

## 1.1 Samenvatting literatuur

### 1.1.1 Farmacotherapie met geautoriseerde medicijnen

#### 1.1.1.1 Acamprosaat

Acamprosaat is een van de geregistreerde medicijnen voor de behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol. Het precieze werkingsmechanisme is nog niet bekend, maar vermoedelijk herstelt acamprosaat de balans tussen gamma-aminoboterzuur (GABA) en glutamaat, waardoor de hunkering naar alcohol afneemt.

#### **Meta-analyse**

De meest recente meta-analyse waarin gekeken werd naar de effectiviteit van (onder andere) acamprosaat is van Jonas et al. (2014). In deze meta-analyse waren 27 gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van acamprosaat opgenomen (7519 patiënten; gemiddelde leeftijd midden veertig; in de meeste trials 11 tot 36% vrouw), waarvan 22 dubbelblinde, placebogecontroleerde studies en de overige studies 'head-to-head' vergelijkingen, in bijna alle gevallen met naltrexon. In de meeste studies ging het om patiënten die voorafgaand aan de inclusie gedetoxificeerd en/of (ten minste drie dagen) abtinent waren. De dosis acamprosaat varieerde van 1.000 tot 3.000 mg/dag; in de meeste studies ging het om een dosis van 1.998 mg/dag, die drie maal daags 666 mg werd ingenomen. In vrijwel alle trials was acamprosaat (en de vergelijkingsmedicatie) een 'add-on' op een onderliggende psychologische of psychosociale behandeling. De behandelduur varieerde van 12 tot 52 weken, maar was in de meeste trials (18 van de 22) 13 tot 26 weken. In de meta-analyse waren de volgende studies opgenomen:

- Anton et al., 2006
- Baltieri et al., 2004
- Berger et al., 2013
- Besson et al., 1998
- Chick et al., 2000
- Geerlings et al., 1997
- Gual et al., 2001
- Kiefer et al., 2003
- Lhuintre et al., 1985
- Lhuintre et al., 1990
- Mann et al., 2013
- Mason et al., 2006
- Morley et al., 2006
- Paille et al., 1995
- Pelc et al., 1992
- Pelc et al., 1997
- Poldrugo et al., 1997
- Ralevski et al., 2011
- Sass et al., 1996
- Tempesta et al., 2000
- Whitworth et al., 1996
- Wolwer et al., 2011

Van de 16 trials met als uitkomstmaat terugval in enig alcoholgebruik (d.w.z. abtinentie versus 'any drinking'), was het risico op bias laag in vier trials en medium in 12 trials.

Acamprosaat was ten opzichte van placebo significant geassocieerd met 9% minder patiënten die terugvielen in enig alcoholgebruik (NNT=12 [klein effect]; 'risk difference' RD=-0.09; 95%-CI: -0.14– -0.04; 16 studies, 4847 patiënten), met substantiële heterogeniteit ( $I^2=81%$ ). Ook was acamprosaat significant geassocieerd met minder dagen dat gedronken werd ('weighted mean difference' WMD=-8.8; 95%-CI: -12.8– -4.8; 13 studies, 4485 patiënten).

Wanneer gekeken werd naar terugval in zwaar alcoholgebruik ('heavy drinking') als uitkomstmaat was acamprosaat niet significant superieur aan placebo (RD=-0.01; 95%-CI: -0.04–0.03; 7 studies, 2496 patiënten). Evenmin werden op de overige uitkomstmaten significante verschillen ten opzichte van placebo gevonden (percentage zware drinkdagen; aantal glazen per dag dat gedronken werd). Opvallend is dat acamprosaat in de omvangrijke COMBINE studie (Anton et al., 2006) in geen van de behandelcondities en op geen van de uitkomstmaten effectiever was dan placebo.

Acamprosaat werd in de meta-analyse van Jonas et al. (2014) in vier studies 'head-to-head' vergeleken met naltrexon. Op geen van de drie uitkomstmaten was sprake van een significant verschil

in effectiviteit tussen beide medicaties: terugval in enig alcoholgebruik (RD=0.02; 95%-CI: -0.03–0.08; 3 studies, 800 patiënten); terugval in zwaar alcoholgebruik (RD=0.01; 95%-CI: -0.05–0.06; 4 studies, 1141 patiënten); percentage drinkdagen (WMD=-2.98; 95%-CI: -13.4–7.5; 2 studies; 720 patiënten).

Vier trials hadden betrekking op het langere termijn effect (48-52 weken) van acamprosaat. Aan het eind van deze behandelperiode was acamprosaat ten opzichte van placebo geassocieerd met 11% minder terugval in alcoholgebruik (RD=-0.11; 95%-CI: -0.16–0.06; 4 studies) en 12% minder drinkdagen (WMD=-12.2; 95%-CI: -16.4– -8.0; 4 studies). RCTs of anderszins gecontroleerde studies naar acamprosaat met een langere behandelduur dan 1 jaar zijn niet beschikbaar.

Na deze meta-analyse verscheen – onder auspiciën van de American Psychiatric Association – nog een systematische review van Reus et al. (2017), waarin nog één nieuwe studie naar acamprosaat was opgenomen. In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial van 24 weken bij 327 alcoholafhankelijke patiënten van Higuchi et al. (2015) was acamprosaat ten opzichte van placebo geassocieerd met een significant hoger percentage abstinente patiënten (47.2% versus 36.0%; verschil 11.3%; 95%-CI: 0.6–21.9%; p=0.039). Deze bevinding is in lijn met de resultaten uit de bovenstaande meta-analyse.

### **Aanvullende literatuurstudie**

Na Reus et al. (2017) zijn geen nieuwe gerandomiseerde trials naar acamprosaat verschenen die aan onze selectiecriteria voldoen. Wel vonden wij twee RCTs van oudere datum die binnen onze selectie vallen. In een dubbelblinde, placebogecontroleerde trial naar de effectiviteit van 8 weken acamprosaat bij 142 alcoholafhankelijke patiënten in Zuid Korea vonden Namkoong et al. (2003) op geen van de alcoholconsumptie uitkomstmaten, waaronder cumulatieve abstinenteduur, heavy drinking dagen en tijd tot terugval, significante verschillen tussen de acamprosaat- en placebogroep. In een open-label trial naar de effectiviteit van de standaardbehandeling plus acamprosaat ten opzichte van alleen de standaardbehandeling bij 422 alcoholafhankelijke patiënten in de huisartsenpraktijk in Frankrijk van Kiritzé-Topor et al. (2004) was de cumulatieve abstinenteduur proportie 0.81 in de acamprosaatgroep en 0.67 in de standaardbehandeling (p<0.001). Deze studies hadden respectievelijk een medium en hoog risico op bias. Mede gezien het respectievelijk medium en hoge risico op bias geven deze trials geen aanleiding de conclusies uit de bovenstaande meta-analyses aan te passen.

### **Specifieke groepen**

#### *Jongeren*

In de enige tot dusver uitgevoerde (dubbelblinde) RCT naar de effectiviteit van acamprosaat bij adolescenten (N=26) vonden Niederhofer & Staffen (2003) minder terugval in alcoholgebruik en langere cumulatieve abstinenteduur in de acamprosaatgroep dan in de placebogroep. Vanwege de kleine omvang en de methodologische beperkingen kunnen aan deze trial geen conclusies verbonden worden.

#### *Vrouwen*

In hun rapport over sekse en gender bij stoornissen in het gebruik van alcohol concluderen Hallers-Haalboom et al. (2017) dat acamprosaat onvoldoende bij vrouwen is onderzocht (in onderzoek ± 22% vrouwen), maar mogelijk even effectief is bij mannen en vrouwen.

#### *Zwangeren*

Volgens het farmacotherapeutisch kompas dient acamprosaat alleen op strikte indicatie te worden gebruikt, dat wil zeggen wanneer gebruik nodig is om abstinentie te bereiken ten einde teratogene schade door alcohol te voorkomen. *In geval van vragen of twijfel kan contact worden opgenomen met een van de POP-poli's in Nederland.*

### **Veiligheid**

De meest voorkomende bijwerking van acamprosaat is diarree (>10%; Farmacotherapeutisch Kompas), op afstand gevolgd door o.a. buikpijn, misselijkheid en jeuk (1-10%). De bijwerkingen zijn meestal mild van aard. In de meta-analyse van Jonas et al. (2014) verschilde het risico op staken van de behandeling vanwege bijwerkingen in de acamprosaatconditie niet van die in de placeboconditie. Acamprosaat wordt door de nieren uitgescheiden en niet gemetaboliseerd in de lever. Acamprosaat is gecontra-indiceerd voor patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie. Er zijn geen relevante interacties met andere medicijnen bekend.

### 1.1.1.2 Disulfiram

Disulfiram ('Antabus'; 'Refusal') is al sinds 1949 geregistreerd als medicijn voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid. Het middel remt het enzym aldehyde-dehydrogenase, waardoor bij de afbraak van alcohol een verhoogde concentratie acetaldehyde in het bloed ontstaat, met als gevolg zeer onaangename verschijnselen zoals rood aanlopen, bonzende hoofdpijn, hevige transpiratie, braken en versnelde hartslag. Deze lichamelijke reactie wordt de disulfiram-alcohol reactie genoemd. Het effect van disulfiram bij alcohol berust niet op een direct farmacologisch mechanisme maar voornamelijk op psychologische werking: de angst voor het ervaren van bovengenoemde onaangename gewaarwordingen in het geval tóch alcohol gedronken zou worden. Disulfiram zou om die reden niet zozeer als een aversieve medicatie beschouwd moeten worden maar als een middel met afschrikwekkende werking ('*deterrent*'; Brewer et al., 2017).

#### Meta-analyse

De meest recente meta-analyse over de effectiviteit van disulfiram in de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol is afkomstig van Skinner et al. (2014). In de meta-analyse werden 22 gerandomiseerde trials geïnccludeerd (2414 patiënten, waarvan 107 adolescenten en 32 ouderen >60 jaar; 89% man), waarin disulfiram (150-400 mg/d) werd vergeleken met placebo (7 studies); 'geen disulfiram' (8 studies); acamprosaat (3 studies); naltrexon (10 studies), topiramaat (1 studie) en GHB (1 studie). De literatuur werd tot en met november 2012 geraadpleegd.

Van de 22 studies waren vijf trials geblindeerd, 15 trials open-label en twee trials met zowel een geblindeerde als open-label conditie. Hoewel (dubbel-)blinde studies wereldwijd als gouden standaard worden beschouwd voor het bepalen van de effectiviteit van een medicijn, geldt voor disulfiram dat blinding van de studiemedicatie juist *niet* geschikt is. De wetenschap dat het drinken van alcohol bij disulfiramgebruik zou resulteren in zeer onaangename verschijnselen vormt immers de kern van de werking van disulfiram, en in een geblindeerde trial is te verwachten dat patiënten in alle behandelcondities dezelfde mate van vrees hebben voor een disulfiram-alcohol reactie na alcoholinname, waardoor geen contrast in effectiviteit tussen de behandelcondities te verwachten is. Bovendien kan de patiënt de blinding eenvoudig opheffen: een kleine hoeveelheid alcohol resulteert bij degenen die disulfiram krijgen al binnen enkele minuten in een onaangenaam effect. De meeste trials die naar disulfiram zijn verricht, zijn om die reden open-label studies.

Een tweede belangrijk aspect bij disulfiram is het belang van ondersteuning/supervisie van inname van de medicatie. Hoewel medicatietrouw bij alle farmacologische behandelingen van een alcoholstoornis belangrijk is, geldt dat in het bijzonder voor disulfiram: zonder inname van disulfiram immers geen afschrikwekkende bescherming tegen de disulfiram-alcohol reactie. Van de 22 studies was bij 12 trials sprake van supervisie van de medicatie-inname en bij acht trials geen supervisie. In de overige twee trials was de inname bij een deel van de patiënten gesuperviseerd. In de meta-analyse van Skinner et al. (2014) werden de volgende studies geïnccludeerd:

- Ulrichsen et al., 2010
- De Sousa & Jagtap, 2009
- Laaksonen et al., 2008
- Pettinati et al., 2008
- De Sousa & De Sousa, 2004
- Niederhofer & Staffen, 2003
- Petrakis et al., 2000
- Bardeleben et al., 1999

- De Sousa et al., 2008
- De Sousa & De Sousa, 2008
- Grassi et al., 2007
- Nava et al., 2006
- Petrakis et al., 2005
- De Sousa & De Sousa, 2005
- Carroll et al., 2004
- Carroll et al., 1998
- Carrol et al., 1993
- Chick et al., 1992
- Fuller et al., 1986
- Ling et al., 1983
- Fuller & Roth, 1979
- Gerrein et al., 1973

Het aantal deelnemers per trial varieerde van 18 tot 605; in tien trials ging het om minder dan 100 deelnemers. De interventieduur varieerde van 8 tot 52 weken. In vrijwel alle trials was de studiemedicatie een 'add-on' op wekelijkse cognitieve gedragstherapie of counseling.

De methodologische kwaliteit van de studies werd door Skinner et al. op een 6-item lijst van de Cochrane Collaboration beoordeeld (Higgins & Altman, 2008). Het risico op bias was laag (score 4) in twee trials, matig-hoog (score 2-3) in 13 trials en hoog (score 0-1) in zeven trials. In het geval van open-label trials werd het risico op bias vanwege afwezigheid van blinding als 'niet van toepassing' beschouwd. Niettemin was in vrijwel alle studies (ook) sprake van risico op bias in meerdere andere domeinen: *sequence generation*, *allocation concealment*, *selective reporting* en *incomplete outcome data* (Skinner et al., 2014).

Als uitkomstmaat hanteerden Skinner et al. de primaire uitkomstmaat zoals die door de auteurs van de afzonderlijke studies was gehanteerd. In alle studies betrof het een alcoholabstinentiegerelateerde maat. In de meta-analyse maakten Skinner et al. geen onderscheid tussen de verschillende primaire uitkomstmaten.

Gecombineerd over alle 22 studies vonden Skinner et al. een significant effect van disulfiram ten opzichte van – en los van de aard van – de controleconditie (Hedge's  $g=0.58$  [medium effect]; 95%-CI: 0.35–0.82; 22 studies, 2252 patiënten), met substantiële heterogeniteit ( $I^2=72%$ ).

Onderscheiden naar open-label versus geblindeerde trials was het effect van disulfiram ten opzichte van de controlecondities significant in de open-label trials ( $g=0.70$  [medium tot groot effect]; 95%-CI: 0.46–0.93; 17 studies, 1885 patiënten), met substantiële heterogeniteit ( $I^2=65%$ ), maar niet significant in de geblindeerde trials ( $g=0.01$  [niet significant]; 95%-CI: -0.29–0.32; 7 studies, 839 patiënten). Vergelijkbaar hiermee vonden Skinner et al. een significant effect van disulfiram in de trials met supervisie van de medicatie-inname ( $g=0.82$  [groot effect]; 95%-CI: 0.59–1.05; 13 studies; 1133 patiënten), met medium heterogeniteit ( $I^2=0.46$ ), maar geen effect in de trials zonder gesuperviseerde inname ( $g=0.26$  [niet significant]; 95%-CI: -0.02–0.53; 5 studies, 983 patiënten).

Wanneer werd gekeken naar het type controleconditie, was disulfiram in studies met een 'head-to-head' vergelijking significant superieur ten opzichte van:

- naltrexon ( $g=0.77$  [medium tot groot effect]; 95%-CI: 0.52–1.02; 10 studies, 706 patiënten); verwaarloosbaar lage heterogeniteit ( $I^2=26%$ );
- acamprosaat ( $g=0.76$  [medium tot groot effect]; 95%-CI: 0.04–1.48; 3 studies, 302 patiënten); substantiële heterogeniteit ( $I^2=81%$ );
- 'geen disulfiram' ( $g=0.43$  [klein tot medium effect]; 95%-CI: 0.17–0.69; 8 studies, 960 patiënten); medium heterogeniteit ( $I^2=44%$ );
- topiramaat ( $g=1.13$  [groot effect]; 95%-CI: 0.59–1.66; 1 studie, 100 patiënten);

Vergeleken met GHB 50 mg/kg (Nava et al., 2006) verschilde disulfiram niet in effectiviteit ( $g=0.21$  [niet significant]; 95%-CI: -0.65–1.07; 1 studie, 86 patiënten).

### **Aanvullende literatuurstudie**

Na sluiting van de literatuurstudie in Skinner et al. (2014) verschenen nog twee gerandomiseerde trials naar de effectiviteit van disulfiram die aan onze selectiecriteria voldeden. Yoshimura et al. (2014) vonden in een vierarmige single-blind RCT bij 109 alcoholafhankelijke patiënten, waarin 26 weken disulfiram (200 mg/d) met en zonder ondersteunende brief werd vergeleken met 26 weken placebo met of zonder brief, geen significant verschil in percentage abstinente patiënten tussen de

disulfiramgroep (44%) en placebogroep (42%;  $p=0.56$ ) aan het eind van de studieperiode. In de systematische review van Reus et al. (2017) werd het risico op bias van deze studie als 'medium' beoordeeld. De tweede studie, van De Sousa (2014), betreft adolescenten en wordt hieronder besproken.

### **Specifieke groepen**

#### *Jongeren*

In de bovengenoemde meta-analyse hadden twee studies betrekking op adolescenten. De Sousa & De Sousa (2008) vonden in een open-label RCT bij 58 alcoholafhankelijke adolescenten dat 26 weken behandeling met disulfiram onder toezicht geassocieerd was met een langere tijd tot terugval in alcoholgebruik (respectievelijk 84 versus 51 dagen;  $p=0.0001$ ) en hoger percentage abstinente patiënten (79% versus 52%;  $p=0.0001$ ) dan behandeling met naltrexon. In een dubbelblinde RCT naar de effectiviteit van 90 dagen behandeling met disulfiram bij alcoholafhankelijke adolescenten ( $N=26$ ) vonden Niederhofer & Staffen (2003) een langere cumulatieve abstinenteduur in de disulfiramgroep dan in de placebogroep (respectievelijk 69 en 30 dagen;  $p=0.01$ ). Vanwege de kleine omvang en de methodologische beperkingen kunnen aan deze trial geen conclusies verbonden worden.

