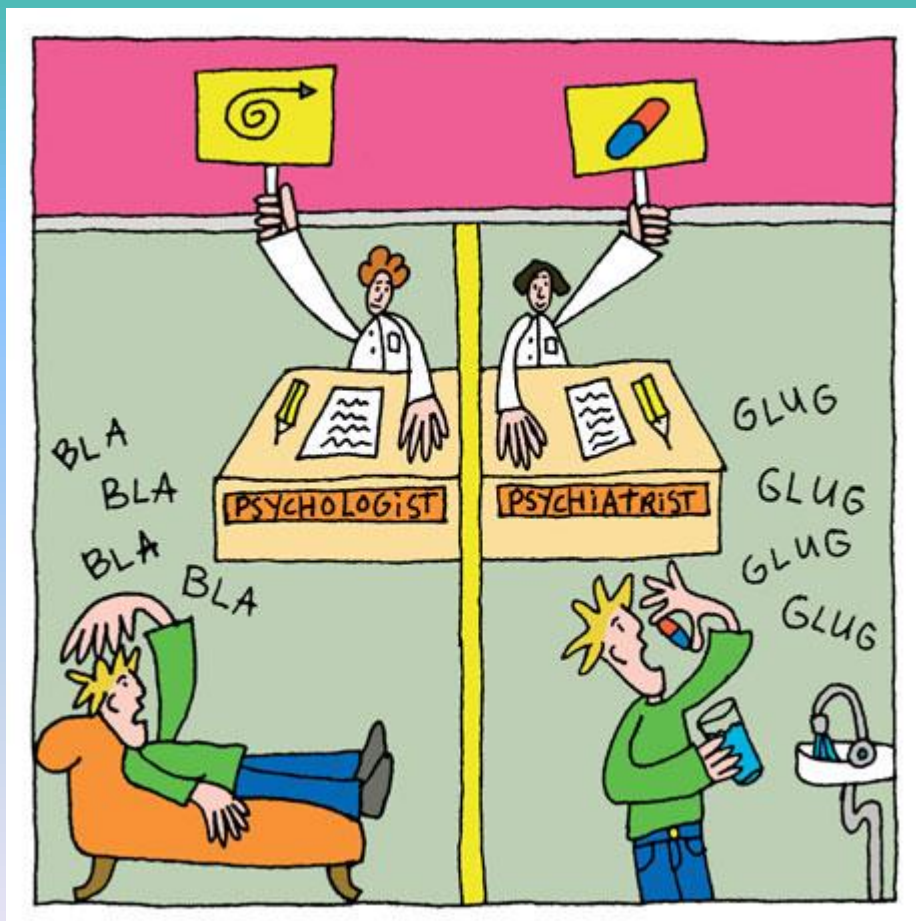
Farmacotherapie bij verslaving (naast CGT)

Lisette van der Vorst.

Verslavingsarts KNMG
AIOS psychiatrie Ggz-nhn



CGT + medicatie: effectiever?



Conclusie MDR: acamprosaat + psychosociale begeleiding

Niveau 1

Het effect van acamprosaat is onafhankelijk van de aard en de intensiteit van de psychosociale begeleiding die tegelijkertijd wordt aangeboden.

A2 De Wildt e.a., 2002; Hammarberg e.a., 2004; Reid e.a., 2005

B Soyka e.a., 2002; Pelc e.a., 2002

Conclusie MDR: Naltrexon + psychosociale begeleiding

Niveau 1

Het effect van naltrexon kan worden versterkt door een combinatie met cognitieve gedragstherapie of door medische consulten waarin expliciet aandacht wordt besteed aan therapietrouw, bijwerkingen en het beloop van de symptomen.

A1 Roozen e.a., 2006;

A2 Anton e.a., 2005

NB: Meta-analyse 2012 (Agosti et al.) geeft aan dat de toegevoegde waarde van CGT aan medicatie bij terugvalpreventie beperkt lijkt!

Conclusie MDR: Naltrexon + psychosociale begeleiding

Niveau 1

Het effect van naltrexon kan worden versterkt door een combinatie met cognitieve gedragstherapie of door medische consulten waarin **expliciet aandacht wordt besteed aan therapietrouw, bijwerkingen en het beloop van de symptomen.**

A1 Roozen e.a., 2006;

A2 Anton e.a., 2005

NB: Meta-analyse 2012 (Agosti et al.) geeft aan dat de toegevoegde waarde van CGT aan medicatie bij terugvalpreventie beperkt lijkt!

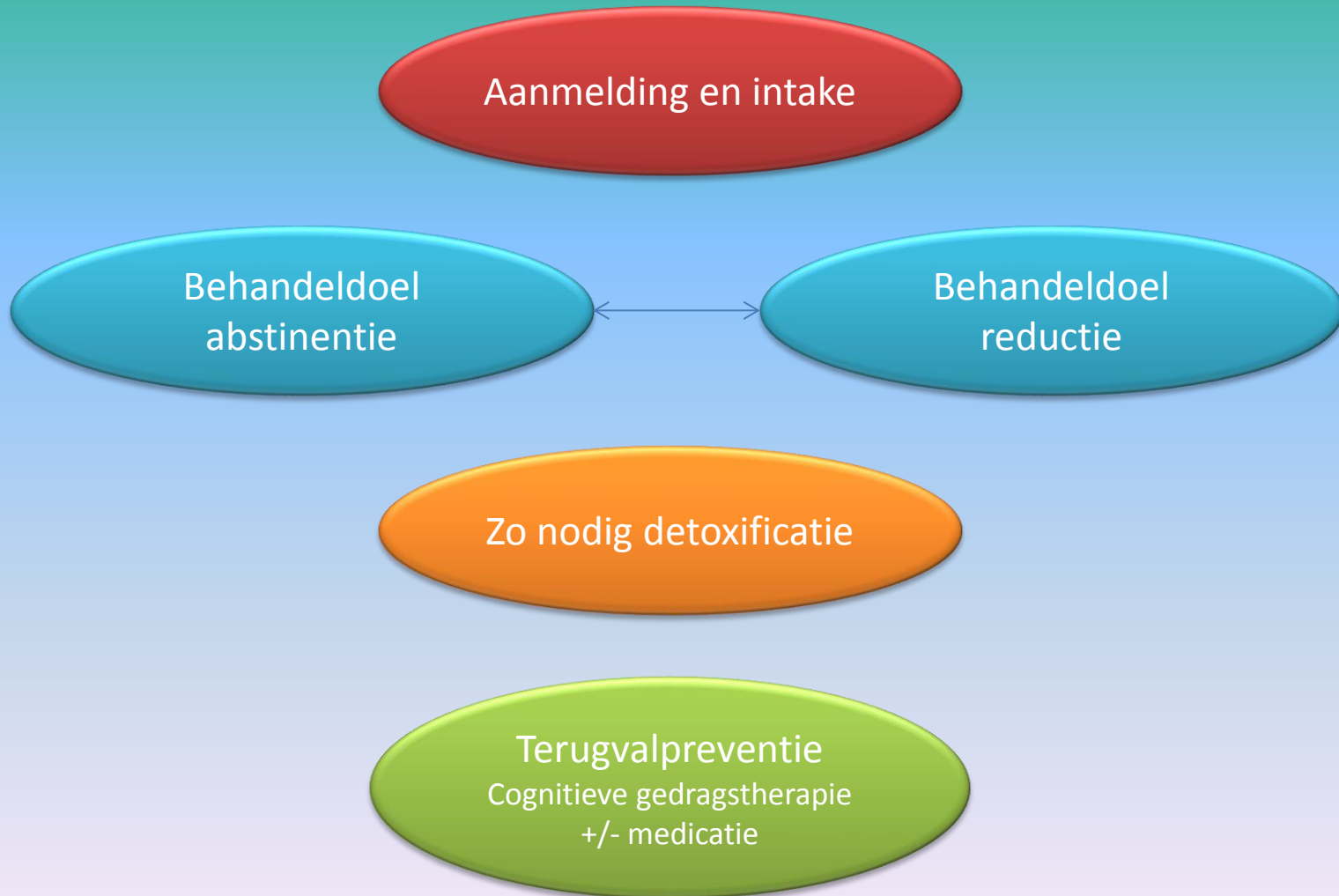
Wat kunnen “niet artsen” doen?



Doelen van Farmacotherapie


- Behandelen van onthoudingssymptomen
- Terugvalpreventie
- Het voorkomen van complicaties van de afwijking van alcohol door het metabolisme te remmen
- Harmreductie bij drugsgebruik door het voorschrijven van een
- Het verminderen van het positieve reinforcing effect of alcohol
- Ondershoudsbehandeling met een
- vervangend middel (methadon)
- Palliatie
- Het verminderen van craving en de negatieve reinforcing effecten van alcohol
- Behandeling van co-morbiditeit