Daarnaast verscheen na de meta-analyse van Skinner (2014) nog een open-label RCT van De Sousa (2014) naar de effectiviteit van disulfiram ten opzichte van naltrexon bij 52 alcoholafhankelijke adolescenten, waarin gebruikgemaakt werd van dezelfde studieopzet als in de bovenstaande trial van De Sousa & De Sousa (2008). Ook de uitkomsten waren vergelijkbaar: langere tijd tot terugval in alcoholgebruik (respectievelijk 93 versus 63 dagen;  $p=0.0001$ ) en hoger percentage abstinente patiënten (85% versus 54%;  $p=0.04$ ) in de disulfiramgroep dan in de naltrexongroep.

#### *Ouderen*

De Sousa & Jagtap (2009) includeerden 32 alcoholafhankelijke ouderen (>60 jaar) in een open-label RCT waarin 26 weken behandeling met disulfiram onder toezicht werd vergeleken met naltrexon. Tijd tot terugval in alcoholgebruik (91 versus 52 dagen;  $p=0.0001$ ) en percentage abstinente patiënten (81% versus 44%;  $p=0.0001$ ) waren hoger in de disulfiramgroep dan in de naltrexongroep. Vanwege de kleine omvang kunnen aan deze trial geen conclusies verbonden worden.

#### *Vrouwen*

Gezien het kleine aantal vrouwen –  $n=266$  (11%) – in de geïnccludeerde trials in de meta-analyse van Skinner et al. (2014), concluderen Hallers-Haalboom et al. (2017) dat disulfiram onvoldoende bij vrouwen is onderzocht.

### **Veiligheid**

In de meta-analyse van Skinner et al. (2014) was disulfiram geassocieerd met een verhoogde incidentie van *adverse events* ten opzichte van de controles (incidentie-ratio=1.4; 95%-CI: 1.01–1.94). Disulfiram en controles verschilden niet in *serious adverse events* waarvoor een ziekenhuisopname nodig was (respectievelijk  $n=8$  versus  $n=6$ ) of in sterfte. In totaal werden 13 gevallen van overlijden gerapporteerd, waarvan één in de gecombineerde disulfiramgroep, zes in de gecombineerde controlegroep en zes niet-gespecificeerd.

Disulfiram heeft interacties met diverse andere medicaties en een veelheid aan mogelijke bijwerkingen, waaronder aandoeningen van het zenuwstelsel en hepatotoxiciteit, beide in zeldzame gevallen en meestal ten gevolge van hoge doses of overdosering (zie Farmacotherapeutisch Kompas). Genoemd is al de disulfiram-alcohol reactie. Deze reactie kan – afhankelijk van verschillende factoren – langere tijd na de laatste inname van disulfiram optreden. In vroege publicaties wordt ook gesproken over toepassing van disulfiram op 'as-needed' basis, vooral voorafgaand aan hoogrisicosituaties (Duckert & Johnsen, 1987). Hierbij moet gezien het voorgaande rekening gehouden worden met een mogelijk naijleffect van het middel.

Wanneer tijdens het gebruik van disulfiram toch een grote hoeveelheid alcohol wordt gedronken, kan deze reactie samengaan of gevolgd worden door ernstige bijwerkingen, waaronder hartritmestoornissen en hartfalen, ernstige ademhalingsdepressie, insulten, bewusteloosheid en – in zeer zeldzame gevallen – zelfs plotseling overlijden. De intensiteit en duur van de disulfiram-alcohol reactie hangt over het algemeen af van zowel de dosis disulfiram als de hoeveelheid gedronken alcohol, maar er zijn ook forse individuele verschillen, waarbij zelfs een kleine hoeveelheid alcohol kan leiden tot een ernstige reactie (Mutschler et al., 2016). Gezien het voorgaande en mede vanwege deze onvoorspelbaarheid is goede voorlichting aan de patiënt over de risico's en bijwerkingen van disulfiram essentieel, evenals goede monitoring van de behandeling, met regelmatige controles.

### **Interacties**

Omdat disulfiram interacties vertoont met verschillende leverenzymen (CYP2E1, CYP2C9 en CYP3A4) moet bij het gebruik van andere medicijnen goed gelet worden op eventuele effecten op de bloedspiegels van deze andere medicijnen en daarmee samenhangende risico van onder- en overdoserings- verschijnselen (Guerzoni e.a..2018). Voorbeelden zijn daarbij (volgens het farmacotherapeutisch kompas): verhoging van de spiegels van vitamine K-antagonisten, diazepam, fenytoïne, theofylline en imipramine. Amitriptyline kan de effecten van disulfiram versterken, op een therapeutisch bruikbare manier, echter er zijn meldingen van het organisch psychosyndroom gemaakt bij de combinatie.

### **Contra-indicaties**

Volgens het farmacotherapeutisch kompas zijn ernstige leverziekte, hartfalen, manifeste psychose en acute alcoholintoxicatie de belangrijkste contra-indicaties. Wanneer rigoureuus op deze contra-indicaties gescreend en geëxcludeerd zou worden, zouden de disulfiram-alcohol reacties volgens een veiligheidsanalyse van Malcolm et al. (2008) overwegend mild zijn bij een disulfiram dosis van 250 mg per dag.

#### **1.1.1.3 Naltrexon en nalmefeen**

Het is aangetoond dat verschillende opioïde receptoren een rol spelen bij het drinken van alcohol en dan met name ten aanzien van het belonende en euforiserende effect van alcohol. Naltrexon, een opioïde receptor antagonist, is sinds 2005 in Nederland geautoriseerd voor de behandeling van een stoornis in het gebruik alcohol en de standaard voorgeschreven dosering is 50 mg/dag. Sinds 2013 is ook de opioïde-modulator nalmefeen geautoriseerd voor de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol bij volwassenen die '(zeer) fors' drinken (mannen: ten minste 60 g/dag; vrouwen: ten minste 40 g/dag) en die er niet in slagen hun gebruik binnen twee weken na de start van de behandeling te minderen. In tegenstelling tot naltrexon dat over het algemeen dagelijks gedurende een langere periode (meestal ten minste 13 weken) wordt ingenomen, wordt nalmefeen (18 mg) met name ingenomen wanneer de patiënt verwacht in een situatie te komen waarin de verleiding om alcohol te drinken moeilijk te weerstaan zal zijn (i.e., '*as needed*').<sup>1</sup>

### **Meta-analyses**

Er zijn twee recente meta-analyses waarin de effectiviteit van onder meer naltrexon en nalmefeen werd onderzocht. De meta-analyse van Jonas et al. (2014) betrof onderzoeken waarbij deelnemers – alvorens geïncubeerd te worden – over het algemeen eerst een detoxificatie ondergingen of ten minste 3 of meer dagen gestopt dienden te zijn met alcohol drinken. De meta-analyse van Palpacuer et al. (2018) daarentegen includeerde uitsluitend onderzoeken waarin de deelnemers juist nog actueel alcohol dronken en niet langer dan 5 dagen abtinent mochten zijn, omdat het doel van die meta-

---

<sup>1</sup> Opmerking: Hoewel het merendeel van de onderzoeken naar nalmefeen gebaseerd is op een '*as needed*' inname regime, zijn enkele studies naar de effectiviteit van nalmefeen uitgevoerd op basis van 'dagelijkse inname' gedurende een bepaalde periode. Voor een beperkt aantal studies naar de effectiviteit van naltrexon geldt, mutatis mutandis, dat deze niet zijn gebaseerd op 'dagelijkse inname', maar op een – wat toen werd omschreven als – '*targeted*' inname regime.

analyse erop was gericht om vast te stellen of onder andere naltrexon en nalmeleen effectief zijn in het verminderen van *heavy drinking*. Deze twee meta-analyses worden hieronder beide beschreven, waarbij de studie van Jonas et al. (2014) vooral wordt besproken met abstinentie als belangrijk behandeldoel en de studie van Palpacuer et al. (2018) met 'gecontroleerd alcohol drinken' als belangrijk behandeldoel.

### **Behandeldoel: Abstinentie**

Het literatuuronderzoek betrof dubbelblinde, gerandomiseerde studies die gepubliceerd zijn tussen 1 januari 1970 en 1 maart 2014 en waarin ten minste één van de volgende drie uitkomsten werd gerapporteerd: (1) alcoholconsumptie (d.w.z. terugval in gebruik van alcohol (ongeacht de frequentie of hoeveelheid), terugval in *heavy drinking*, aantal dagen (*heavy*) drinken of aantal glazen alcohol op een dag waarop werd gedronken), (2) gezondheid of (3) *adverse events* (bijwerkingen). Onderzoeken met een hoog of onduidelijk risico op *bias* werden geëxcludeerd in de primaire analyses en slechts meegenomen in sensitiviteitsanalyses. In de meeste onderzoeken waren de deelnemers (na detoxificatie) drie dagen of langer abstinēt. In de meta-analyse werden 53 studies opgenomen, met in totaal 9.140 deelnemers, waarin de effectiviteit van naltrexon werd onderzocht – veelal in vergelijking met placebo, en soms in vergelijking met acamprosaat of een andere actieve *comparator* en meestal in aanvulling op een onderliggende psychologische interventie.

De meta-analyses waarin de effectiviteit van naltrexon werd vergeleken met placebo en met terugval in gebruik van alcohol (ongeacht de frequentie en hoeveelheid) en terugval in *heavy drinking* als uitkomst, was gebaseerd op onderstaande studies met een laag tot medium risico op *bias*:

#### Naltrexon: 50 mg/dag (oraal)

- O'Malley et al., 2008
- Morley et al., 2006
- Kiefer et al., 2003
- Chick et al., 2000
- Anton et al., 1999
- Anton et al., 2005
- Balldin et al., 2003
- Gastpar et al., 2002
- Guardia et al., 2002
- Killeen et al., 2004
- Krystal, Cramer, Krol, Kirk, & Rosenheck, 2001
- Latt, Jurd, Houseman, & Wutzke, 2002
- Mann et al., 2013
- Monti et al., 2001
- Morris, Hopwood, Whelan, Gardiner, & Drummond, 2001
- O'Malley et al., 1992
- O'Malley et al., 2007
- Oslin, Liberto, O'Brien, Krois, & Norbeck, 1997
- Petrakis et al., 2005
- Volpicelli et al., 1997

#### Naltrexon: 100 mg/dag (oraal)

- Anton et al., 2006
- Oslin et al., 2008
- Pettinati et al., 2010

#### Naltrexon: injectie

- Garbutt et al., 2005
- Kranzler, Wesson, Billot, 2004
- ALK21-014, 2014

Naltrexon 50 mg/dag (oraal) was effectiever dan placebo in het reduceren van terugval in gebruik van alcohol (ongeacht de hoeveelheid) (RD<sup>2</sup>= -0.05; 95%-CI: -0.10– -0.002; I<sup>2</sup>=46.4%; 16 RCTs met 2.347 deelnemers) en terugval in *heavy drinking* (RD= -0.09; 95%-CI: -0.13– -0.04; I<sup>2</sup>=43.7%; 19 RCTs met 2.875 deelnemers).

---

<sup>2</sup> RD = *Risk Difference* = het absolute verschil tussen naltrexon en placebo in het percentage patiënten dat aan de betreffende uitkomst voldeed.

Het effect van de standaard voorgeschreven dosering naltrexon van 50 mg/dag komt overeen met een NNT<sup>3</sup> van 20 (95%-CI: 11–500) voor terugval in gebruik van alcohol (ongeacht de hoeveelheid) en een NNT van 12 (95%-CI: 8–26) voor terugval in *heavy drinking*.

Naltrexon (50 mg/dag) was bovendien effectiever dan placebo in het verminderen van het percentage dagen waarop alcohol werd gedronken (ongeacht de hoeveelheid) (WMD=-5.4; 95%-CI: -7.5– -3.2; I<sup>2</sup>=41.2%<sup>4</sup>; 15 RCTs met 1.992 deelnemers), het percentage *heavy drinking days* (WMD=-4.1; 95%-CI: -7.6– -0.61; I<sup>2</sup>=74.1%<sup>5</sup>; 6 RCTs met 521 deelnemers) en het aantal glazen alcohol op dagen dat gedronken werd (WMD=-0.49; 95%-CI: -0.92– -0.06; I<sup>2</sup>=24.9%<sup>6</sup>; 9 RCTs met 1.018 deelnemers).

Naltrexon 100 mg/dag (oraal) was niet effectiever dan placebo in het reduceren van terugval in gebruik van alcohol (ongeacht de hoeveelheid) (RD=-0.03 [niet significant]; 95%-CI: -0.08–0.02; I<sup>2</sup>=0.0%; 3 RCTs met 946 deelnemers) en terugval in *heavy drinking* (RD=-0.05 [niet significant]; 95%-CI: -0.11–0.01; I<sup>2</sup>=0.0%; 2 RCTs met 858 deelnemers).

Naltrexon (100 mg/dag) had evenmin een beter effect dan placebo op het percentage dagen waarop alcohol werd gedronken (ongeacht de hoeveelheid) of het aantal glazen alcohol dat werd gedronken op een 'drinkdag', maar was wel effectiever dan placebo in het verminderen van het percentage *heavy drinking days* (WMD=-3.1; 95%-CI: -5.8– -0.03; I<sup>2</sup>=0.0%<sup>7</sup>; 2 RCTs met 423 deelnemers).

N.B. Het effect van naltrexon 100 mg/dag op terugval in gebruik van alcohol is klein (elk alcohol gebruik: RD=-0.03; fors alcohol gebruik: RD=-0.05) en in dezelfde orde van grootte als het effect van 50 mg/dag naltrexon (respectievelijk: RD=-0.05 en RD=-0.09).

Naltrexon-injectie was – in de drie geïnccludeerde onderzoeken, waarin de deelnemers eerst meerdere dagen abtinent waren – niet effectiever dan placebo in het reduceren van terugval in gebruik van alcohol (ongeacht de hoeveelheid) (RD=-0.04 [niet significant]; 95%-CI: -0.10–0.02; I<sup>2</sup>=58.5%; 2 RCTs met 939 deelnemers) en terugval in *heavy drinking* (RD=-0.01 [niet significant]; 95%-CI: -0.14–0.13; I<sup>2</sup>=72.2%; 2 RCTs met 615 deelnemers).

N.B. Het effect van langwerkende naltrexon injectie op terugval in gebruik van alcohol is klein (elk alcohol gebruik: RD=-0.04; fors alcohol gebruik: RD=-0.01) en in dezelfde orde van grootte als het effect van 50 mg/dag naltrexon (respectievelijk: RD=-0.05 en RD=-0.09).

Recent is de meta-analyse van Murphy et al. (2021) gepubliceerd, met daarin 7 placebo-gecontroleerde RCTs (1.500 deelnemers) naar de effectiviteit van injecties met langwerkende naltrexon (in aanvulling op een psychosociale behandeling) in de behandeling van personen met een stoornis in het gebruik van alcohol, die niet noodzakelijk enkele dagen abtinent dienden te zijn voorafgaand aan de behandeling. Vier onderzoeken werden beoordeeld met een laag risico op *bias*, de overige drie hadden op meerdere domeinen een onduidelijk risico op *bias*.

	n	dosering
- Pettinati et al. (2014)	80	380 mg
- Garbutt et al. (2005)	624	190 & 380 mg
- Edelman et al. (2019)	51	380 mg
- Kranzler et al. (2004)	315	300 – 150 mg
- Johnson et al (2004)	30	400 mg
- Springer et al. (2017)	100	380 mg
- Silverman et al. (2011)	300	380 mg

<sup>3</sup> NNT = *Number Needed to Treat* = het aantal personen dat behandeling met naltrexon behoeft om 1 persoon 'extra' te verbeteren in vergelijking met placebo.

<sup>4</sup> Zie extended report Jonas figuur F31.

<sup>5</sup> Zie extended report Jonas figuur F37.

<sup>6</sup> Zie extended report Jonas figuur F43.



In de meta-analyse werden 4 gepoolde analyses gerapporteerd:

- Aantal dagen alcohol drinken (per maand): WMD=-2.0; 95%-CI: -3.4– -0.6; I<sup>2</sup>=0% (5 RCTs met 576 deelnemers);
- Aantal *heavy drinking days* (per maand): WMD=-1.2; 95%-CI: -2.1– -0.2; I<sup>2</sup>=0% (7 RCTs met 1.500 deelnemers);
- Terugval in 'fors' alcohol drinken: RD=1% [niet significant]; 95%-CI: -5%–6%; I<sup>2</sup>=32% (4 RCTs met 1.319 deelnemers);
- Doorlopende abstinentie: RD=2% [niet significant]; 95%-CI: -1%–6%; I<sup>2</sup>=49.7% (3 RCTs met 1.019 deelnemers).

In de gepoolde meta-analyses werd dus een bescheiden positief effect gevonden voor injecties met langwerkend naltrexon op het aantal dagen waarop alcohol werd gedronken (minus 2.0 dagen/maand) en het aantal dagen waarop 'fors' alcohol werd gedronken (minus 1.2 dagen/maand). Deze bevindingen werden vooral gedreven door de grote studies van respectievelijk Kranzler et al. (2004) en Garbutt et al. (2005). Injecties met langwerkend naltrexon waren niet effectief als het ging om het voorkomen van terugval in 'fors' drinken, noch in het bestendigen van doorlopende abstinentie.

In een subgroep analyse bleek dat langwerkend naltrexon met name effectief was in het reduceren van het aantal dagen waarop 'fors' alcohol werd gedronken in de onderzoeken waarin de deelnemers *niet* eerst ten minste 3 tot 7 dagen abstant dienden te zijn: WMD=-2.0 (95%-CI: -3.52– -0.48; I<sup>2</sup>=0%; 5 RCTs met 877 deelnemers) en wanneer de behandeling ten minste 3 maanden duurde: WMD=-1.9 (95%-CI: -3.2– -0.5; I<sup>2</sup>=0%; 4 RCTs met 805 deelnemers).

Tot slot, van het afgeronde onderzoek naar de effectiviteit van een 24 weken durende behandeling met orale naltrexon *versus* langwerkende naltrexon injecties zijn helaas nog geen resultaten beschikbaar (Malone et al., 2019). De resultaten van dit onderzoek kunnen ook licht werpen op de kosten-effectiviteit van langwerkende naltrexon injecties ten opzichte van orale naltrexon (in de V.S. respectievelijk ± \$1.200 vs. ± \$100 per maand).

### **Behandeldoel: Gecontroleerd drinken**

Naast het bereiken van abstantie kan een behandeling ook tot doel hebben om het overmatige alcoholgebruik te minderen en tot zogenaamd 'gecontroleerd gebruik' te komen. In deze context is de meta-analyse van Palpacuer et al. (2018) van belang, waarin werd onderzocht in welke mate naltrexon en nalmeleen (naast acamprosaat, baclofen en topiramaat) effectief zijn in het reduceren van alcoholgebruik.

De meta-analyse was specifiek gericht op dubbelblinde, gerandomiseerde studies (literatuuronderzoek tot juni 2016) waarin onder andere naltrexon en nalmeleen werden vergeleken met placebo onder personen met een alcoholverslaving die nog 'actueel' alcohol dronken of ten hoogste 5 dagen waren gestopt met drinken. Als primaire uitkomstmaat werd gekozen voor 'totale alcohol consumptie' en het aantal '*heavy drinking days*' was de belangrijkste secundaire uitkomstmaat (naast het aantal dagen abstantie, het aantal dagen waarop alcohol werd gedronken en het aantal glazen op een dag dat alcohol werd gedronken).

In de meta-analyse werden 32 studies geïncludeerd, waaronder 14 RCTs die betrekking hadden op naltrexon (met in totaal 850 deelnemers in de naltrexon- en 825 deelnemers in de placebogroep) en negen RCTs met betrekking tot nalmeleen (met in totaal 1.693 deelnemers in de nalmeleen- en 1.227 deelnemers in de placebogroep):

#### Naltrexon

- Kranzler, Modesto-Lowe, & Van Kirk, 2000
- \* Heinälä et al., 2001
- \* Morris, Hopwood, Whelan, Gardiner, & Drummond, 2001

#### Nalmeleen

- \* Mason et al., 1994
- \* Mason, Salvato, Williams, Ritvo, & Cutler, 1999
- \* Anton et al., 2004

\* Kranzler et al., 2003  
- Davidson et al., 2004  
\* Killeen et al., 2004  
\* Ahmadi et al., 2004  
\* Oslin et al., 2008  
- Tidey et al., 2008  
- Kranzler et al., 2009  
- Anton, Myrick, et al., 2011  
- Anton, Baros, et al., 2011  
\* Morgenstern et al., 2012  
- O'Malley et al., 2015

\* Karhuvaara et al., 2007  
\* Gual, He, Torup, van den Brink, & Mann, 2013  
\* Mann, Bladström, Torup, Gual, & van den Brink, 2013  
- van den Brink, Sørensen, Torup, Mann, & Gual, 2014  
+ 2 niet gepubliceerde studies

N.B. De met een \* gemarkeerde studies zijn ook opgenomen in de meta-analyse van Jonas et al. (2014).

Met uitzondering van één onderzoek naar naltrexon en één naar nalmefeen werd geoordeeld dat de kwaliteit van de onderzoeken een hoog of onduidelijk risico op *bias* hadden (hetgeen overigens gold voor alle in de meta-analyse geïnccludeerde studies, dus ook die naar acamprosaat, topiramaat en baclofen). Dit werd met name veroorzaakt doordat in veel studies sprake was van '*incomplete outcome data*' en door het ontbreken van een protocol registratie, waardoor niet kon worden geverifieerd in hoeverre er sprake was van '*selective outcome reporting*'.

### Naltrexon

De onderzoeken naar naltrexon hadden een mediane duur van 12 weken. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers in de onderzoeken naar naltrexon varieerde van achter in de 30 tot begin 50 jaar, met één uitzondering: het onderzoek van O'Malley et al. (2008) was specifiek gericht op jongvolwassenen (18 – 25 jaar). In twee studies namen uitsluitend mannelijke patiënten deel; in de overige studies varieerde het aandeel vrouwen van ongeveer 20 tot 40%. In bijna alle studies werd dagelijks 50 mg naltrexon voorgeschreven. In 2 onderzoeken werd de inname van naltrexon aan de patiënt overgelaten op momenten dat hij/zij dacht naltrexon nodig te hebben ('targeted', ofwel '*as needed*').

In de meta-analyse bleek naltrexon niet effectiever dan placebo in het bevorderen van 'gecontroleerd alcoholgebruik':

- Totale alcohol consumptie: SMD=-0.11 [niet significant]; 95%-CI: -0.40–0.18]; I<sup>2</sup>=75.6%; 5 RCTs met 793 deelnemers.
- *Heavy drinking days*: SMD=-0.03 [niet significant]; 95%-CI: -0.21–0.16]; I<sup>2</sup>=51.0%; 8 RCTs met 1.053 deelnemers.
- Aantal glazen alcohol op een dag waarop werd gedronken: SMD=-0.04 [niet significant]; 95%-CI: -0.31–0.23]; I<sup>2</sup>=66.1%; 8 RCTs met 677 deelnemers.

### Nalmefeen

De onderzoeken naar nalmefeen hadden een mediane duur van 24 weken. In de nalmefeen studies liep de gemiddelde leeftijd van de deelnemers uiteen van begin 40 tot begin 50 jaar en lag het percentage vrouwen over het algemeen tussen de 20 en 30%. In 5 van de 9 nalmefeen onderzoeken werd de inname van nalmefeen (10 tot 40 mg) aan de patiënt overgelaten op momenten dat hij/zij dacht nalmefeen nodig te hebben ('*as needed*').

In de meta-analyse bleek nalmefeen, ten opzichte van placebo, een klein positief effect te hebben op het bevorderen van 'gecontroleerd alcoholgebruik':

- Totale alcohol consumptie: SMD=-0.19 [klein effect]; 95%-CI: -0.29– -0.10]; I<sup>2</sup>=0%; 7 RCTs met 1.646 deelnemers.
- *Heavy drinking days*: SMD=-0.22 [klein effect]; 95%-CI: -0.32– -0.12]; I<sup>2</sup>=0%; 7 RCTs met 1.644 deelnemers.

- Aantal glazen alcohol op een dag waarop werd gedronken: SMD=-0.26 [klein effect]; 95%-CI: -0.48– -0.05]; I<sup>2</sup>=0%; 3 RCTs met 352 deelnemers.

### **Head-to-head vergelijkingen**

Naltrexon versus acamprosaat: Naltrexon werd in de meta-analyse van Jonas et al. (2014) in vier studies 'head-to-head' vergeleken met acamprosaat. Op geen van de drie uitkomstmaten was sprake van een significant verschil in effectiviteit tussen beide medicaties: terugval in enig alcoholgebruik (RD=0.02; 95%-CI: -0.03–0.08; 3 studies, 800 patiënten); terugval in zwaar alcoholgebruik (RD=0.01; 95%-CI: -0.05–0.06; 4 studies, 1.141 patiënten); percentage drinkdagen (WMD=-2.98; 95%-CI: -13.4–7.5; 2 studies; 720 patiënten).

Naltrexon versus disulfiram: In de meta-analyse van Skinner et al. (2014) (zie ook paragraaf 4.2) is de effectiviteit van naltrexon in 10 studies met in totaal 706 deelnemers vergeleken met disulfiram (zie paragraaf 4.2 voor een uitgebreide beschrijving van deze meta-analyse). In deze *head-to-head* studies blijkt disulfiram effectiever dan naltrexon: g=0.77 [medium tot groot effect]; 95%-CI: 0.52–1.02; I<sup>2</sup>=26%.

Na de meta-analyse van Skinner (2014) verscheen nog een open-label RCT van De Sousa (2014) naar de effectiviteit van disulfiram ten opzichte van naltrexon bij 52 alcoholafhankelijke adolescenten, waarin disulfiram eveneens effectiever bleek dan naltrexon in het bewerkstelligen van een hoger percentage abstinente patiënten en een langere tijd tot terugval in alcoholgebruik (zie paragraaf 4.2 voor een uitgebreidere beschrijving van dit onderzoek, alsmede een eerder uitgevoerd onderzoek onder adolescenten van de Sousa & De Sousa (2008) dat al wel was opgenomen in de meta-analyse van Skinner et al. (2014).

Naltrexon versus nalmefeen: Er zijn – voor zover ons bekend – geen studies waarin de effectiviteit van naltrexon 'head-to-head' met nalmefeen is vergeleken. Soyka et al. (2016a) hebben op basis van een 'indirecte meta-analyse' de effectiviteit en veiligheid van naltrexon en nalmefeen vergeleken. Zij vinden echter onvoldoende robuuste verschillen om een betrouwbare conclusie te kunnen trekken. (Zie ook kritische reactie van Naudet (2016) en het weerwoord van Soyka et al. (2016b)).

Naltrexon versus topiramaat: Er zijn drie gerandomiseerde trials waarin de effectiviteit van naltrexon (50 mg/dag) ten opzichte van topiramaat (200–300 mg/dag) werd onderzocht, die allen een hoog risico op *bias* hadden (Reus et al., 2017) en die geen éénduidige superioriteit van naltrexon of topiramaat aantoonde (Baltieri et al., 2008; Flórez et al., 2008; Flórez et al., 2011).

Naltrexon versus nefazodon: Kranzler et al. (2000) vergeleken de effectiviteit van naltrexon (50 mg/dag) met het antidepressivum nefazodon (max. 2×200 mg/dag) en placebo in een dubbelblinde gerandomiseerd onderzoek met 183 deelnemers die ten minste 3 dagen (en niet langer dan 28 dagen) abstinente waren. Op de alcoholgerelateerde uitkomsten (aantal dagen drinken, aantal dagen *heavy* drinken, en gemiddeld aantal glazen alcohol per dag) waren naltrexon en nefazodon niet effectiever dan placebo. Bovendien was onder de deelnemers die naltrexon voorgeschreven kregen sprake van significant meer *adverse events* en voortijdige behandeluitval.

Naltrexon versus aripiprazol: In een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek werd de effectiviteit van 16 weken behandeling met naltrexon (50 mg/dag) vergeleken met aripiprazol (5–15 mg/dag) onder 57 patiënten met een diagnose alcoholafhankelijkheid (DSM-IV) en die dagelijks ten minste 6 glazen alcohol dronken (Martinotti, Di Nicola, Di Giannantonio, & Janiri, 2009). Na een 5 tot 10 dagen durende detoxificatie met benzodiazepines bleek er geen verschil tussen naltrexon en aripiprazol op de primaire uitkomstmaten (totale abstinentie en terugval in 'fors' (5 of meer glazen op een dag) of 'regelmatig' (5 of meer dagen in een week) drinken, noch op andere secundaire alcoholgerelateerde uitkomstmaten, waaronder leverwaarden (GGT, AST en ALT).

Naltrexon/nalmefeen versus GHB ( $\gamma$ -hydroxyboterzuur): Er zijn twee studies waarin de effectiviteit van naltrexon is vergeleken met GHB (Caputo et al., 2003; 2007) beiden met een hoog risico op *bias* (Leone et al., 2010) en een recente publicatie waarin nalmefeen *as needed* werd toegevoegd aan patiënten die onvoldoende reageerden op de behandeling met GHB (Caputo et al., 2016). Deze studies zijn van onvoldoende kwaliteit om er een conclusie aan te verbinden.

### **Aanvullende literatuurstudie**

Na sluiting van de literatuurstudie in de beschreven meta-analyses van Jonas et al. (2014) en Palpacuer et al. (2018) (respectievelijk maart 2014 en juni 2016) is nog één onderzoek gepubliceerd van voldoende omvang en kwaliteit naar de effectiviteit van opiaatantagonisten in de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol, welke hieronder worden besproken. De resultaten van het onderzoek van Miyata et al. (2019) naar de effectiviteit van nalmefeen (10 en 20 mg/dag 'as needed') zijn in lijn met de bevindingen van de meta-analyse van Palpacuer et al. (2018). Daarnaast is een onderzoek afgerond waarin de effectiviteit van een 24 weken durende behandeling met langwerkende naltrexon injecties wordt vergeleken met orale naltrexon (Malone et al., 2019), maar de resultaten zijn nog niet beschikbaar.

Miyata et al. (2019) hebben in Japan een dubbelblinde, placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd naar de effectiviteit van behandeling met 10 en 20 mg nalmefeen 'as needed' onder 687 deelnemers met alcoholafhankelijkheid volgens DSM-IV, bij wie bovendien sprake moest zijn van *heavy drinking* op ten minste 6 dagen in de maand voor screening. Driekwart van de deelnemers in de twee nalmefeengroepen voltooide de 24 weken behandeling (tegenover 89% in de placebogroep). In beide nalmefeengroepen was, in vergelijking met placebo, na 12 weken (het primaire eindpunt) sprake van een significant sterkere reductie in het aantal *heavy drinking days* (de primaire uitkomstmaat; Nalmefeen 20 mg: -4.34; 95%-CI: -6.0– -2.62; Nalmefeen 10 mg: -4.18; 95%-CI: -6.05– -2.32) en de totale alcohol consumptie (gram/dag, de secundaire uitkomstmaat; Nalmefeen 20 mg: -12.47; 95%-CI: -17.81– -7.13; Nalmefeen 10 mg: -12.94; 95%-CI: -18.72– -7.15). Ook na 24 weken hadden patiënten in beide nalmefeen groepen significant minder *heavy drinking days* en een significant lagere alcohol consumptie dan patiënten in de placebogroep. Er waren geen verschillen in effectiviteit tussen nalmefeen 10 en 20 mg/dag. In beide nalmefeen groepen was wél vaker sprake van *adverse events* en het aantal patiënten dat de behandeling voortijdig beëindigde vanwege *adverse events* was hoger in de nalmefeengroep (26.6%) dan in de placebogroep (4.5%).

### **Specifieke groepen**

De effectiviteit van naltrexon (en nalmefeen) in het bewerkstelligen van abstinentie of het reduceren van *heavy drinking* is beperkt. Dit roept de vraag op of er specifieke groepen of kenmerken zijn waarin de opiaatantagonisten juist meer of minder effectief zijn. Garbutt et al. (2014) komen op basis van een systematisch literatuuronderzoek naar mogelijke moderatoren van de effectiviteit van naltrexon (waaronder genetische *markers*, familiale belasting met alcoholisme, *craving*, abstinentie voorafgaand aan de behandeling, alcohol typologie, ernst van de stoornis in het gebruik van alcohol, sekse, leeftijd, roken, arbeidssituatie en huwelijkse staat) tot de conclusie dat er op dit moment onvoldoende evidentie is om op basis van patiëntkenmerken naltrexon 'preciezer' voor te kunnen schrijven.

#### *Jongeren*

O'Malley et al. (2015) onderzochten onder 140 jongvolwassenen in de leeftijd van 18–25 jaar de effectiviteit van naltrexon in een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde RCT (met een laag risico op *bias*, volgens Palpacuer et al., 2018). In de eerste week van de behandeling werden de deelnemers geïnstrueerd om één tablet (25 mg naltrexon of identieke placebo) in te nemen 2 uur voordat zij in een situatie kwamen waarin alcohol werd gedronken. Vanaf de tweede tot en met de achtste week werd dagelijks 25 mg naltrexon (of placebo) voorgeschreven plus de instructie om 1 'extra' tablet (25 mg naltrexon of identieke placebo) in te nemen 2 uur voordat zij in een risico situatie kwamen. Naltrexon bleek niet effectiever dan placebo op de twee primaire uitkomstmaten: proportie dagen abtinent van alcohol (respectievelijk 56.6% versus 62.5%) en proportie *heavy drinking days* (respectievelijk 21.6%

versus 22.9%). Op twee secundaire uitkomsten (aantal alcoholconsumpties op dagen dat gedronken werd en proportie dagen met een geschatte BAC  $\geq$  0.08 g/dL) was naltrexon wél significant effectiever dan placebo, maar naltrexon was weer niet effectiever dan placebo in het reduceren van zelfgerapporteerde alcohol-gerelateerde consequenties.

In een follow-up na 12 maanden, waarin nog 108 jongeren werden bereikt, was er nog steeds geen verschil tussen met naltrexon- en placebo-behandelde jongeren in de primaire uitkomstmaten: proportie dagen abstinent: 71.6 vs. 76.9%; proportie *heavy drinking days*: 14.3% vs. 14.0% (DeMartini et al., 2016)

### Vrouwen

Een mogelijke moderator in de farmacologische behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol is sekse. Hallers-Haalboom, Langeland, Kunst, & Bekker (2017) constateren dat veel onderzoeken naar de effectiviteit van farmacotherapie plaatsvinden onder patiëntgroepen waarin vrouwen ondervertegenwoordigd zijn. Voor wat betreft naltrexon ( $\pm$ 23% vrouwen) en nalmeleen ( $\pm$ 30% vrouwen) komen Hallers-Haalboom et al. (2017) tot de conclusie dat de effectiviteit eigenlijk onvoldoende is onderzocht voor vrouwen, en dat er aanwijzingen zijn dat naltrexon minder effectief is bij vrouwen dan bij mannen.

Op basis van een systematische review (7 studies met in totaal 903 vrouwelijke deelnemers) concluderen Canidate, Carnaby, Cook, & Cook (2017) dat naltrexon bij de behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol bij vrouwen mogelijk leidt tot een bescheiden verbetering in het aantal alcohol glazen dat wordt gedronken (op een 'drinkdag') en de tijd tot terugval, maar niet resulteert in een afname van de frequentie van (*heavy*) alcohol drinken.