Volgorde behandeling



Effectiveness of Pharmacological Interventions in Alcohol Dependent Patients

Wim van den Brink, Curr Drug abuse reviews, 2012, Vol. 5, No 1



| | Return tot Drinking | Return tot Heavy Drinking | Number of HDD | Side Effects | Remarks [§] |
|----------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------|--------------|--------------------------------|
| Disulfiram (D) | + | + | + | Serious | D>NTX/ACA/TOP |
| Naltrexon (NTX _{oral}) | RR=0,96 | RR=0,83* | -3,25 | Mild | NTX=ACA |
| Naltrexone (NTX _{inj}) | ? | RR=0,92 | -3,05 | Moderate | |
| Nalmefene (NAL) | RR=0,92 | RR=0,85 | -4,70 | Few | |
| Acamprosaat (ACA) | RR=0,86 | RR=0,99 | ? | Mild | |
| Comb NTX+ACA | ? | ? | ? | Moderate | Comb>NTX (NS) Comb>ACA (NS) |
| Topiramate (TOP) | + | + | + | Frequent | TOP=NTX No long term trials |
| Baclofen | + | ? | + | Mild | No long term trials |
| GHB | RR=0,19 | RR=0,34 | ? | Few | GHB>NTX No long term trials |
| Gabapentin | + | + | + | Mild | No long term trials |
| Antidepressants | - | - | - | Moderate | Ondansetron? |

#HDD = Heavy Drinking days.

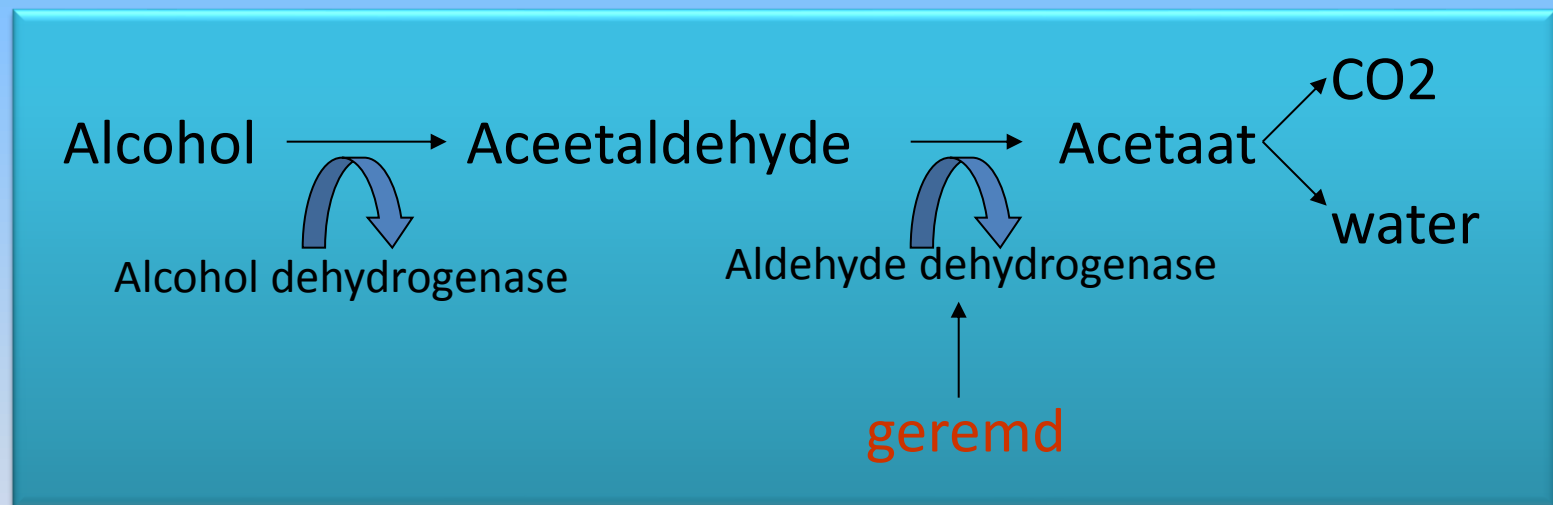
§Relative efficacy of the various medications compared to each other and absence of long term trials.

*Bold numbers indicate statistically significant RRs, ORs or MDs.

Disulfiram werkingsmechanisme

Werkingsmechanisme:

Blokkade van ALDH >> Stapeling van acetaldehyde bij alcohol consumptie!
= Aversief middel



Misselijkheid, braken, flushing, transpiratie, hoofdpijn
en hartkloppingen/ Pijn op de borst

Disulfiram effectiviteit

- Aanvankelijk bleek disulfiram in studies niet zo effectief¹.
- Onder toezicht ingenomen zijn de resultaten veel beter², en mogelijk effectiever dan andere medicatie voor alcoholafhankelijkheid.
 - Vergeleken met naltrexon (RR=1,95)⁵
 - Vergeleken met Acamprosaat (RR=1,91)⁵
 - Vergeleken met Topiramaat (RR=1,61)³.
- Met name bij lang bestaande alcoholafhankelijkheid⁴