Eerder onderzocht de groep van O'Malley (2007) de effectiviteit van 12 weken naltrexon (50 mg/dag) in een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde RCT in de behandeling van vrouwen met alcoholafhankelijkheid (n=103; leeftijd tussen 18 en 55 jaar; 28% met een eetstoornis). Voorafgaand aan de start van de behandeling dienden de deelnemers ten minste 3 tot 5 dagen geen alcohol te hebben gedronken. Met een intensieve vorm van cognitieve gedragstherapie als onderliggende psychologische behandeling bleek naltrexon niet effectiever te zijn dan placebo op de primaire uitkomsten: aantal dagen tot eerste keer alcohol drinken, aantal dagen tot eerste keer *heavy drinking* en proportie patiënten dat aan het eind van de behandeling nog voldeed aan de criteria van alcoholafhankelijkheid (volgens DSM-IV). Patiënten in de naltrexongroep rapporteerden weliswaar significant vaker één of meer *adverse events*, maar vroegtijdige uitval uit de behandeling verschilde niet significant tussen naltrexon en placebo.

### Zwangeren

Volgens het farmacotherapeutisch kompas dient naltrexon alleen op strikte indicatie te worden gebruikt en moet toediening worden uitgesteld als pijnstillende opioïden worden voorgeschreven. Het gebruik van van nalmeleen tijdens de zwangerschap wordt ontraden. In geval van vragen of twijfel kan contact worden opgenomen met een van de POP-poli's in Nederland.

### Ouderen

Er is een (oud) onderzoek (Oslin et al., 1997) waarin de effectiviteit van naltrexon in een dubbelblinde, gerandomiseerde opzet werd vergeleken met placebo onder oudere patiënten (tussen 50 en 70 jaar) met een alcoholafhankelijkheid (DSM-III-R). Gedurende 12 weken kregen 44 deelnemers op maandag (100 mg of placebo), woensdag (idem) of vrijdag (150 mg of placebo) voorgeschreven. Er werd geen significant verschil tussen de naltrexon-groep en de placebogroep gevonden op de primaire uitkomstmaat, terugval in "*clinically significant drinking*" (gedefinieerd als 5 of meer glazen alcohol op een dag of 5 of meer dagen alcohol drinken in een week of een BAC-waarde van 100 mg/dl of meer tijdens een behandelsessie), respectievelijk: 14.3% versus 34.8% (p=0.117). Overigens bleek wel dat in de placebogroep alle deelnemers die alcohol hadden gedronken waren terugvallen in *clinically significant drinking*, terwijl dit in de naltrexongroep voor slechts de helft van de deelnemers het geval was.

## Veiligheid

Zowel voor naltrexon als nalmeleen was het aantal *adverse events* significant hoger in vergelijking met placebo en dat gold ook eveneens voor het aantal deelnemers dat de behandeling voortijdig moest beëindigen omwille van veiligheidsredenen (Palpacuer et al. 2018).

Bijwerkingen naltrexon volgens farmacotherapeutisch kompas:

Zeer vaak (> 10%): hoofdpijn. Slaapstoornissen, onrust, nervositeit, angst. Buikpijn en -krampen, misselijkheid, braken. gewrichts- en spierpijn. Asthenie.

Vaak (1-10%): verminderde eetlust, diarree, obstipatie. Dorst. Koude rillingen. Verhoogde energie. Prikkelbaarheid, stemmingswisselingen, affectiestoornis. Duizeligheid. Huiduitslag. Vertraagde ejaculatie, erectiele disfunctie. Tachycardie, palpitaties, pijn in borstkas, verandering in ECG. Toegenomen transpiratie. Verhoogde traanproductie. Urineretentie.

Contra-indicaties naltrexon volgens farmacotherapeutisch kompas:

Ernstig nierfalen; acute hepatitis, leverinsufficiëntie; opioïdverslaving/medisch opioïdgebruik (acuut onttrekkingssyndroom).

Bijwerkingen nalmeleen volgens farmacotherapeutisch kompas:

Zeer vaak (> 10%): slapeloosheid, duizeligheid, hoofdpijn. Misselijkheid.

Vaak (1-10%): tachycardie, hartkloppingen. Slaapstoornis, sufheid, vermoeidheid. Verwarde toestand, rusteloosheid, aandachtsstoornis. Tremor, paresthesie, hypo-esthesie. Verminderd libido. Droge mond, braken, diarree, verminderde eetlust. Gewichtsafname. Asthenie, malaise. Overmatig zweten. Spierspasmen.

Contra-indicaties nalmeleen volgens therapeutisch kompas:

Ernstige leverfunctiestoornis; ernstige nierfunctiestoornis, recent acuut alcoholonthoudingssyndroom, opioïdverslaving/medisch gebruik van (partiële) opioïd-agonisten.

## 1.1.2 Farmacotherapie met tweede keus *off-label* medicijnen

### 1.1.2.1 Topiramaat

Het anti-epilepticum topiramaat is geregistreerd voor de behandeling van epilepsie en wordt daarnaast *off-label* voorgeschreven bij (o.a.) alcoholstoornissen. De precieze werking van topiramaat is niet helemaal duidelijk. Er zijn aanwijzingen dat topiramaat in hoge mate de activiteit van  $\gamma$ -aminoboterzuur activeert en in geringe mate de glutamaatactiviteit antagoneert. Daarnaast heeft topiramaat mogelijk een remmende werking op de afgifte van dopamine. Deze drie werkingsmechanismen bieden tevens een verklaring voor de therapeutische werking van topiramaat bij stoornissen in het gebruik van alcohol.

Als uitgangspunt voor het bepalen van de effectiviteit van topiramaat in de behandeling van alcoholstoornissen is gebruik gemaakt van de meest recente Cochrane review naar de effectiviteit van anticonvulsiva bij alcoholstoornissen (Pani, Trogu, Pacini, & Maremmanni, 2014) en een meta-analyse naar de effectiviteit van topiramaat bij alcoholstoornissen (Blodgett, Del Re, Maisel, & Finney, 2014). De review van Pani en collega's (2014) bevat een separate meta-analyse naar de effectiviteit van topiramaat in vergelijking met een placebo controle conditie op basis van de volgende zes trials:

- Baltieri et al., 2008 tot 300 mg/dag (week 8), eindmeting: week 12, geen informatie percentage pp met max. dosering, medicatietrouw via zelfrapportage
- Johnson et al., 2003 tot 300 mg/dag (week 8), eindmeting: week 12  
84% van de completers (61% ITT) tolereerde maximale dosis
- Johnson et al., 2007 tot 300 mg/dag (week 5), eindmeting: week 13  
50.8% ontving 200-300 mg/dag, mean dose (SD) =171.4(107.6)

- Kampman et al., 2013 tot 300 mg/dag (week 8), eindmeting: week 12  
78% van de pp had de medicatie ingenomen (pill counts)
- Likhitsathian et al., 2013 tot 300 mg/dag (week 8), eindmeting: week 12  
mean dose (SD) week 12 = 260.0 (55.0) mg/dag
- Rubio et al., 2009 tot 250 m/dg (week 5), medicatietrouw via '*electronical medication event monitoring system*' en '*electronic medication bottle caps*', geen informatie percentage pp. met max. dosering

Volgens Pani et al. (2014) was de kwaliteit van de geïnccludeerde studies over het algemeen goed en vier van de zes RCTs werden beoordeeld met een laag risico op bias. De steekproefomvang varieerde tussen 76 en 371 patiënten; slechts één studie betrof minder dan 100 patiënten (Rubio, Martínez-Gras, & Manzanares, 2009). In bijna alle studies werd een maximale voorgeschreven dosering van 300 mg/dag onderzocht, maar in drie studies werd de beoogde maximale dosering niet voor alle patiënten bereikt en van de ander drie studies is onbekend hoeveel patiënten de maximale dosering ontvingen. De maximale duur van de onderzochte behandeling met topiramaat was 12 weken inclusief de periode die werd aangehouden voor het opbouwen naar de maximale dosering (deze varieerde tussen 5-8 weken).

In alle studies werd naast topiramaat/ placebo een psychosociale behandeling aangeboden. Patiënten dienden in vier van de zes RCTs voorafgaand aan de start van de behandeling voor een bepaalde periode abstinente te zijn. Vijf van de zes studies hadden uitsluitend betrekking op patiënten met een alcoholstoornis, en één studie betrof patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol en cocaïne (Kampman et al., 2013)

Pani et al. (2014) rapporteren effecten voor *drinks per drinking day*, *heavy drinking days* en het percentage dagen abstinente. Voor al deze uitkomstmaten was er een significant effect ten gunste van topiramaat: *drinks per drinking day*: MD = -1.55; 95%-CI: -2.56 – -0.53; 5 RCTs met 760 deelnemers; *heavy drinking days*: SMD=-0.44 [klein tot medium effect], 95%-CI: -0.69 – -0.20; 5 RCTs met 696 deelnemers; percentage dagen abstinente: MD =15.51; 95%-CI: 4.55 – 26.47; 3 RCTs met 537 deelnemers. Over de heterogeniteit van de effecten werd geen informatie verstrekt.

De – eveneens in 2014 verschenen – meta-analyse van Blodgett et al. (2014) gaat uit van dezelfde zes trials als beschreven in Pani et al. (2014) aangevuld met een later gepubliceerde studie van Kranzler et al. (2014). Blodgett en collega's komen eveneens tot de conclusie dat er een klein tot medium effect is van topiramaat ten opzichte van placebo, waarbij sprake was van medium heterogeniteit.

### **Aanvullende literatuurstudie**

In aanvullend literatuuronderzoek zijn nog twee placebogecontroleerde trials gevonden die niet in de meta-analyses van Blodgett of Pani et al. (2014) waren opgenomen. Zeer recent is een prospectief gerandomiseerde farmacogenetische studie met een laag risico op bias verschenen naar het effect van topiramaat (200 mg/dag) ten opzichte van placebo op het verminderen van alcoholgebruik bij 170 patiënten met een alcoholstoornis. Bij de random toewijzing aan de placebo- of topiramaatconditie werden patiënten vooraf gestratificeerd op het polymorfisme SNP, rs2832407 op de GRIK1 receptor (Kranzler et al., 2021). Patiënten in de topiramaatgroep lieten een sterkere afname in het aantal dagen *heavy drinking* zien maar er waren geen verschillen wat betreft het rs2832407 polymorfisme. De andere studie is een single-blind onderzoek met een hoog risico op bias (Jonas, Amick, Feltner, Bobashev, Thomas, 2014) naar de effectiviteit van lage dosering topiramaat (100 mg/dag) in het voorkomen van terugval bij 52 patiënten met een alcoholstoornis (Martinotti et al., 2014). Volgens de uitkomsten, was het aantal abstinente patiënten na 6 weken hoger in de topiramaat- dan in de placebogroep ( $\chi^2 = 99.12$ ,  $p=0.001$ ). Het percentage teruggevallen patiënten was na 6 weken lager in de topiramaat- (19%) dan in de placebogroep (50%). Verder rapporteerden patiënten in de topiramaatgroep na zes weken minder drinkdagen (mean= 9.5, SD= 8.3) en lager dagelijks alcoholgebruik (mean =2.9, SD= 4.3) dan patiënten in de placebogroep (drinkdagen: mean = 21.9, SD= 13.3; dagelijks alcoholgebruik: mean=5.8, SD= 4.1).

Wat betreft de effectiviteit van topiramaat ten opzichte van andere medicamenten zijn er vanaf 2000 zes RCTs van voldoende omvang verschenen: drie trials naar de effectiviteit van topiramaat ten opzichte van naltrexon (Baltieri, Daró, Ribeiro, & De Andrade, 2008; Flórez et al., 2008; 2011), één trial naar het effect van topiramaat ten opzichte van disulfiram (De Sousa, De Sousa, & Kapoor, 2008), één trial naar het effect van topiramaat ten opzichte van baclofen (Jose, Yadav, Kapoor, & Mahla, 2019), en één trial naar de afzonderlijke effecten van topiramaat, levetiracetam, en zonisamide ten opzichte van placebo (Knapp et al., 2015). In de laatste trial worden echter geen head-to-head vergelijkingen beschreven en deze wordt daarom verder buiten beschouwing gelaten.

De drie trials naar de effectiviteit van topiramaat (200-300 mg/dag) ten opzichte van naltrexon (50 mg/dag) hadden een hoog risico op bias (Jonas et al., 2014) en lieten geen éénduidige superioriteit van naltrexon of topiramaat zien (Baltieri et al., 2008; Flórez et al., 2008; 2011).

Twee andere trials waarin topiramaat werd vergeleken met respectievelijk baclofen en disulfiram hadden eveneens een hoog risico op bias (Jonas et al., 2014). Jose en collega's (2019) vonden na zes weken geen significante verschillen in alcoholgebruik tussen patiënten die topiramaat en patiënten die baclofen hadden ontvangen. In de trial van De Sousa et al. (2008) onder 100 patiënten bleek na negen maanden het percentage abstinente patiënten veel hoger in de groep die disulfiram (250 mg) had ontvangen (90%) dan in de groep die topiramaat (150 mg) had ontvangen (56%). Daarnaast was het aantal teruggevallen patiënten lager in de disulfiram- (10%) dan in de topiramaatgroep (44%).

## **Veiligheid**

De gebruikelijke dosering van topiramaat is 200-300 mg/dag. Bij snelle titratie en hoge begindosering kunnen meer bijwerkingen optreden. Het gebruik kan leiden tot verminderd reactie- en concentratievermogen en dagelijkse bezigheden zoals autorijden negatief beïnvloeden (Farmacotherapeutisch Kompas, geraadpleegd op 24 november 2020).

Blodgett et al. (2014) vonden op basis van 5 RCTs onder 873 patiënten geen verschil in drop-out om medische redenen onder patiënten in de experimentele versus placebo conditie (RR=2.06 [niet significant], 95%-CI: 0.88–4.80). Daarnaast werden in vijf trials op basis van 903 patiënten afzonderlijke *adverse events* gerapporteerd. Drie van de elf vergeleken adverse events, namelijk duizeligheid, tintelingen en anorexia/verminderde eetlust, kwamen significant vaker voor bij met topiramaat behandelde patiënten dan bij patiënten in de placebo conditie (Blodgett et al., 2014).

Volgens het farmacotherapeutisch kompas kent topiramaat de volgende bijwerkingen, interacties en contra-indicaties:

### Bijwerkingen:

Zeer vaak (> 10%): gewichtsverlies, duizeligheid, vermoeidheid, paresthesie, slaperigheid, misselijkheid, diarree, neusverkoudheid, depressie.

Vaak (1-10%): toegenomen gewicht, anemie, amnesie, cognitieve problemen, nystagmus, smaakveranderingen, tremor, convulsie, psychomotorische vertraging, coördinatiestoornis, sedatie, hypersensitiviteit, moeilijk op woorden kunnen komen, verwardheid, agitatie, angst, stemmingswisselingen, agressie, hoofdpijn, dubbelzien, visusstoornis, vertigo, tinnitus, oorpijn, epistaxis, dyspneu, rinorroe, hoesten, braken, obstipatie, buikpijn, gastritis, droge mond, nefrolithiase, pollakisurie, dysurie, nefrocalcinose, alopecia, jeuk, huiduitslag, spierspasmen, -pijn, gewrichtspijn, anorexie, koorts, asthenie, botpijn, allergische reactie, purpura.

### Interacties:

- Fenytoïne en carbamazepine kunnen de plasmaspiegel van topiramaat doen dalen.
- Gelijktijdig gebruik met valproïnezuur.
- Vermindert de werking van orale anticonceptiva.



- Door de remming van CYP2C19 kan het theoretisch een interactie geven met bijvoorbeeld imipramine, diazepam, moclobemide, omeprazol en proguanil.

#### Contra-indicatie:

De enige contra-indicatie die in het farmacotherapeutisch kompas wordt genoemd is zwangerschap: topiramaat kan beter niet worden voorgeschreven aan vrouwen die zwanger willen of kunnen worden en zeker niet aan vrouwen die zwanger zijn.

De recente APA-richtlijn voor farmacologische behandeling van alcoholstoornissen (Reus et al., 2017) adviseert om bij aanvang van een behandeling met topiramaat het cognitief functioneren en de nierfunctie van de patiënt te meten. Daarnaast wordt controle en monitoring van suïcidegedachten en -gedrag geadviseerd. Vanwege het sederend effect van topiramaat en het risico op depressie van het centrale zenuwstelsel is voorzichtigheid van belang bij combinaties met andere sedativa als benzodiazepines, opiaten en bij alcohol. Ook bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis of aanleg voor nierstenen en patiënten met een voorgeschiedenis van oogaandoeningen is voorzichtigheid geboden en zullen lagere doseringen nodig zijn. Hetzelfde geldt voor patiënten met hoog risico op vallen, zoals ouderen.

### **Subgroepen**

#### *Vrouwen*

In de huidige literatuurstudie werden geen studies gevonden naar het effect van topiramaat bij vrouwen met alcoholstoornissen. Bovendien was het percentage vrouwen in de geïnccludeerde studies beperkt en varieerde van 0-40%, gemiddeld 20%. Dit wordt bevestigd door Hallers-Haalboom et al. (2017) die op basis van de review van Agabio et al. (2015) vaststellen dat er geen uitspraken kunnen worden gedaan over de effectiviteit van anticonvulsiva bij vrouwen met alcoholstoornissen vanwege het lage aantal vrouwen in de beschikbare trials. Ten slotte, zijn de eerder vermelde contra-indicaties (niet bij zwangerschap, orale anti-conceptie) die specifiek voor vrouwen gelden uiteraard van belang wanneer behandeling met topiramaat bij vrouwen met alcoholstoornissen wordt overwogen.

#### *Zwangeren*

Volgens het farmacotherapeutisch kompas kan topiramaat beter niet worden voorgeschreven aan vrouwen die zwanger willen of kunnen worden en zeker niet aan vrouwen die zwanger zijn. In geval van vragen of twijfel kan contact worden opgenomen met een van de POP-poli's in Nederland.

#### *Jongeren*

Op basis van de beschikbare reviews over farmacotherapie bij jongeren met een middelenstoornis en aanvullend literatuuronderzoek werden geen peer-reviewed gepubliceerde placebogecontroleerde studies gevonden naar de effectiviteit van topiramaat bij jongeren met alcoholstoornissen (Hammond, 2016; Miranda & Treloar, 2017; Squeglia, Fadus, McClure, Tomko, & Gray, 2019). Via het trial register [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) werd wel kennis genomen van een placebogecontroleerde trial naar de effectiviteit van een behandeling met topiramaat (200 mg) gedurende 8 weken bij 82 jongeren met een stoornis in alcoholgebruik (Miranda, 2012). In totaal hadden 67 de studie afgemaakt, maar het percentage uitvallers was hoger in de topiramaat- (24%) dan in de placebogroep (12%). Het percentage *heavy drinking days* (primaire uitkomstmaat) was eveneens hoger in de topiramaat- (9.3%) en in de placebogroep (6.8%). Hetzelfde patroon werd gevonden voor het percentage heavy drinkdagen op 6 en 12 maanden.

#### *Ouderen*

Er zijn geen studies bekend waarin de effectiviteit van topiramaat specifiek is onderzocht bij patiënten >65 jaar. Van de geïnccludeerde studies bevat het merendeel geen patiënten > 65 jaar.

### **Samenvatting resultaten**

Op basis van een Cochrane review, twee meta-analyses en aanvullend literatuuronderzoek hebben we de beschikbare evidentie voor topiramaat in kaart gebracht. Deze heeft betrekking op 9 placebogecontroleerde en 6 head-to-head trials naar behandelingen met topiramaat (maximaal 300 mg/dag) als aanvulling op een psychosociale behandeling. Van de negen placebogecontroleerde trials rapporteerden zeven studies een positief effect van topiramaat en waren er maar drie met een laag risico op bias (Johnson et al., 2007; Kranzler et al., 2014, 2021). De onderzochte behandelingen duurden maximaal 12 weken waarbij een titratieperiode van 5-8 weken werd gehanteerd. Van de helft van de studies is bekend dat de beoogde maximale dosering van 300 mg niet voor alle patiënten werd bereikt. Vergeleken met placebo had de aanvullende behandeling met topiramaat een klein tot medium effect op het bevorderen van abstinentie en het verminderen van *heavy drinking* bij volwassenen met een stoornis in alcoholgebruik. Wat betreft veiligheid bleken patiënten met topiramaat iets vaker bijwerkingen (duizeligheid, tintelingen en verminderde eetlust) te rapporteren, maar er was geen verschil in drop-out om medische redenen tussen placebo en topiramaat. Het onderzoek naar de effectiviteit van topiramaat ten opzichte van andere medicamenten was te beperkt om hier uitspraken over te doen. In de huidige literatuurstudie werden geen studies gevonden naar het effect van topiramaat bij vrouwen of ouderen met alcoholstoornissen. Er werd in het clinical trial register één trial gevonden – met negatieve resultaten - naar de effectiviteit van topiramaat bij jongeren met een alcoholstoornis (Miranda, 2012). De resultaten zijn tot op heden niet gepubliceerd in een *peer-reviewed* wetenschappelijk tijdschrift.

### 1.1.2.2 Baclofen

Baclofen is een selectieve GABA-B receptor agonist en is als medicijn geregistreerd voor de behandeling van spierspasmen. In de vorige multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol (2009) werd baclofen nog niet vermeld, maar in de afgelopen twee decennia is de belangstelling voor baclofen als off-label medicijn voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid sterk toegenomen. In de eerste gerandomiseerde trials naar baclofen bij alcoholafhankelijkheid werden uitsluitend lage dosering toegepast, variërend van 15 tot 30 mg per dag. In een meta-analyse van de eerste vijf RCTs naar baclofen concludeerden Lesouef et al. (2014) dat er enig – zwak – bewijs was voor baclofen in lage dosering als 'second-line' behandeling voor het bewerkstelligen van abstinentie bij alcoholafhankelijke patiënten, en drongen de auteurs aan op het zo spoedig mogelijk uitvoeren van trials naar hoge doses baclofen.

#### **Meta-analyses**

In 2018 verschenen vier meta-analyses over de effectiviteit van baclofen in de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol (Bschor et al., 2018; Minozzi et al., 2018; Pierce et al., 2018; Rose & Jones, 2018). Deze meta-analyses hebben betrekking op vrijwel dezelfde (12 tot 14) gerandomiseerde studies. Het algemene beeld dat uit de meta-analyses naar voren komt, is dat in vrijwel alle uitkomsten sprake was van substantiële heterogeniteit ( $I^2 > 50\%$ ) en dat baclofen op geen van de onderzochte uitkomstmaten duidelijk superieur was aan placebo. Achtereenvolgens wordt hieronder ingegaan op de meta-analyses van Minozzi et al. (Cochrane), Pierce et al., Bschor et al. en Rose & Jones.

In Minozzi et al. werden 12 gerandomiseerde studies geïnccludeerd (1128 volwassen patiënten; 69% man; gemiddelde leeftijd 48 jaar), waarvan 11 placebogecontroleerde trials en één kleinschalige (N=49) vergelijking tussen baclofen en acamprosaat, waarin geen alcoholconsumptieuitkomsten werden gerapporteerd (Mishra et al., 2010). De literatuur werd geraadpleegd tot en met 30 januari 2018. Het gaat om de volgende studies:

- Hauser et al., 2017
- Krupitsky et al., 2017
- Reynaud et al., 2017
- Beraha et al., 2016
- Leggio et al., 2015

- Müller et al., 2015
- Ponizovsky et al., 2015
- Morley et al., 2014
- Garbutt et al., 2010a
- Garbutt et al., 2010b
- Mishra et al., 2010
- Addolorato et al., 2007

Het risico op bias was laag in zes trials, hoog in drie trials, en onduidelijk in drie trials. Het aantal deelnemers per trial varieerde van 30 tot 320; in negen trials waren minder dan 100 deelnemers. De interventieduur varieerde van 12 tot 26 weken. De meeste studies hadden betrekking op lage of medium doseringen baclofen (30-80 mg/dag); in drie trials was de maximum aangeboden dosis hoog (> 80 mg/dag): 150 (Behara 2016), 180 (Reynaud 2017) en 270 mg/dag (Müller 2015). Vanwege het geringe aantal studies met hoge (max.) dosering werd in deze meta-analyse geen subgroepanalyse naar dosering uitgevoerd.

De primaire uitkomstmaten in Minozzi et al. (2018) die betrekking hadden op alcoholconsumptie en die alle gemeten werden aan het einde van de behandeling, waren: terugval in drinken; percentage abstinente dagen; percentage 'heavy drinking' dagen; en hoeveelheid alcohol (standaardglazen) per drinkdag. Op geen van deze uitkomstmaten was baclofen superieur aan placebo.

Zoals gezegd, is in de vier meta-analyses veel overlap in onderzochte studies. Belangrijke toevoeging in de meta-analyse van Pierce et al. (2018) is dat hierin data van twee later gepubliceerde placebogecontroleerde studies naar hoge doseringen baclofen zijn opgenomen: een studie van Morley et al. (2018) en de omvangrijke Bacloville trial (n=320) van Rigal et al. (2019). In de meta-analyse van Pierce werd gebruikgemaakt van de voorlopige uitkomsten uit de Bacloville trial die in 2016 op een congres gepresenteerd werden (Jaury, 2016).

De primaire uitkomstmaten in de meta-analyse van Pierce et al. (2018) waren: percentage abstinente dagen; percentage abstinente patiënten op endpoint; en tijdsduur tot terugval in drinken. Voor de uitkomstmaten waarbij dat mogelijk was, vergeleken de auteurs het effect van lage dosis (30-60 mg/d) versus hoge dosis (>60 mg/d) baclofen in (a-priori geplande) subgroepanalyses.

Voor het percentage abstinente dagen werd geen verschil tussen baclofen en placebo gevonden (SMD=0.21 [niet significant]; 95%-CI: -0.24–0.66; 7 studies, 457 patiënten). Wat betreft de tweede uitkomstmaat – percentage abstinente patiënten op endpoint – konden ook de hoge dosis studie van Morley et al. (2018) en de hoge dosis Bacloville trial (Jaury et al., 2016, later gepubliceerd door Rigal et al., 2019) in de meta-analyse meegenomen worden. Baclofen was geassocieerd met een hoger percentage abstinente patiënten dan placebo (OR=1.93 [klein effect]; 95%-CI: 1.17–3.17; 8 studies, 1244 patiënten), maar de heterogeniteit was substantieel en significant ( $I^2=65%$ ,  $p=0.002$ ). Na stratificatie op lage versus hoge doses baclofen was het verschil in abstinentie tussen baclofen en placebo voor beide dosissubgroepen niet langer significant en werd geen verschil in effect tussen de lage en hoge dosis studies gevonden. Op de derde uitkomstmaat was de tijd tot terugval in alcoholgebruik significant hoger in baclofen dan in placebo (SMD=0.42 [klein tot medium effect]; 95%-CI: 0.19–0.64; 8 studies, 852 patiënten), maar ook hier was de heterogeniteit substantieel en significant ( $I^2=60%$ ,  $p=0.005$ ). Na stratificatie op dosis was het effect wél significant voor de lage dosis subgroep (SMD=0.57 [medium effect]; 95%-CI: 0.30–0.84) maar niet voor de hoge dosis subgroep (SMD=0.12; 95%-CI: -0.07–0.28), en het verschil in effect tussen de dosissubgroepen was significant ( $p=0.005$ ).

Naast de subgroepanalyse van lage versus hoge doses baclofen voerden Pierce et al. een exploratieve meta-regressieanalyse uit naar de samenhang tussen de baseline hoeveelheid alcoholgebruik en de effect-size op 'abstinentie' als uitkomstmaat (geconstrueerd op basis van percentage abstinente dagen en tijd tot terugval in alcoholgebruik). Baseline alcoholgebruik verklaarde

46% van de heterogeniteit tussen studies en was een significante predictor van 'abstinentie', met een groter effect van baclofen bij degenen die bij aanvang meer dronken ( $Z=2.34$ ,  $p=0.02$ ).

De overige twee meta-analyses resulteerden eveneens in inconsistente bevindingen. Bschor et al. (2018) includeerden 14 trials (1522 patiënten, inclusief de Bacloville trial) en hanteerden als primaire uitkomstmaat de maat die in de oorspronkelijke studies was gebruikt. Gepoold over alle 14 trials vonden zij geen significant effect van baclofen ten opzichte van placebo (SMD=0.22; 95%-CI: -0.031–0.47;  $p=0.09$ ;  $I^2=65\%$ ). Post-hoc analyse van alleen de (vier) hoge doses trials resulteerde evenmin in een significant effect (OR=1.63; 95%-CI: 0.90–2.96;  $p=0.11$ ).

Rose en Jones (2018), ten slotte, includeerden 12 trials, (N=1146, exclusief de Bacloville trial) en keken naar drie uitkomstmaten. Het percentage abstinente dagen verschilde niet significant tussen baclofen en placebo (SMD=0.03; 95%-CI: -0.10–0.15;  $p=0.67$ ; 6 studies;  $I^2=23\%$ ), en dit gold ook voor het percentage 'heavy drinking' dagen (SMD=-0.26; 95%-CI: -0.68–0.15;  $p=0.21$ ; 6 studies;  $I^2=95\%$ ). Ten opzichte van placebo was baclofen wél significant geassocieerd met een hogere kans ('odds') op abstinentie aan het eind van de behandeling (OR=2.67; 95%-CI: 1.03–6.93;  $p=0.04$ ; 6 studies;  $I^2=76\%$ ), maar de auteurs geven hierbij als kanttekening dat dit effect waarschijnlijk gedreven wordt door twee trials met sterk positieve effecten (Addolorato et al., 2002, 2007).

De uiteindelijk gerapporteerde resultaten van de Bacloville trial – een significant gunstig effect van baclofen op de primaire uitkomstmaat (Rigal et al., 2019) – werden door verschillende onderzoekers, terecht, sterk bekritiseerd en in twijfel getrokken (zie o.a. Naudet et al., 2020; Brailon & Naudet, 2021), onder andere omdat na de start van de trial belangrijke wijzigingen in het originele studieprotocol waren aangebracht en omdat de primaire uitkomsten voornamelijk gedreven werden door geïmputeerde data. Met een alternatieve, volgens de critici veel reëlere uitkomstmaat, werd in deze trial geen verschil in uitkomst tussen baclofen en placebo gevonden (Naudet et al., 2020).

### **Aanvullende literatuurstudie**

Na de sluiting van de literatuurstudie in de beschreven meta-analyses en daarin opgenomen studies zijn geen nieuwe gerandomiseerde trials naar baclofen verschenen die aan onze selectiecriteria voldoen. Wel vonden wij een RCT uit 2016 met een vergelijking van 12 weken baclofen (30 mg/d) versus benfotiamine – een voedingssupplement met geen bekende werking op het gebruik van alcohol (Gupta et al., 2016). Het betreft een niet-geblindeerde RCT bij 122 alcoholafhankelijke patiënten, met een hoog risico op bias. Op twee van de vier beschreven uitkomstmaten vonden de auteurs een gunstig effect van baclofen ten opzichte van benfotiamine: aantal heavy drinking days ( $p=0.001$ ) en cumulatieve abstinentieduur ( $p=0.001$ ). De derde uitkomstmaat, tijdsduur tot eerste terugval, verschilde niet tussen beide groepen, en de vierde uitkomstmaat, totale alcoholconsumptie, werd niet gerapporteerd. Gezien de uiteenlopende bevindingen op de uitkomstmaten en het hoge risico op bias geeft deze trial geen aanleiding de conclusies uit de bovenstaande meta-analyses aan te passen.

### **Specifieke groepen**

#### *Angst*

Recent verscheen nog een meta-analyse naar de mogelijke invloed van angstsymptomen op de effectiviteit van baclofen bij een stoornis in het gebruik van alcohol (Agabio et al., 2021). Gebaseerd op 6 trials (473 deelnemers na exclusie van twee trials met hoog risico op bias, waaronder Rigal et al., 2019) was baclofen ten opzichte van placebo geassocieerd met een hoger percentage abstinente dagen aan het einde van de ( $\geq 12$  weken) behandeling (MD=8.50; 95%-CI: 0.99–16.01;  $p=0.03$ ;  $I^2=34\%$ ). Post-hoc werd gekeken naar lage versus hoge baseline scores op een angstschaal, waarbij alleen werd uitgegaan van de gemiddelde angstscores op groepsniveau. In de trials met een hoge (klinische range) gemiddelde baseline angstscore bleef het effect van baclofen op percentage abstinente dagen ten opzichte van placebo significant ( $p<0.00001$ ), en in de trials met lage baseline angstscores werd geen significant effect op abstinentie gevonden ( $p=0.20$ ). Belangrijke kanttekening hierbij is dat de hoge angstscores betrekking hadden op slechts 2 trials (424 deelnemers), waarvan 1

trial de omvangrijke (N=320) en sterk bekritiseerde Rigal et al. (2020) studie betrof. Tot slot is van belang dat tussen baclofen en placebo geen verschil in afname van angstscores over de tijd werd gevonden ( $p=0.84$ ). Dit is in lijn met de bevindingen in de Cochrane meta-analyse van Minozzi et al. (2018), waarin baclofen ten opzichte van placebo niet effectief was in het verminderen van angst en depressie.

### **Veiligheid**

Ten aanzien van de veiligheid is relevant dat baclofen voornamelijk door de nieren wordt uitgescheiden en nagenoeg niet wordt gemetaboliseerd in de lever. In hun meta-analyse vonden Minozzi et al. (2018) een verhoogd risico op adverse events voor sedatie/slaperigheid, duizeligheid, parasthesie en spierspasmen, met relatieve risico's ten opzichte van placebo variërend van 1.5 tot 4.3. Wat betreft hoge doseringen baclofen is van belang dat in de meeste hoge dosis trials veel patiënten de maximum beoogde dosis niet bereikten, dan wel niet tolereerden. Een van de meest voorkomende bijwerkingen van baclofen is sedatie. Rolland et al. (2015) vonden in een prospectieve cohortstudie dat sedatie dosisafhankelijk is en gerelateerd is aan zowel de hoeveelheid gedronken alcohol als de ontvangende dosis baclofen. Bij abrupt staken van baclofen is er een verhoogd risico op onthoudingsverschijnselen, inclusief delirium en epileptische aanvallen (Rolland et al., 2014). Relevant voor zowel de effectiviteit als veiligheid is verder dat de farmacokinetiek van baclofen sterk verschilt tussen personen: een zelfde dosis kan bij verschillende personen resulteren in sterk uiteenlopende bloedconcentraties (Marsot et al., 2014; De Beaurepaire et al., 2019). Tot slot zijn er indicaties dat baclofen 'misbruikt' kan worden (Drevin et al., 2020)

### **Zwangerschap**

Volgens het farmacotherapeutisch kompas dient oraal gebruik van baclofen tijdens de zwangerschap te worden ontraden. In geval van vragen of twijfel kan contact worden opgenomen met een van de POP-poli's in Nederland.

### **Contra-indicaties**

In the farmacotherapeutisch kompas worden de volgende contra-indicaties genoemd: ernstige depressie en succinaat semi-aldehyde dehydrogenase (SSADH-)deficiëntie.

## **1.1.2.3 Gabapentine**

Gabapentine is als tweede keus medicament geautoriseerd voor de behandeling van epilepsie en perifere neuropathische pijnen. Gabapentine heeft directe en indirecte farmacologische effecten op zowel de GABA als glutamaat systemen, maar de precieze werking is niet duidelijk. Deze beide systemen zijn ook betrokken bij de onthouding van alcohol alsmede bij de mogelijke terugval na alcoholontwenning.