1. Fuller et al, 1986, Garbutt et al,

2. Chick et al, 1992.


3. De Sousa et al, 2008

4. Diehl et al, 2010

5. Laaksonen et al, 2008

Effectiveness of Pharmacological Interventions in Alcohol Dependent Patients

Wim van den Brink, Curr Drug abuse reviews, 2012, Vol. 5, No 1



| | Return tot Drinking | Return tot Heavy Drinking | Number of HDD | Side Effects | Remarks [§] |
|----------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------|--------------|--------------------------------|
| Disulfiram (D) | + | + | + | Serious | D>NTX/ACA/TOP |
| Naltrexon (NTX _{oral}) | RR=0,96 | RR=0,83* | -3,25 | Mild | NTX=ACA |
| Naltrexone (NTX _{inj}) | ? | RR=0,92 | -3,05 | Moderate | |
| Nalmefene (NAL) | RR=0,92 | RR=0,85 | -4,70 | Few | |
| Acamprosaat (ACA) | RR=0,86 | RR=0,99 | ? | Mild | |
| Comb NTX+ACA | ? | ? | ? | Moderate | Comb>NTX (NS) Comb>ACA (NS) |
| Topiramate (TOP) | + | + | + | Frequent | TOP=NTX No long term trials |
| Baclofen | + | ? | + | Mild | No long term trials |
| GHB | RR=0,19 | RR=0,34 | ? | Few | GHB>NTX No long term trials |
| Gabapentin | + | + | + | Mild | No long term trials |
| Antidepressants | - | - | - | Moderate | Ondansetron? |

#HDD = Heavy Drinking days.

§Relative efficacy of the various medications compared to each other and absence of long term trials.

*Bold numbers indicate statistically significant RRs, ORs or MDs.

Naltrexon: Effectiviteit

Naltrexon is bewezen effectief^{1,2,3}.

- Vermindert de kans op terugval in excessief alcoholgebruik
- Vermindert het aantal dagen met forse consumptie
- Vermindert hoeveelheid alcohol per dag
- Geeft verbetering van Gamma-GT waarden
- Geen duidelijk effect op abstinenteduur^{1,3}!

Effectief in combinatie met minimale interventies (focus op therapietrouw) ^{4,5}.

1. Bouza, 2004
2. Rösner 2008
3. Rösner 2010
4. Anton et al. 2006
5. O'Malley SS et al, 2003

Effectiveness of Pharmacological Interventions in Alcohol Dependent Patients

Wim van den Brink, Curr Drug abuse reviews, 2012, Vol. 5, No 1

| | Return tot Drinking | Return tot Heavy Drinking | Number of HDD | Side Effects | Remarks [§] |
|----------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------|--------------|--------------------------------|
| Disulfiram (D) | + | + | + | Serious | D>NTX/ACA/TOP |
| Naltrexon (NTX _{oral}) | RR=0,96 | RR=0,83* | -3,25 | Mild | NTX=ACA |
| Naltrexone (NTX _{inj}) | ? | RR=0,92 | -3,05 | Moderate | |
| Nalmefene (NAL) | RR=0,92 | RR=0,85 | -4,70 | Few | |
| Acamprosaat (ACA) | RR=0,86 | RR=0,99 | ? | Mild | |
| Comb NTX+ACA | ? | ? | ? | Moderate | Comb>NTX (NS) Comb>ACA (NS) |
| Topiramate (TOP) | + | + | + | Frequent | TOP=NTX No long term trials |
| Baclofen | + | ? | + | Mild | No long term trials |
| GHB | RR=0,19 | RR=0,34 | ? | Few | GHB>NTX No long term trials |
| Gabapentin | + | + | + | Mild | No long term trials |
| Antidepressants | - | - | - | Moderate | Ondansetron? |

#HDD = Heavy Drinking days.

§Relative efficacy of the various medications compared to each other and absence of long term trials.

*Bold numbers indicate statistically significant RRs, ORs or MDs.

Acamprosaat Effectiviteit (II)

Cochrane review 24 RCT's N=6915¹

Acamprosaat (vergeleken met placebo)

- Verminderd risico op terugval (RR=0,86; NNT 9-11)
- Vergroot abstinentie duur
- Niet significant effect op voorkomen zwaar drinken of vermindering GammaGT.
- Misselijkheid en diarree zijn belangrijkste bijwerkingen^{2,3}.