### **Meta-analyse**

Voor het in kaart brengen van de effectiviteit van gabapentine bij de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol bij volwassenen is de meta-analyse van Kranzler et al., 2019 als uitgangspunt genomen. In deze meta-analyse werden de volgende zeven studies geïncludeerd die tot oktober/november 2018 waren gepubliceerd:

- Mariani, 2018 gabapentinedosering: 3.600 mg/dag
- Falk et al., 2019 gabapentinedosering: 1.143 mg/dag
- Chompookham et al., 2018 gabapentinedosering: 900 mg/dag
- Mason et al., 2014 gabapentinedosering: 900 mg/dag én 1.800 mg/dag
- Brower et al., 2008 gabapentinedosering: 1.500 mg/dag
- Trevisan et al., 2008 gabapentinedosering: 1.200 mg/dag
- Furieri & Nakamura-Palacios, 2007 gabapentinedosering: 600 mg/dag

De studies waren over het algemeen van goede kwaliteit en varieerden in omvang van 21 tot 338 patiënten, waarbij drie studies betrekking hadden op ten minste 100 patiënten. De voorgeschreven maximale dosering gabapentine varieerde van 600 tot 3.600 mg/dag (afhankelijk van de dosering getitreerd in 1 tot 2 weken) en de studieduur liep uiteen van 3 tot 26 weken (gemiddeld: 10 weken).

**Uitkomst:** In de meta-analyse werd geen onderscheid gemaakt naar primaire en secundaire uitkomstmaten. Van de zes uitkomstmaten was uitsluitend voor het percentage dagen '*heavy drinking*' het effect van gabapentine significant beter:

- volledige abstinentie (RR=1.33 [niet significant]; 95%-CI: 0.84–2.10;  $I^2=0.44$ ; 6 RCTs met 673 deelnemers);
- terugval in '*heavy drinking*' (RR=0.80 [niet significant]; 95%-CI: 0.57–1.13;  $I^2=0.65$ ; 6 RCTs met 673 deelnemers);
- percentage dagen abstinentie ( $g=0.26$  [niet significant]; 95%-CI: -0.16–0.69;  $I^2=0.69$ ; 4 RCTs met 476 deelnemers);
- percentage '*heavy drinking days*' ( $g=-0.64$  [medium effect]; 95%-CI: -1.22– -0.06;  $I^2=0.92$ ; 7 RCTs met 730 deelnemers);
- aantal glazen alcohol per 'drinkdag' ( $g=-0.15$  [niet significant]; 95%-CI: -0.64–0.35;  $I^2=0.89$ ; 5 RCT met 652 deelnemers);
- Gamma-GlutamylTransferase (GGT) ( $g=-0.12$  [niet significant]; 95%-CI: -0.37–0.13;  $I^2=0.38$ ; 4 RCTs met 352 deelnemers).

**Moderatoren:** Voor alle uitkomstmaten was er sprake van medium tot aanzienlijke heterogeniteit ( $0.38 \leq I^2 \leq 0.92$ ). Voor geen van de 6 uitkomstmaten bleek het effect te worden gemodereerd door de dosering gabapentine (in categorieën van 100 mg), noch door de proportie patiënten dat de behandeling voltooide, noch door de studieduur. In sensitiviteitsanalyses bleek dat het effect van gabapentine op het percentage '*heavy drinking days*' niet langer significant was wanneer de studie-arm met een gabapentinedosering van 900 mg/dag in de studie van Mason et al. (2014) werd geëxcludeerd. Het excluderen van de studie van Falk et al. (2019), waarin een vertraagde-afgifte formularium gabapentine werd onderzocht, was niet van invloed op de effectiviteit van gabapentine.

### **Aanvullende literatuurstudie**

Na de sluiting van de literatuurstudie in de beschreven meta-analyse en de daarin opgenomen studies (oktober/november 2018) vonden wij nog één nieuwe gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van gabapentine in de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol van (Anton et al., 2020). Het betrof een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van 16 weken behandeling met gabapentine (max. 1.200 mg/dag) onder 96 patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol (DSM-5), die ten minste 3 dagen abtinent dienden te zijn van alcohol en bij wie sprake was van klinisch vastgestelde alcoholonthouding. Het percentage patiënten dat geen '*heavy drinking days*' rapporteerde (primaire uitkomstmaat, gebaseerd op zelfrapportage gecombineerd met het percentage disialo carbohydraat-deficiënt transferrine (%dCDT)) was hoger in de gabapentine-groep (27%) dan in de placebogroep (9%):  $\Delta=18.6\%$ ; 95%-CI: 3.1–4.1; NNT=5.4). Op de belangrijkste secundaire uitkomstmaat, percentage patiënten met volledige abstinentie gedurende de hele studie, was gabapentine eveneens effectiever dan placebo (respectievelijk 18% vs. 4%;  $\Delta=13.8\%$ ; 95%-CI: 1.0–26.7; NNT=6.2).

In een secundaire analyse bleek dat gabapentine met name effectief was in de groep patiënten met de hoogste alcoholonthouding klachten (geen '*heavy drinking days*': NNT=3.1; volledige abstinentie: NNT=2.7). Hierbij dient de kanttekening geplaatst te worden dat ernstige onthouding (CIWA-Ar  $\geq 10$ ) één van de exclusiecriteria was.

N.B. Recent verscheen een meta-analyse van Cheng et al. (2020) naar de effectiviteit van gabapentine en pregabaline in de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol waarin werd geconcludeerd dat gabapentine niet effectiever was dan placebo op de primaire uitkomstmaat van acht RCTs met 769 deelnemers:  $g=0.073$  [niet significant]; 95%-CI: -0.266–0.411;  $I^2=65\%$ . Gabapentine bleek in vergelijking met placebo wél effectiever in het reduceren van het

percentage *heavy drinking days* ( $g=0.55$  [medium effect]; 95%-CI: 0.01–1.08;  $I^2=89\%$ ; 7 RCTs met 734 deelnemers) en het reduceren van onthoudingsklachten ( $g=0.289$  [klein effect]; 95%-CI: -0.029–0.548;  $I^2=0.0\%$ ; 5 RCTs met 244 deelnemers).

### **Veiligheid**

In de 7 RCTs uit de meta-analyse van Kranzler et al. (2019) werden geen *serious adverse events* gerapporteerd. Het aantal *adverse events* lag echter 10% hoger in de gabapentine groep in vergelijking met de placebo groep. In de later gepubliceerde studie van Anton et al. (2019) rapporteerden significant meer patiënten die behandeld werden met gabapentine, in vergelijking met placebo, 'duizeligheid' als bijwerking (respectievelijk 15/50 (30%) *versus* 25/46 (54%)). Daarnaast werden nervositeit/gespannenheid (*nervousness*) en hoofdpijn vaker als bijwerking gemeld in de gabapentine- dan in de placebogroep.

Vergelijkbaar met acamprosaat wordt gabapentine *niet* in de lever gemetaboliseerd en voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Eveneens vergelijkbaar met acamprosaat is een nadeel van gabapentine dat het middel driemaal daags ingenomen dient te worden om een stabiel plasmaniveau te bewerkstelligen.

Tot slot zijn er indicaties dat gabapentine 'misbruikt' kan worden (Vickers-Smith et al., 2020) en dat gabapentine in combinatie met opioïden tot (ernstige) ademhalingsdepressie kan leiden (Torrance et al., 2020).

Bijwerkingen gabapentine volgens farmacotherapeutisch kompas:

Zeer vaak (> 10%): Slaperigheid, duizeligheid, ataxie, virale infectie, vermoeidheid, koorts.

Vaak (1-10%): Longontsteking, luchtweginfectie, (urine)weginfectie en middenoorontsteking alleen bij kinderen; met name bij kinderen agressief gedrag en hyperkinesie; vermoeidheid, verwarring, angst, depressie, gewichtstoename, anorexia, toename eetlust, amnesie, hoofdpijn, slapeloosheid, tremor, dysartrie, nystagmus, paresthesie, convulsies, veranderde reflexen, diplopie, amblyopie, hoge bloeddruk, vasodilatatie, hoesten, maag-darmklachten, gingivitis, huiduitslag, jeuk, artralgie, asthenie, influenzasyndroom, spier- en rugpijn, spierschokken, gezichtsoedeem, erectiestoornis, leukopenie, purpura, letsels.

### Contra-indicaties

In het farmacotherapeutisch kompas worden voor gabapentine geen contra-indicaties genoemd.

### *Zwangerschap*

Volgens het farmacotherapeutisch kompas dient bij het gebruik van gabapentine tijdens de zwangerschap een afweging gemaakt worden tussen de voor- en nadelen. In geval van vragen of twijfel kan contact worden opgenomen met een van de POP-poli's in Nederland.

## 1.1.2.4 Varenicline

Varenicline is een (partiële) agonist van een aantal nicotine acetylcholine receptoren en geautoriseerd voor de behandeling van nicotine-afhankelijkheid. De mogelijke werkingsmechanismen van varenicline bij de behandeling van stoornissen en de rol van acetylcholine receptoren in het gebruik van alcohol en -verslaving zijn niet eenduidig. Wellicht speelt de samenhang tussen roken en alcoholgebruik (ook) een rol bij de mogelijke effectiviteit van varenicline in de behandeling van alcoholverslaving. In ieder geval verklaart dit dat veel van de studies naar de effectiviteit van varenicline in de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol zijn uitgevoerd bij patiënten met en een comorbide nicotineverslaving.

### **Meta-analyses**

Voor het in kaart brengen van de effectiviteit van varenicline bij de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol bij volwassenen is gebruik gemaakt van de meta-analyses van Oon-arom, Likhitsathain, & Srisurapanont (2019) en van Gandhi et al. (2020). De meta-analyse van Oon-arom et al. (2019) includeerde negen studies die tot januari 2019 waren gepubliceerd en de meta-analyse van Gandhi et al. (2020) includeerde dezelfde negen studies plus één later gepubliceerde studie (zoekperiode tot augustus 2019; Pfeifer & Fehr, 2019). De recente meta-analyse van Gandhi et al. (2020) wordt verder als uitgangspunt genomen. Aan de 10 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies namen 731 patiënten deel, waarvan twee derde man (66,6%). Zes van de 10 studies hadden betrekking op patiënten bij wie – naast een stoornis in het gebruik van alcohol – ook sprake was van een nicotineverslaving. Eén studie had betrekking op volwassenen met schizofrenie, terwijl in de overige negen studies deelnemers met psychiatrische comorbiditeit (anders dan nicotine-afhankelijkheid) werden geëxcludeerd. In alle studies ging het om personen die professionele hulp zochten voor hun alcoholgebruik. De behandeling bestond uit een dosering varenicline van 2×1 mg/dag (over het algemeen bereikt na 1 week titratie) in combinatie met ondersteunende psychologische behandeling en duurde in de meeste studies 12 of 13 weken. In alle studies had de primaire uitkomstmaat betrekking op het gebruik van alcohol. In de meta-analyse waren de volgende studies opgenomen:

- Pfeifer & Fehr, 2019 (alcohol- én nicotineverslaving)
- O'Malley et al., 2018 (alcohol- én nicotineverslaving)
- Hurt et al., 2018 (alcohol- én nicotineverslaving)
- de Bejczy et al., 2015
- Schacht et al., 2014
- Plebani et al., 2013
- Meszaros et al., 2013 (alcohol- én nicotineverslaving en schizofrenie (n=10 !))
- Litten et al., 2013
- Mitchell, Teague, Kayser, Bartlett, & Fields, 2012 (alcohol- én nicotineverslaving)
- Fucito et al., 2011 (alcohol- én nicotineverslaving)

Zes studies hadden een '*low risk of bias*', twee studies een '*high risk of bias*' en voor twee studies was onvoldoende informatie beschikbaar om de *risk of bias* goed te kunnen beoordelen. De heterogeniteit was voor de meeste uitkomstmaten acceptabel:  $I^2 < 40\%$ .

Het percentage '*heavy drinking days*' was gedefinieerd als de primaire uitkomstmaat en varenicline bleek niet effectiever dan placebo (WMD: -1.09 [niet significant]; 95%-CI: -4.86–2.69;  $I^2=22\%$ ; 6 RCTs met 597 deelnemers).

Op de twee secundaire uitkomstmaten vonden Gandhi et al. (2020) evenmin superioriteit van varenicline ten opzichte van placebo: (a) reductie in het aantal glazen alcohol op een 'drinkdag' (WMD: -0.71 [niet significant]; 95%-CI: -1.44–0.03;  $I^2=0\%$ ; 6 RCTs met 570 deelnemers) en (b) het percentage dagen met abstinentie van alcohol (WMD: 3.89 [niet significant]; 95%-CI: -1.25–9.02;  $I^2=0\%$ ; 5 RCTs met 439 deelnemers).

Deze resultaten worden ondersteund door de bevindingen van Oon-arom et al. (2019), die betrekking hadden op dezelfde studies met uitzondering van de later gepubliceerde studie van Pfeifer & Fehr (2019).

## **Veiligheid**

In de meta-analyse van Gandhi et al. (2020) is niet ingegaan op de veiligheid van varenicline. Oon-arom et al. (2019) toonden in hun meta-analyse aan dat behandeluitval en behandeluitval ten gevolge van *adverse events* niet verschilden tussen varenicline en placebo (respectievelijk: RR: 0.82 [niet significant]; 95%-CI: 0.53–1.26;  $I^2=54\%$  en RR: 1.70 [niet significant]; 95%-CI: 0.64–4.51;  $I^2=35\%$ ; 6 RCTs met 609/626 deelnemers).

Bijwerkingen varenicline volgens farmacotherapeutisch kompas:



Meest frequent: Misselijkheid (29%).

Zeer vaak (> 10%): Nasofaryngitis. Abnormale dromen, slapeloosheid en hoofdpijn.

Vaak (1-10%): Bronchitis, sinusitis. Maag-darmstoornissen (droge mond, maagklachten, dyspepsie, braken, obstipatie, diarree, flatulentie). Verminderde eetlust, toegenomen eetlust. Gewichtstoename. Slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, dysgeusie. Artralgie, spierpijn, rugpijn. Tandpijn. .

### **Aanvullende literatuurstudie**

Na de sluiting van de literatuurstudie in de beschreven meta-analyse (augustus 2019) zijn twee gerandomiseerde studies gepubliceerd naar de effectiviteit van varenicline in de behandeling van mensen met een stoornis in het gebruik van alcohol. Zawertailo et al. (2020) presenteert uitsluitend data over 'roken' en niet over het gebruik van alcohol en wordt derhalve niet verder besproken in deze richtlijn. Het dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde onderzoek van Miranda et al. (2020) vindt geen effect van varenicline op de twee primaire uitkomstmaten *heavy drinking days* (varenicline: 27.3% vs. 30.4% placebo) en proportie patiënten dat abstinente was (varenicline: 9.1% vs. 17.4% placebo).

#### **1.1.2.5 Carbamazepine / oxcarbazepine**

Carbamazepine kan off-label worden voorgeschreven voor de behandeling van alcoholontweningsverschijnselen (Richtlijn detoxificatie van psychoactieve middelen, Dijkstra, van Oort, Schellekens, de Haan, & de Jong, 2017). Een belangrijke beperking voor de toepassing van carbamazepine bij mensen met stoornissen in alcoholgebruik zijn de mogelijke bijwerkingen als gevolg van het metabolisch effect op de lever. Oxcarbazepine - een derivaat van carbamazepine- heeft mogelijk vergelijkbare gunstige eigenschappen voor de behandeling van alcoholstoornissen maar wordt in plaats van in de lever in de nieren afgebroken waardoor het een gunstiger profiel zou hebben. In tegenstelling tot de literatuur over de gunstige effecten van carbamazepine/ oxcarbazepine op alcoholontweningsverschijnselen, is maar zeer beperkt onderzoek verricht naar de effectiviteit van deze medicamenten voor het bevorderen van abstinentie en/of verminderen van alcoholgebruik bij patiënten met een alcoholstoornis (Pani et al., 2014).

De Cochrane review van Pani et al. (2014) naar de effectiviteit van anti-epileptica vermeldt twee studies naar het effect van carbamazepine/ oxcarbazepine op alcoholgebruik bij mensen met een alcoholstoornis (Bajovic et al., 2012; Mueller et al., 1995). Beide studies komen echter niet in aanmerking voor onze literatuurstudie, vanwege ofwel te kleine steekproefomvang (Mueller et al., 1995) ofwel onvoldoende informatie over de uitkomsten en opzet van de studie (Bajovic et al., 2012).

### **Aanvullende literatuurstudie**

Aanvullend literatuuronderzoek leverde geen andere placebogecontroleerde trials op naar de effectiviteit van carbamazepine of oxcarbazepine ten opzichte van placebo bij volwassenen met een stoornis in alcoholgebruik. Er werden wel twee head-to-head studies van voldoende omvang gevonden waarin de effecten van carbamazepine/ oxcarbazepine werden vergeleken met actieve medicatie (Malcolm, et al., 2002; Martinotti et al., 2007). De studie van Malcolm et al. (2002) werd bij nader inzien toch geëxcludeerd omdat effecten voor een te korte periode (5 dagen na onthoudingsbehandeling) werden gemeten. Martinotti et al. (2007) vergeleken in een gerandomiseerde open label trial met een hoog risico op bias (beoordeeld op basis van RoB 2) het effect van oxcarbazepine in een lage (600-900 mg) of een hoge dosering (1500-1800 mg) en naltrexon (50mg) op terugval in alcoholgebruik bij 84 patiënten met een alcoholstoornis. In de groep patiënten die behandeling met een hoge dosering oxcarbazepine hadden ontvangen, was het percentage patiënten dat na 90 dagen nog abstinente was hoger dan in de groep die behandeld was met de lage dosering oxcarbazepine of met naltrexon.

#### **1.1.2.6 Valproaat**

Valproaat is een anti-epilepticum dat ook wordt voorgeschreven om terugval bij ontwenning van alcoholgebruik te voorkomen. Het heeft een stemming- en impulsstabiliserend effect en kan ook worden toegepast voor de behandeling van manische episoden of als aanvullende behandeling bij schizofrenie.

De review van Pani et al. (2014) bevat drie placebogecontroleerde trials naar de effectiviteit van valproaat voor de behandeling van alcoholstoornissen (Brady, Myrick, Henderson, & Coffey, 2002; Salloum et al., 2005; Trevisan et al., 2008) waarvan twee door Pani et al. (2014) zijn beoordeeld met een hoog risico (Brady et al., 2000; Trevisan et al., 2008) en één studie met een laag risico op bias (Salloum et al., 2005). Resultaten van de meta-analyse laten voor twee van de vier gerapporteerde uitkomstmaten een gunstiger effect van valproaat ten opzichte van placebo zien, namelijk voor heavy drinking (dichotome uitkomstmaat) (RR=0.64; 95%-CI: -0.42 – 0.98; 2 RCTs met 81 deelnemers) en het aantal consumpties per drinkdag (MD=-2.55; 95%-CI: -4.96 – -.014; 2 RCTs met 81 deelnemers) (Brady et al., 2002; Salloum et al., 2005). Op de continue maat voor heavy drinking en de uitkomstmaat tijdsduur tot eerste terugval in alcoholgebruik werden geen verschillen tussen valproaat en placebo gevonden.

Aanvullend literatuuronderzoek leverde geen nieuwe placebogecontroleerde of head-to-head trials naar de effectiviteit van valproaat op.

### **Veiligheid**

Pani et al. (2014) vonden geen verschil in drop-out om medische redenen tussen de placebo- en valproaatgroep (RR=0.77; 95%-CI: 0.10 – 5.87; 2 RCTs met 87 deelnemers).

Belangrijkste bijwerkingen volgens farmacotherapeutisch kompas:

Zeer vaak (> 10%): tremor, misselijkheid.

Vaak (1-10%): anemie, trombocytopenie, overgevoeligheid, hyponatriëmie, verwardheid, agressie, agitatie, aandachtsstoornis, hallucinaties, duizeligheid, extrapiramidale aandoeningen, slaperigheid, stupor, verminderd geheugen, hoofdpijn, nystagmus, doofheid, hemorragie, braken, buikpijn en diarree, gingiva-aandoening (-dysplasie), leverbeschadiging, alopecia, nagelafwijking, nagelbedstoornis, urine-incontinentie, onregelmatige menses, dysmenorroe, verhoogd gewicht.

Valproaat vertoont interacties met andere medicatie (andere epileptica, benzodiazepines)

Contra-indicaties:

- gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden
- lever- of pancreasfunctiestoornissen; familieanamnese met aan gebruik van valproaat toegeschreven leverbeschadiging
- hemorragische diathese
- porfyrie
- mitochondriale aandoeningen
- voorgeschiedenis van ureumcyclusstoornissen.

### **1.1.2.7 Ondansetron**

Ondansetron is een selectieve serotonine(5-HT)<sub>3</sub>-receptorantagonist en wordt voorgeschreven tegen misselijkheid en braken bij chemotherapie en operaties. Via het blokkeren of verminderen van de effecten van alcohol op het serotonine- en dopamine-systeem zou ondansetron mogelijk craving en alcoholgebruik kunnen verminderen.

De meta-analyse van Jonas et al. (2014) vermeldt slechts één studie naar de effectiviteit van ondansetron bij alcoholstoornissen (Corrêa & Baltieri, 2013). In deze dubbelblind gecontroleerde trial onder 102 mannen met een alcoholstoornis werd het effect van 12 weken behandeling met ondansetron (16mg/dag) ten opzichte van placebo onderzocht. De helft van de deelnemers verliet

echter vroegtijdig de behandeling. Een ITT-analyse met multiple imputation liet geen verschil zien tussen ondansetron en placebo op de proportie patiënten dat abtinent was, maar wel een klein significant verschil ten gunste van ondansetron op heavy drinking days. Jonas et al. (2014) heeft de studie beoordeeld met een hoog risico op bias.

In aanvullend literatuuronderzoek vonden we nog twee placebogecontroleerde trials naar ondansetron bij patiënten met alcoholstoornissen (Johnson et al., 2011; Kenna et al., 2014). De studie van Kenna et al. (2014) naar het effect van ondansetron ten opzichte van sertraline en placebo in 77 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik werd bij nader inzien geëxcludeerd vanwege de beperkte tijdsperiode (7 dagen) waarbinnen uitkomstmaten voor alcoholgebruik werden gemeten. De studie van Johnson et al. (2011) voldoet aan de inclusiecriteria van onze literatuurstudie, maar is primair gericht op het moderatie-effect van polymorfismen in het serotonine transporter 5-HTT gen en wordt besproken in paragraaf 4.4 'Farmacogenetica' van dit hoofdstuk.

## Veiligheid

Corrêa & Baltieri (2013) vermelden geen informatie over *serious adverse events*. Wat betreft de adverse events vonden zij geen verschillen tussen de ondansetron- en de placebogroep. Ongeveer de helft van de patiënten rapporteerden geen adverse events (ondansetron: 48%, placebo: 50%). De vaakst gerapporteerde adverse events in de ondansetron- ten opzichte van de placebogroep waren: constipatie (ondansetron: 12%, placebo: 1.4%), dyspepsie (ondansetron: 18%, placebo: 14%), hoofdpijn (ondansetron: 14%, placebo: 17%), urogenitale symptomen (genitourinary symptoms, ondansetron: 8%, placebo: 10%), pruritus (jeuk) (ondansetron: 6%, placebo: 6%), slaperigheid (ondansetron: 4%, placebo: 4%).

In de studie van Johnson et al. (2000) werden geen *serious adverse events* gerapporteerd en het aantal gerapporteerde *adverse events* verschilde niet voor de condities met ondansetron in vergelijking met de placeboconditie. De vaakst gerapporteerde adverse events door patiënten in de ondansetron groepen ten opzichte van de placebogroep, waren respectievelijk: hoofdpijn (ondansetron: 3.4%, placebo: 4.2%), constipatie (ondansetron: 5.0%, placebo: 1.4%), tachycardie (ondansetron: 3.0%, placebo: 0%), pruritus (jeuk) (ondansetron: 2.2%, placebo: 2.8%), andere bijwerkingen (ondansetron: 1.8%, placebo: 1.0%).

Belangrijkste bijwerkingen volgens farmacotherapeutisch kompas:

Zeer vaak (> 10%): hoofdpijn.

Vaak (1-10%): warmtegevoelens of opvliegers, obstipatie. Lokale reacties op injectieplaats.

Ondansetron vertoont interacties met andere medicatie (apomorfine (contra-indicatie), sterke CYP3A4-inductoren, tramadol, geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en/of elektrolytenafwijkingen veroorzaken, cardiotoxische geneesmiddelen en bepaalde antibiotica, andere serotonerge middelen)

Contra- indicaties:

Kruisovergevoeligheid voor andere selectieve 5HT3-receptorantagonisten.

## Subgroepen

### Jongeren

Er werd één open label trial gevonden naar de effectiviteit van ondansetron voor de behandeling van stoornissen in alcoholgebruik bij 12 jongeren (Dawes, Johnson, Ait-Daoud, Ma, & Cornelius, 2005). De studie voldoet echter niet aan de vooraf opgestelde inclusiecriteria en wordt daarom buiten beschouwing gelaten.

## 1.1.2.8 Antipsychotica

### Meta-analyse

In 2013 verscheen een systematische review en meta-analyse naar de effectiviteit van antipsychotica bij de behandeling van volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol, bij wie geen sprake was van ernstige comorbide psychiatrische stoornissen, zoals schizofrenie of een bipolaire stoornis (Kishi et al., 2013). In de meta-analyse werden 13 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies geïnccludeerd (gepubliceerd tot december 2012), die allen van goede methodologische kwaliteit waren volgens Kishi et al. (2013). De primaire uitkomstmaat was terugval in alcohol drinken, nadat patiënten ten minste 1 dag abstinente waren. Secundaire uitkomstmaten betroffen onder meer: het aantal dagen abstinentie, het aantal *heavy drinking days*, en vroegtijdige uitval uit het onderzoek (al dan niet gerelateerd aan *adverse events*). In de 13 studies werden de volgende antipsychotica onderzocht:

Klassieke antipsychotica (1ste generatie)		Atypische antipsychotica (2de generatie)	
Amisulpride	Marra et al. (2002)	Aripiprazol	Anton et al. (2008)
Flupentixol	Wiesbeck et al. (2001) <sup>a</sup>		Myrick et al. (2010) <sup>b</sup>
Tiapride	Shaw et al. (1987)	Olanzapine	Guardia et al. (2004)
	Shaw et al. (1994)		Hutchison et al. (2006)
	Bender et al. (2007)	Quetiapine	Kampman et al. (2007)
			Guardia et al. (2011) <sup>c</sup>
			Ray et al. (2011) <sup>b</sup>
			Litten et al. (2012)

<sup>a</sup> Wiesbeck et al. (2001) betrof een behandeling met flupentixol decanoaat, een 1 keer per 2 weken intramusculair toegediend depot preparaat; studieduur: 52 weken.

<sup>b</sup> Myrick et al. (2010) en Ray et al. (2011) waren laboratoriumonderzoeken; studieduur respectievelijk 2 en 12 weken.

<sup>c</sup> In Guardia et al. (2011) werd de effectiviteit van quetiapine *versus* placebo onderzocht als aanvulling op een behandeling met naltrexon (zie ook 4.x Polyfarmacie); studieduur: 12 weken.

De gemiddelde studieduur bedroeg 18,5 weken, waarbij de 5 studies naar klassieke antipsychotica een studieduur van 24–52 weken hadden. In 11 van de 13 onderzoeken waren de deelnemers gediagnosticeerd met alcoholafhankelijkheid, terwijl daar in de twee onderzoeken van Shaw et al. (uit 1987 en 1994) geen melding van werd gemaakt. In totaal namen 1.593 patiënten deel, met een gemiddelde leeftijd van bijna 47 jaar. De deelnemers waren overwegend man (73%) en 'wit' (77%).

Ten aanzien van terugval, de belangrijkste primaire uitkomst – in 8 RCTs gedefinieerd als 'niet abstinente' blijven en in 1 RCT als terugval in *heavy drinking* – waren de antipsychotica niet effectiever dan placebo: RR=1.05 [niet significant]; 95%-CI: 0.95–1.16; I<sup>2</sup>=68%; 9 studies met 1.405 deelnemers. Bovendien bleken – met uitzondering van flupentixol decanoaat, waarbij méér patiënten terugvielen – geen van de specifieke antipsychotica effectiever dan placebo in het voorkomen van terugval. Wanneer diverse moderatoren werden gemodelleerd (onder meer: definitie van relapse: volledige abstinentie *versus* geen *heavy drinking days*; alleen klinische studies *versus* laboratoriumstudies; studies met maximaal 100 *versus* meer dan 100 deelnemers; eerste *versus* tweede generatie antipsychotica) bleken antipsychotica niet effectiever dan placebo in het voorkomen van terugval (bij nog steeds substantiële heterogeniteit: ≥57%).

Ook ten aanzien van de secundaire, alcoholgerelateerde uitkomsten – aantal dagen alcohol abstinentie/alcohol drinken; aantal *heavy drinking days* en tijd tot eerste keer alcohol drinken – waren de antipsychotica niet effectiever dan placebo. Daarnaast bleek dat behandeling met antipsychotica resulteerde in meer vroegtijdige studie-uitval ongeacht de reden van uitval, maar antipsychotica leiden niet tot meer vroegtijdige *adverse events* gerelateerde studie-uitval. Bij deze laatste bevinding vormt aripiprazol overigens een 'negatieve' uitzondering waarbij de *adverse events* gerelateerde studie-uitval wél hoger was dan onder placebo.

## Aanvullend literatuuronderzoek

In ons aanvullend literatuuronderzoek vonden we 3 studies die niet zijn opgenomen in de besproken meta-analyse van Kishi et al. (2013) en die wél gepubliceerd waren in de periode (tot december 2012) waarop de meta-analyse betrekking heeft. Het betreft de volgende studies:

- Wiesbeck et al. (2003): Dit betrof een secundaire analyse van Wiesbeck et al. (2001), waarin het modererende effect van geslacht werd onderzocht.
- Martinotti et al. (2010): Een *single-blind* gerandomiseerd onderzoek (duur: 2 weken) naar de effectiviteit van tiapride, pregabaline en lorazepam in het reduceren van alcohol onthoudingssymptomen.
- Stedman et al. (2010): Een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit van quetiapine als *add on* op een behandeling met lithium of divalproaat in de behandeling van patiënten met alcoholafhankelijkheid en een comorbide bipolaire (I) stoornis – zie hoofdstuk 8 "Behandeling van stoornis in het gebruik van alcohol bij psychiatrische comorbiditeit".

Daarnaast vonden wij in ons literatuuronderzoek 5 studies die gepubliceerd zijn ná de sluitingsperiode van de systematische review van Kishi et al. (2013). Drie van deze onderzoeken hadden betrekking op patiënten met naast alcoholafhankelijkheid een comorbide psychiatrische stoornis (en worden derhalve besproken in hoofdstuk 8 "Behandeling van stoornis in het gebruik van alcohol bij psychiatrische comorbiditeit"):

- Brunette et al. (2020) onderzochten de effectiviteit van olanzapine in combinatie met samidorphan (ALKS 3831) bij patiënten met comorbide schizofrenie.
- Green et al. (2015) vergeleken de effectiviteit van *long-acting* (depot) risperidon met oraal ingenomen risperidon bij patiënten met comorbide schizofrenie.
- Brown et al. (2014) onderzochten de effectiviteit van van vertraagde afgifte quetiapine als *add on* farmacotherapie bij patiënten met een comorbide bipolaire stoornis.

De vierde publicatie (Vatsalya et al., 2020) betrof een secundaire analyse van de RCT van Litten et al. 2012 (die is opgenomen in de meta-analyse van Kishi et al., 2013) waarin – binnen een subgroep van patiënten met een *heavy drinking pattern* (10 of meer glazen alcohol per dag voor mannen en 8 of meer voor vrouwen, gedurende ten minste 40% van de 60 dagen voorafgaand aan de behandeling) die vertraagde afgifte quetiapine kregen voorgeschreven – werd gekeken naar de samenhang tussen *depression severity* en behandeluitkomst (*heavy drinking days* en totaal aantal glazen alcohol). Op basis van de gekozen selectie-strategie kunnen geen conclusies worden verbonden aan deze analyses.

De vijfde publicatie, ten slotte, was een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek van Littlewood et al. (2015) naar de effectiviteit van twee doseringen olanzapine (2.5 *versus* 5.0 mg/dag) in vergelijking met placebo in een 12 weken durende behandeling, met MGV en gestructureerde medische begeleiding ('medication management') als onderliggende psychologische behandeling. Deelnemers moesten tussen 21 en 55 jaar zijn, regelmatig 'fors' alcohol drinken (ten minste 4 weken aansluitend 21 (mannen) of 14 (vrouwen) glazen alcohol per week gedronken hebben) en de laatste keer dat zij alcohol gedronken hadden mocht niet langer dan 21 dagen geleden zijn. De primaire uitkomstmaten waren: proportie dagen waarop deelnemers alcohol dronken en het aantal glazen alcohol op dagen waarop gedronken werd (beiden in de periode van week 4 t/m week 12). Uiteindelijk werden 129 deelnemers gerandomiseerd (gemiddelde leeftijd 40 jaar; 32% vrouw. De behandelretentie na 12 weken was laag, maar verschilde niet significant tussen placebo (54%), 2.5 mg/dag olanzapine (56%) en 5 mg/dag olanzapine (40%). Op beide primaire uitkomstmaten werd geen significant verschil gevonden tussen placebo en de 2 olanzapine doseringen. Wel bleek uit een secundaire analyse dat de 2.5 mg/dag olanzapine conditie tot significant minder dagen leidde waarop alcohol werd gedronken, maar weer niet verschilde van de 5 mg/dag olanzapine conditie.

### 1.1.2.9 Antidepressiva

#### Meta-analyse

Agabio et al. (2018) publiceerden een Cochrane systematische review en meta-analyse naar de effectiviteit van antidepressiva in de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol met een comorbide depressieve stoornis. Deze meta-analyse wordt besproken in hoofdstuk 8 'Behandeling van stoornis in het gebruik van alcohol bij psychiatrische comorbiditeit'.

### **Aanvullend literatuuronderzoek**

In ons aanvullend literatuuronderzoek vonden wij geen systematische review of meta-analyse naar de effectiviteit van antidepressiva in de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol *zonder* comorbide depressieve stoornis. Wel vonden we een beperkt aantal RCTs van voldoende omvang en kwaliteit naar de effectiviteit van antidepressiva in de behandeling van patiënten met alcoholverslaving die geen comorbide depressieve stoornis hadden. Het betreft studies naar de SSRIs fluvoxamine, citalopram en sertraline en naar de 5-HT<sub>2</sub> antagonist nefazodon. Aangezien nefazodon vanwege ernstige bijwerkingen inmiddels van de markt is gehaald en niet langer wordt voorgeschreven, worden de twee RCTs naar de effectiviteit van nefazodon (Kranzler et al., 2000; Wetzel et al., 2004) niet verder besproken.

### **SSRIs: Fluvoxamine**

In 2004 publiceerden Chick et al. alsnog de negatieve resultaten van een in 1994 afgerond onderzoek naar de effectiviteit van fluvoxamine in de behandeling van alcoholafhankelijkheid (DSM-III-R): "Concerned about the bias which can develop in the medical literature if negative results are not published, and questioning whether SSRIs may even be harmful to some alcohol dependent patients, we have returned to our data." (Chick et al., 2004: 62). In deze internationale gerandomiseerde, dubbelblinde studie werden 493 deelnemers die ontgift en 10–30 dagen abtinent waren gerandomiseerd naar behandeling met fluvoxamine (max. 300 mg/dag) of placebo gedurende 12 maanden. Voortijdig beëindigen van de medicamenteuze behandeling was hoger in de fluvoxamine- dan de placebogroep: respectievelijk 72% versus 55%. Op de primaire uitkomstmaten – abstinentie en terugval in 'zwaar' drinken werd geen verschil gevonden tussen fluvoxamine en placebo. In een vooraf geplande secundaire analyse bleken Cloninger Type II alcoholafhankelijke patiënten in de fluvoxamine-groep vaker te zijn teruggevallen dan Cloninger Type I deelnemers,<sup>7</sup> terwijl hiervan geen sprake was in de placebogroep. Onder patiënten die op jongere leeftijd (≤ 25 jaar) begonnen regelmatig alcohol te drinken en die op jongere leeftijd alcohol gerelateerde problemen hadden ervaren, was eveneens meer sprake van terugval in 'zwaar' drinken in de met fluvoxamine behandelde groep.