Effectiveness of Pharmacological Interventions in Alcohol Dependent Patients

Wim van den Brink, Curr Drug abuse reviews, 2012, Vol. 5, No 1

| | Return tot Drinking | Return tot Heavy Drinking | Number of HDD | Side Effects | Remarks [§] |
|----------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------|--------------|--------------------------------|
| Disulfiram (D) | + | + | + | Serious | D>NTX/ACA/TOP |
| Naltrexon (NTX _{oral}) | RR=0,96 | RR=0,83* | -3,25 | Mild | NTX=ACA |
| Naltrexone (NTX _{inj}) | ? | RR=0,92 | -3,05 | Moderate | |
| Nalmefene (NAL) | RR=0,92 | RR=0,85 | -4,70 | Few | |
| Acamprosaat (ACA) | RR=0,86 | RR=0,99 | ? | Mild | |
| Comb NTX+ACA | ? | ? | ? | Moderate | Comb>NTX (NS) Comb>ACA (NS) |
| Topiramate (TOP) | + | + | + | Frequent | TOP=NTX No long term trials |
| Baclofen | + | ? | + | Mild | No long term trials |
| GHB | RR=0,19 | RR=0,34 | ? | Few | GHB>NTX No long term trials |
| Gabapentin | + | + | + | Mild | No long term trials |
| Antidepressants | - | - | - | Moderate | Ondansetron? |

#HDD = Heavy Drinking days.

§Relative efficacy of the various medications compared to each other and absence of long term trials.

*Bold numbers indicate statistically significant RRs, ORs or MDs.

Topiramaat effectiviteit

Effectief bij nog drinkende, alcoholafhankelijke patiënten: 3 RCT's^{1,2,3}

- Effectief in initiëren van abstinentie
 - Effectief in verminderen mate van alcoholgebruik
 - Effectief in verbeteren van GammaGT waarden
-
- Minimaal even effectief als naltrexon in vasthouden van abstinentie³.
 - In één studie minder effectief dan disulfiram⁴.

1. Johnson et al 2003,
2. Johnson et al, 2007
3. Baltieri et al, 2008
4. De sousa et al, 2008

Topiramaat (topamax[®])

Bijwerkingen¹:

- Frequent, dosisafhankelijkheid!
- Effectief vanaf: 75mg/dag²!

Contraindicaties:

- Vruchtbare vrouwen zonder anticonceptie.

- Paresthesieën (51%),
- Smaakverandering (23%),
- Anorexia (20%),
- Concentratiestoornissen (15%),
- Duizeligheid,
- Psychomotore vertraging,
- Geheugen- en concentratieproblemen,
- Nierstenen.

Effectiveness of Pharmacological Interventions in Alcohol Dependent Patients

Wim van den Brink, Curr Drug abuse reviews, 2012, Vol. 5, No 1

| | Return tot Drinking | Return tot Heavy Drinking | Number of HDD | Side Effects | Remarks [§] |
|----------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------|--------------|--------------------------------|
| Disulfiram (D) | + | + | + | Serious | D>NTX/ACA/TOP |
| Naltrexon (NTX _{oral}) | RR=0,96 | RR=0,83* | -3,25 | Mild | NTX=ACA |
| Naltrexone (NTX _{inj}) | ? | RR=0,92 | -3,05 | Moderate | |
| Nalmefene (NAL) | RR=0,92 | RR=0,85 | -4,70 | Few | |
| Acamprosaat (ACA) | RR=0,86 | RR=0,99 | ? | Mild | |
| Comb NTX+ACA | ? | ? | ? | Moderate | Comb>NTX (NS) Comb>ACA (NS) |
| Topiramate (TOP) | + | + | + | Frequent | TOP=NTX No long term trials |
| Baclofen | + | ? | + | Mild | No long term trials |
| GHB | RR=0,19 | RR=0,34 | ? | Few | GHB>NTX No long term trials |
| Gabapentin | + | + | + | Mild | No long term trials |
| Antidepressants | - | - | - | Moderate | Ondansetron? |

#HDD = Heavy Drinking days.

§Relative efficacy of the various medications compared to each other and absence of long term trials.

*Bold numbers indicate statistically significant RRs, ORs or MDs.

Effectiviteit Baclofen

- 3 RCT's naar terugvalpreventie
- 1^e RCT (N=39): 4 weken baclofen was effectief in het verminderen van angst, craving en op abstinenteduur en verminderde alcoholconsumptie¹
- 2^e RCT (N 84 + levercirrose): 12 weken baclofen verminderde craving en toegenomen abstinenteduur. Baclofen bleek veilig bij levercirrose².
- 3^e RCT (N=80): geen verschil met placebo na 12 weken, mogelijk minder ernstige afhankelijkheid³

- Geen lange termijnstudies.

1. Addolorato et al, 2002

2. Addolorato et al, 2007

3. Garbutt et al, 2010

Effectiviteit Baclofen II

- In de studies dosering: 3dd 10mg
- Casereport¹ pas effect op alcoholinname en craving bij dosering van 270mg / dag!
- Meestal weinig bijwerkingen en veilig bij verminderde leverfunctie², maar ook baclofen geïnduceerde hepatitis en reversibele psychische stoornissen beschreven^{3,4}
- Plaats binnen behandeling zeer onduidelijk!

1. Ameisen O, 2005
2. Leggio et al, 2010
3. Macaigne et al, 2011
4. Dore et al, 2011

Effectiveness of Pharmacological Interventions in Alcohol Dependent Patients

Wim van den Brink, Curr Drug abuse reviews, 2012, Vol. 5, No 1

| | Return tot Drinking | Return tot Heavy Drinking | Number of HDD | Side Effects | Remarks [§] |
|----------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------|--------------|--------------------------------|
| Disulfiram (D) | + | + | + | Serious | D>NTX/ACA/TOP |
| Naltrexon (NTX _{oral}) | RR=0,96 | RR=0,83* | -3,25 | Mild | NTX=ACA |
| Naltrexone (NTX _{inj}) | ? | RR=0,92 | -3,05 | Moderate | |
| Nalmefene (NAL) | RR=0,92 | RR=0,85 | -4,70 | Few | |
| Acamprosaat (ACA) | RR=0,86 | RR=0,99 | ? | Mild | |
| Comb NTX+ACA | ? | ? | ? | Moderate | Comb>NTX (NS) Comb>ACA (NS) |
| Topiramate (TOP) | + | + | + | Frequent | TOP=NTX No long term trials |
| Baclofen | + | ? | + | Mild | No long term trials |
| GHB | RR=0,19 | RR=0,34 | ? | Few | GHB>NTX No long term trials |
| Gabapentin | + | + | + | Mild | No long term trials |
| Antidepressants | - | - | - | Moderate | Ondansetron? |

#HDD = Heavy Drinking days.

§Relative efficacy of the various medications compared to each other and absence of long term trials.

*Bold numbers indicate statistically significant RRs, ORs or MDs.

Effectiviteit GHB

- Cochrane review: 13 RCT's (7 RCT's naar terugvalpreventie)
- Effectief in¹ :
 - Verminderen van craving naar alcohol
 - Vasthouden van abstinentie van alcohol
 - Voorkomen terugval naar zwaar alcoholgebruik
 - Weinig bijwerkingen: duizeligheid, diarree, hoofdpijn, rinitis en misselijkheid
 - Na 3 maanden mogelijk effectiever dan naltrexon
 - Bij patiënten met polimiddelenafhankelijkheid minder effect op craving en meer risico op verslaving².

Effectiveness of Pharmacological Interventions in Alcohol Dependent Patients

Wim van den Brink, Curr Drug abuse reviews, 2012, Vol. 5, No 1

| | Return tot Drinking | Return tot Heavy Drinking | Number of HDD | Side Effects | Remarks [§] |
|----------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------|--------------|--------------------------------|
| Disulfiram (D) | + | + | + | Serious | D>NTX/ACA/TOP |
| Naltrexon (NTX _{oral}) | RR=0,96 | RR=0,83* | -3,25 | Mild | NTX=ACA |
| Naltrexone (NTX _{inj}) | ? | RR=0,92 | -3,05 | Moderate | |
| Nalmefene (NAL) | RR=0,92 | RR=0,85 | -4,70 | Few | |
| Acamprosaat (ACA) | RR=0,86 | RR=0,99 | ? | Mild | |
| Comb NTX+ACA | ? | ? | ? | Moderate | Comb>NTX (NS) Comb>ACA (NS) |
| Topiramate (TOP) | + | + | + | Frequent | TOP=NTX No long term trials |
| Baclofen | + | ? | + | Mild | No long term trials |
| GHB | RR=0,19 | RR=0,34 | ? | Few | GHB>NTX No long term trials |
| Gabapentin | + | + | + | Mild | No long term trials |
| Antidepressants | - | - | - | Moderate | Ondansetron? |

#HDD = Heavy Drinking days.

§Relative efficacy of the various medications compared to each other and absence of long term trials.

*Bold numbers indicate statistically significant RRs, ORs or MDs.

Praktijk: Doel ten aanzien van gebruik & klachten bepalen de keuze



| Doel van de cliënt | Eventueel behandelvoorstel | |
|--|---|---|
| <p>Abstinentie</p> <p>Denk aan vitaminesuppletie bij beiden doelen!</p> | Ondersteunen ontgiftiging | Benzodiazepinen |
| | Verminderen van craving | Acamprosaat/ Topiramaat/ naltrexon |
| | 'stok achter de deur' / vergroten van controle | Disulfiram |
| | Weerstand kunnen bieden aan sociale druk | CGT/ Disulfiram |
| | Verminderen van angst/onrust | Baclofen/ Acamprosaat |
| <p>Reductie van alcoholgebruik (bijv. sociale alcoholconsumptie)</p> | <p>Vermindering van craving/ medicamenteuze ondersteuning</p> | <p>Naltrexon, Nalmefeen, Topiramaat</p> |

Farmacotherapie bij opiaatafhankelijkheid

Onderhoudsbehandeling^{1,2,3}:

- Methadon (60-100mg)
- Buprenorfine (12-24mg)

Terugvalpreventie:

- Naltrexon + psychosociale behandeling vermindert terugvalrisico in heroïne vergeleken met behandeling zonder naltrexon⁴.

1. Brink, W. van den, 2012
2. Lingford-hughes et al, 2012 (BAP-guidelines)
3. Loth, C et al, 2012 (RIOB)
4. Minozzi et al. 2011 (Cohrane review)

Farmacotherapie bij Benzodiazepinen afhankelijkheid

Afbouw:

- Omzetting in middelen met lange halfwaardetijd
- Psychologische behandeling heeft toegevoegde waarde met name bij comorbide slaapstoornissen of angstklachten¹.

Behandelen van onderliggende problematiek:

In individuele studies effectiviteit aangetoond van:

- Melatonine²
- Valproïnezuur of trazodon³
- Paroxetine⁴
- Imipramine en buspiron⁵

1. Lingford-Hughes et al, 2012 (BAP guidelines)

2. Garfinkel et al, 1999

3. Rickels et al, 1999

4. Nakao M et al, 2006

5. Rickels et al, 2000

Farmacotherapie bij Cocaïne afhankelijkheid

Geen geneesmiddelen geregistreerd.

Wel middelen getest op effectiviteit.

- Disulfiram effectief in het verminderen cocaïnegebruik¹
 - Hypothese:
 - Beloning verminderen van cocaïnegebruik
 - Aversieve reactie na cocaïnegebruik
 - Dopaminesubstitutie bij hypodopaminerge verslaafden.
- Psychostimulantia niet effectief in² :
 - Vergroten van behandelretentie
 - Verminderen van cocaïnegebruik
 - Enkele studies positieve trend op het bereiken van abstinentie met dextroamfetamine, bupropion en modafinil.
- Niet effectief: dopamine-agonisten³, antidepressiva, antipsychotica⁴, anti-epileptica⁵.
 - Topiramaat⁶ en naltrexon⁷ enkele positieve studies.

1. Mulder & Dom, 2012

6. Kampman et al, 2004

2. Castells et al, 2010

7. Schmitz et al, 2001

3. Amato et al, 2011

4. Amato et al, 2007

5. Minozzi et al, 2008

Farmacotherapie bij Amfetamine afhankelijkheid

Geen geneesmiddelen geregistreerd.

Geen bewezen effectieve middelen.

- Antidepressiva niet effectief in het verminderen van amfetaminegebruik.
 - Fluoxetine mogelijk vermindering craving op korte termijn en Imipramine mogelijk verhoging van behandelretentie op middellange termijn¹
- Substitutie therapie met psychostimulantia is niet effectief²
 - Dexamfetamine, bupropion, methylfenidaat, modafinil geen effect op amfetaminegebruik en craving.

1. NICE Guideline, 2011
2. Pérez-Mañá et al, 2013

Farmacotherapie bij Cannabis afhankelijkheid

Geen geneesmiddelen geregistreerd.

Geen bewezen effectieve middelen.

- Buspiron
 - ↓ Craving cannabis, gebruik en symptomen van geïrriteerdheid en somberheid in 1 RCT¹.
- Acetylcysteïne
 - ↓ Cannabisgebruik, emotionaliteit en compulsiviteit^{2,3}.

1. Aimee L et al, 2009
2. Gray et al, 2010
3. Gray et al, 2012

Farmacotherapie bij Gok verslaving

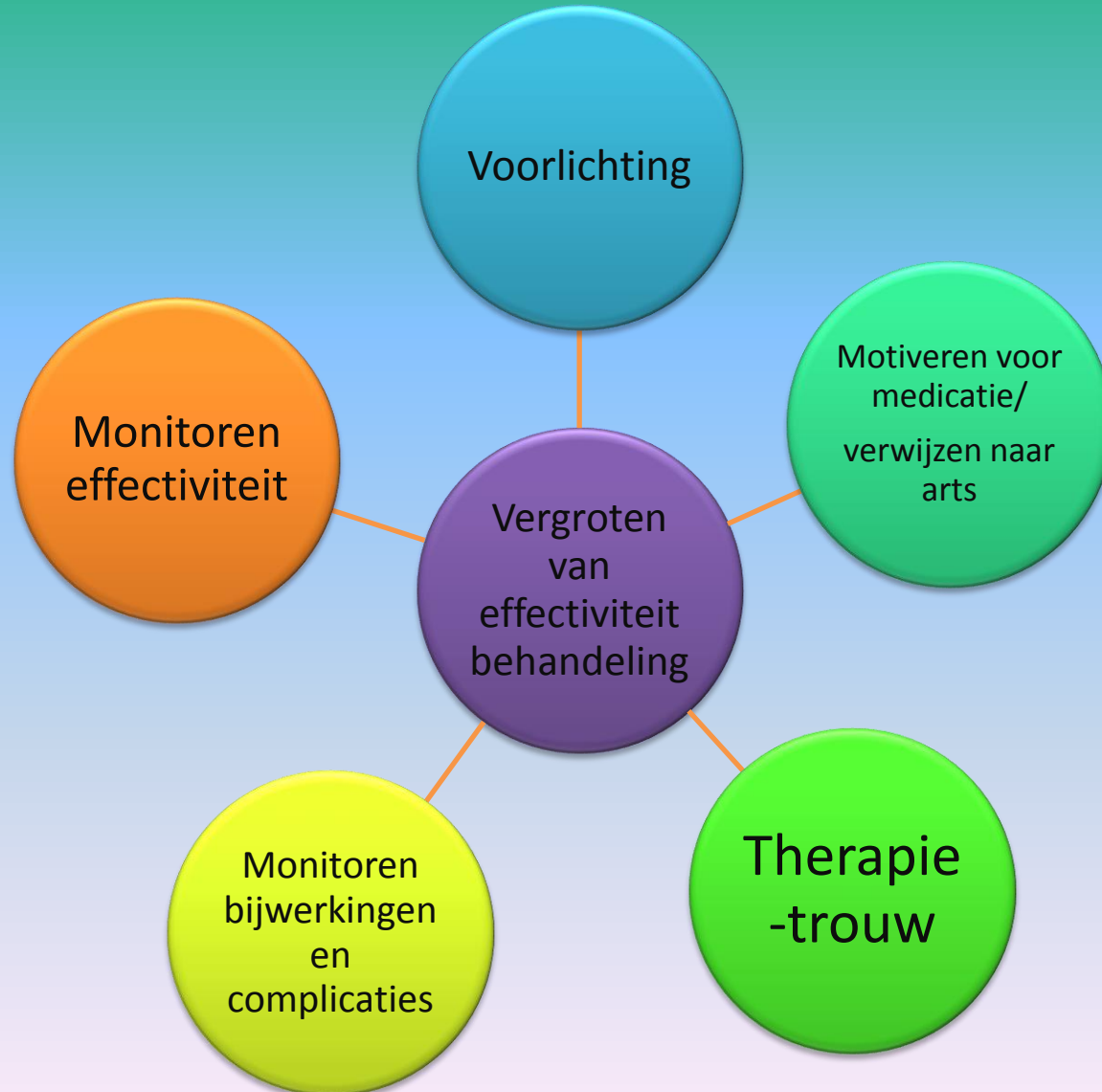
Geen geneesmiddelen geregistreerd.

Geen bewezen effectieve middelen.

- Naltrexon en nalmefene veelbelovend¹
- Patiënten met hoge mate van impulsiviteit mogelijk baat bij modafinil².

1. Grant JE et al, 2008
2. Zack M, Poulos CX, 2009

Wat kunnen “niet artsen” doen?



Therapietrouw

- Kom in elk consult terug op de inname van de medicatie (benadruk belang).
- Geef voorlichting over de ernst van de aandoening, herinner eventueel aan de klachten die bestonden voor het stoppen met gebruik.
- Licht voor over de bijwerkingen en vraag er in de eerste consulten expliciet naar.

Therapietrouw

- Geef advies over hoe om te gaan met bijwerkingen.
- Bevorder rituelen rond inname.
- Zoek naar geheugensteuntjes
 - (evt. aanschaf medicijnbox/ instellen APPs).
- Schakel een 'belangrijke derde of coach' in ten behoeve van inname onder toezicht.

Einde presentatie

- Ik dank u voor uw aandacht!
- Vragen?



Literatuur/ interessante sites

Multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van Alcohol; richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol, 2009

Brink, W. van den. (2012) Evidence-based Pharmacological treatment of substance Use Disorders and Pathological Gambling. Current Drug Abuse Reviews, 2012,5, 3-31

Lingford-Hughes, A.R., Welch, S., Peters, L., Nutt, D.J. (2012). BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. Journal of Psychopharmacology 0(0) 1 –54. Downloaded from jop.sagepub.com on May 28, 2012

NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence (2011) Alcohol Use disorders, diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. National Clinical Practice Guideline 115. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

Loth, C., Wits, E., Jong, C. de, & Mheen, D. van de (2012) Richtlijn Opiaatonderhoudsbehandeling (RIOB). Herziene versie. Amersfoort: Resultaten Scoren.