### **SSRIs: Citalopram**

Charney et al. (2015) onderzochten de effectiviteit van citalopram (40 mg/dag) in een 12 weken durende dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT onder 265 patiënten met alcoholafhankelijkheid of -misbruik. Citalopram bleek niet effectiever dan placebo in het bewerkstelligen van 'respons' (gedefinieerd als 100% reductie in het aantal dagen waarop alcohol werd gedronken én het aantal glazen alcohol op dagen waarop werd gedronken werd), noch in het bewerkstelligen van 'partiële respons' (gedefinieerd als ten minste 50% afname in beide bovengenoemde parameters). Er bleek daarentegen dat deelnemers in de citalopram-groep op de nameting meer *heavy drinking days* rapporteerden dan deelnemers in de placebogroep. Evenmin bleek, zoals verondersteld door Charney et al. (2015), de aanwezigheid van een depressieve stoornis een positieve moderator te zijn voor de effectiviteit van citalopram op alcoholgebruik.

### **SSRIs: Sertraline**

Pettinati et al. (2001) onderzochten in een dubbelblinde RCT de effectiviteit van sertraline *versus* placebo in de behandeling van alcoholafhankelijkheid (DSM-III-R) bij 100 volwassenen, waarvan ongeveer de helft wel (n=53) en de andere helft nooit (n=47) een diagnose van depressie of

---

<sup>7</sup> De indeling van deelnemende patiënten in Cloninger Type I of Type II werd gebaseerd op een 'median split' van de totaalscore op de "Tridimensional Personality Questionnaire" van Cloninger.

dysthymie had gekregen. In aanvulling op wekelijkse sessies volgens de 12-stappen benadering werden deelnemers (gestratificeerd naar wel/niet ooit een depressie diagnose) gerandomiseerd naar behandeling met sertraline (maximum dosering 200 mg/dag) of placebo. Ruim één derde van de sertraline-groep (36%) en bijna de helft van de placebogroep (48%) beëindigde de 14 weken durende behandeling voortijdig. Op de eerste primaire uitkomstmaat, het percentage dagen waarop alcohol werd gedronken, verschilden beide groepen niet. Op twee andere primaire uitkomstmaten (aantal dagen tot terugval in 'fors' (5 of meer glazen op 1 dag) drinken; 14 weken aaneengesloten abstinentie van alcohol) was sertraline effectiever dan placebo. Belangrijk is echter dat er indicaties waren dat het effect van sertraline (versus placebo) zich met name voordeed onder deelnemers die nooit eerder een depressie-diagnose hadden gekregen en *niet* onder deelnemers met een *lifetime* depressie-diagnose. In *post hoc* analyses suggereerden de onderzoekers dat behandeling met 200 mg/dag sertraline een ongunstig effect had op Type B alcoholisten en dat sertraline met name effectief was onder de minder ernstige Type A alcoholisten (Pettinati et al., 2000) en dan met name onder mannelijke Type A alcoholisten (Pettinati et al., 2004).

In een tweede dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van 12 weken behandeling met sertraline (max. 200 mg/dag) *versus* placebo randomiseerden Kranzler et al. (2011) 134 alcoholafhankelijke volwassenen die ten minste drie dagen abtinent waren. Het aantal dagen waarop (fors) alcohol werd gedronken, waren de twee primaire uitkomstmaten. Kranzler et al. (2011) onderzochten zowel het hoofdeffect van medicatie als de interactie van de medicatie met vroege ( $\leq 25$  jaar) *versus* late ( $>25$  jaar) beginleeftijd van alcoholafhankelijkheid. Ruim één derde van de deelnemende patiënten voltooidde de 12 weken durende behandeling niet: 32% in de sertraline- en 44% in de placebogroep. Kranzler et al. (2011) rapporteren geen separaat hoofdeffect van de medicatie en er bleek geen sprake te zijn van een significant interactie effect tussen medicatie en beginleeftijd van alcoholafhankelijkheid op het aantal drinkdagen, noch op het aantal dagen waarop fors gedronken werd. Wel vonden Kranzler et al. (2011) een significante 4-weg (!) interactie met dragers van het LL-allel in het 5-HTTLPR gen, waarbij '*late onset*' alcoholisten wel en '*early onset*' alcoholisten juist geen baat hadden bij sertraline.

#### 1.1.2.10 Anxiolytica / benzodiazepines

Benzodiazepines worden voorgeschreven bij angst- en slaapstoornissen en hebben naast een angstremmende en sederende ook een spierverslappende en anticonvulsieve werking. Zoals beschreven in hoofdstuk 3, worden langwerkende benzodiazepinen aanbevolen voor de behandeling van onthoudingsverschijnselen en delier bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik (zie pp. xx). Deze medicijnen worden echter niet aanbevolen voor het bevorderen van abstinentie en het reduceren van alcoholgebruik op langere termijn (gedurende de periode na detoxificatie).

Onze aanvullende literatuurstudie resulteerde in drie head-to-head trials naar benzodiazepines voor de behandeling van alcoholonthoudingsverschijnselen die aan onze selectiecriteria voldeden (Krupitsky et al., 2007; Nava et al., 2007; Martinotti et al., 2010).

Gezien de eerdere publicatiedata van de drie trials naar benzodiazepines en de trial naar Trazodon gaan we er vanuit dat deze bij het ontwikkelen van de detox-richtlijn (Dijkstra et al., 2017) al in beschouwing zijn genomen.

#### 1.1.2.11 Prazosine / doxazosine

Prazosine & doxazosine zijn  $\alpha_1$ -receptorblokkers.<sup>8</sup> Doxazosine is geregistreerd voor behandeling van hypertensie (als de gangbare voorkeursmiddelen onvoldoende effect sorteren) en benigne prostaathyperplasie. Gezien de mogelijke rol van het adrenerge systeem in het ontstaan en in stand

---

<sup>8</sup> Prazosine is – voor zover bekend – niet beschikbaar in Nederland. Doxazosine is beschikbaar in Nederland als gereguleerd afgifte tablet (4 of 8 mg).

houden van stoornissen in gebruik van alcohol en andere middelen, zouden  $\alpha_1$ -receptorblokkers wel eens effectief kunnen zijn in de behandeling van verslaving.

### Meta-analyse

Voor het in kaart brengen van de effectiviteit van prazosine en doxazosine bij de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol bij volwassenen is de meta-analyse van Vanderkam et al. (2021) als uitgangspunt genomen. In deze meta-analyse werden zes studies geïnccludeerd die allen betrekking hadden op patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol, waarbij in 2 onderzoeken patiënten deelnamen bij wie tevens sprake diende te zijn van een comorbide posttraumatische stressstoornis (Petrakis et al., 2016; Simpson et al., 2015).

Vier van de 6 studies hadden op één of meer domeinen een hoog risico op *bias*; de twee meest recente onderzoeken (Simpson et al., 2018 en Wilcox et al., 2018) werden beoordeeld met een laag risico op *bias*. De onderzoeken varieerden in omvang van 24 tot 96 patiënten en in duur van 6 tot 13 weken. De voorgeschreven maximale totale dosering prazosine bedroeg 8 of 16 mg en de maximale, totale dosering in het enige onderzoek naar doxazosine was 16 mg. De medicatie werd in alle onderzoeken getitreerd, meestal binnen twee weken, en diende – voor zover gerapporteerd – over drie momenten (in de ochtend, middag en avond) ingenomen te worden.

Uitkomst: In de meta-analyse werd geen onderscheid gemaakt tussen de 5 studies met prazosine en de studie met doxazosine. Evenmin werd onderscheid gemaakt naar de drie (primaire) uitkomstmaten: abstinentie; aantal alcoholconsumpties per dag/week, en aantal *heavy drinking days*:

- volledige abstinentie: RR=1.00 [niet significant]; 95%-CI: 0.71–1.41;  $I^2=4\%$ ; 6 RCT met 319 deelnemers;
- aantal glazen alcohol per dag/ per 'drinkdag'/ per week: SMD=-0.32 [klein effect]; 95%-CI: -0.56– -0.07;  $I^2=15\%$ ; 6 RCT met 319 deelnemers;
- aantal '*heavy drinking days*' (SMD=-0.44 [niet significant]; 95%-CI: -0.94–0.06;  $I^2=76\%$ ; 5 RCTs met 295 deelnemers).

Moderatoren: In een exploratieve analyse van de twee onderzoeken onder alcoholafhankelijke deelnemers met een comorbide posttraumatische stress-stoornis (Petrakis et al., 2016; Simpson et al., 2015) vonden Vanderkam et al. (2021) geen effect van prazosine op abstinentie van alcohol, noch op het aantal glazen dat werd gedronken of het aantal *heavy drinking days*.

### Aanvullende literatuurstudie

Na de sluiting van de literatuurstudie in de beschreven meta-analyse en de daarin opgenomen studies (oktober 2019) vonden wij nog één nieuwe gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van prazosine in de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol van Sinha et al. (2021). Dit onderzoek, uitgevoerd onder 100 deelnemers met alcoholafhankelijkheid (DSM-IV), had ten doel om na te gaan of prazosine (2 weken titratie, 9 weken maximale dosering van 16 mg/dag, 1 week afbouw) met name effectief was onder patiënten met ernstige alcoholonthoudingssymptomen. Ongeveer 6 op de 10 deelnemers voltooiden de behandeling (prazosine: 60%; placebo: 64%). Sinha et al. (2021) rapporteren een significant interactie effect tussen alcoholonthoudingssymptomen en medicatie voor beide primaire uitkomstmaten: aantal dagen waarop alcohol werd gedronken en het aantal *heavy drinking days*. Uitsluitend onder de deelnemers met meer onthoudingssymptomen resulteerde prazosine, in vergelijking met placebo, tot minder dagen waarop alcohol werd gedronken en tot minder *heavy drinking days*. Hierbij dient de kanttekening te worden geplaatst dat prazosine er vooral toe lijkt bij te dragen dat de daling in aantal dagen ('fors') drinken die optreedt in de eerste 1 à 2 weken van de behandeling beklijft of enigszins verder verbetert bij deelnemers met veel alcoholonthoudingssymptomen, terwijl deze daling niet verder doorzet of zelfs enigszins verslechtert bij patiënten met minder onthoudingssymptomen. In de placebogroep doet zich een omgekeerd verschijnsel voor: bij patiënten met weinig onthoudingssymptomen beklijft of verbetert de ingezette daling in het aantal dagen waarop ('fors') alcohol wordt gedronken, terwijl bij patiënten met veel onthoudingssymptomen het aantal dagen waarop ('fors') alcohol wordt gedronken weer toeneemt.



## Veiligheid

In de meta-analyse werd niet gerapporteerd over *serious adverse events* of bijwerkingen anders dan dat werd gesteld dat prazosine en doxazosine "have a similar profile of adverse events, with mainly a risk of priapism and orthostatic hypotension" (Vanderkam et al., 2021: p. 7)..

Gebruik van doxazosine wordt afgeraden bij ernstig verminderde leverfunctie, aangezien doxazosine in hoge mate door de lever wordt gemetaboliseerd.

Bijkomende beperking (op basis van de besproken Amerikaanse studies) is dat doxazosine en prazosine in ten minste 2 weken tot de gewenste maximale dosering getitreerd dienen te worden en dat beide middelen meerdere malen per dag ingenomen dienen te worden, wanneer een gereguleerde afgifte formulairium niet beschikbaar is.

Bijwerkingen doxazosine volgens farmacotherapeutisch kompas (prazosine komt niet voor in het farmacotherapeutisch kompas!)

Zeer vaak (> 10%): –

Vaak (1-10%): Palpaties, tachycardie. (Orthostatische) hypotensie. Bronchitis, hoesten, dyspneu, rinitis. Duizeligheid (incl. vertigo), hoofdpijn, slaperigheid. Dyspepsie, pijn in de onderbuik, droge mond, misselijkheid. Jeuk. Rugpijn, spierpijn. Urineweginfectie (incl. blaasontsteking), urine-incontinentie. Asthenie. Pijn op de borst. (Perifeer) oedeem. Griepachtige verschijnselen.

### 1.1.2.12 Natriumoxybaat / gamma-hydroxyboterzuur (GHB)

Het natriumzout van gamma-hydroxyboterzuur (GHB; oxybaat) is geregistreerd als Xyrem® voor de behandeling van narcolepsie met kataplexie. Natriumoxybaat 'mimict' de effecten van alcohol en kan in die zin gezien worden als een agonistische (of substitutie) behandeling voor alcoholverslaving (zie ook: Chick & Nutt, 2011).

## Meta-analyse

Voor het in kaart brengen van de effectiviteit van natriumoxybaat bij de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol bij volwassenen is de Cochrane meta-analyse van Leone et al. (2010) als uitgangspunt genomen. In deze meta-analyse werden de volgende 13 studies geïnccludeerd, waarvan er 11 in Italië uitgevoerd waren, die tot september 2008 waren gepubliceerd:

- Addolorato et al., 1999
- Caputo et al., 2003
- Caputo et al., 2007
- Ceccanti et al. 1996
- Di Bello et al., 1995
- Elsing, Stremmel, Grenda, & Herrmann, 2009
- Ferri et al., 1991
- Gallimberti et al., 1989
- Gallimberti, Ferri, Ferrara, Fadda, & Gessa, 1992
- Nava, Premi, Manzato, & Lucchini, 2006
- Nava et al., 2007
- Nimmerichter, Walter, Gutierrez-Lobos, & Lesch, 2002
- Stella et al., 2008
- detoxificatie / onthouding
- middellange termijn terugvalpreventie
- middellange termijn terugvalpreventie
- detoxificatie / onthouding
- middellange termijn terugvalpreventie
- detoxificatie / onthouding
- middellange termijn terugvalpreventie
- middellange termijn terugvalpreventie
- detoxificatie / onthouding
- detoxificatie / onthouding
- middellange termijn terugvalpreventie

Negen van de 13 onderzoeken hadden een hoog risico op *bias* op ten minste één en vaak op meerdere domeinen. Slechts één studie werd beoordeeld als een onderzoek met een *overall* laag risico op *bias*. In de meeste onderzoeken werd een natriumoxybaat dosering van 50 mg/kg/dag voorgeschreven, met uitzondering van de studies van Nimmerichter et al. (2002; 50 én 100 mg/kg/dag) en de studie van Stella et al. (2008; 75 mg/kg/dag). Het primaire doel van de onderzoeken varieerde. Een aantal studies was gericht op de – korte termijn ( $\leq 21$  dagen) – effecten van natrium-

oxybaat (in vergelijking met placebo of diazepam of clomethiazol) in het reduceren van onthoudingsverschijnselen en het beperken van uitval (6 RCTs met 286 deelnemers). Andere studies waren vooral gericht op de middellange termijn (over het algemeen: 3 maanden) effectiviteit van natriumoxybaat (in vergelijking met placebo, naltrexon, disulfiram of escitalopram) in het voorkomen van terugval na abstinentie (7 RCTs met 362 deelnemers). De studies varieerden in omvang van 17 tot 98 patiënten; vier onderzoeken hadden betrekking op minder dan 40 patiënten (en zouden wat dat betreft niet aan de inclusiecriteria van deze MDR voldoen).

Gezien de grote diversiteit in de opzet van de studies konden er geen gepoolde effect-groottes berekend worden. Daarnaast was het risico op *bias* in veel van de studies aanwezig of onduidelijk en hadden de meeste onderzoeken een '*open label*' karakter. Leone et al. (2010) concluderen derhalve dat er onvoldoende bewijs is om een uitspraak te doen over de effectiviteit van gamma-hydroxyboterzuur ten opzichte van placebo of andere medicijnen in de behandeling van alcoholonthoudingsverschijnselen of in het voorkomen van terugval na abstinentie in (*heavy drinking*).

### **Aanvullende literatuurstudie**

Na de sluiting van de literatuurstudie in de beschreven meta-analyse en de daarin opgenomen studies (oktober/november 2018) vonden wij nog meerdere publicaties naar de effectiviteit van gamma-hydroxyboterzuur in de behandeling van alcoholverslaving, waarvan het merendeel niet in aanmerking komt voor bespreking in deze multidisciplinaire richtlijn, omdat zij niet aan de criteria voldoen (zie paragraaf 1.xx in hoofdstuk 1).

In een prospectieve, ongecontroleerde studie vergeleken (Caputo et al., 2014a) het effect van driemaal daags 50 mg/kg natriumoxybaat bij 48 patiënten met alcoholafhankelijkheid (DSM-IV) die 2 tot 7 dagen abtinent waren en waren onderverdeeld in soorten alcoholisten volgens de "classificatie van Lesch" (Lesch et al., 1988). Gezien het ontbreken van een vergelijkingsgroep, en de kleine omvang van deze studie wordt dit onderzoek verder niet besproken.

Daarnaast vonden we een publicatie waarin de effectiviteit van natriumoxybaat aangevuld met nalmeleen '*as needed*' werd onderzocht bij zeven patiënten die onvoldoende baat hadden bij 50/g/kg/dag natriumoxybaat (Caputo et al., 2016). Deze studie voldoet evenmin aan de criteria voor inclusie in ons literatuuronderzoek (zie ook paragraaf 4.xx in dit hoofdstuk).

In een dubbelblinde, gerandomiseerde RCT vergeleken (Caputo et al., 2014b) de effectiviteit van natriumoxybaat met oxazepam bij de detoxificatie van 126 patiënten met alcoholafhankelijkheid (DSM-IV). In de publicatie wordt primair gerapporteerd over alcoholonthouding en craving en nauwelijks over alcoholconsumptie uitkomstmaten. Bovendien betreft de rapportage slechts een periode van 10 dagen behandeling en 10 dagen follow-up. Overigens, in beide groepen was de meerderheid van de deelnemers aan het eind van de follow-up periode nog steeds abtinent.

Het meest interessante artikel dat we in ons literatuuronderzoek vonden, is een paper van Van den Brink et al. (2018) waarin de 'oudere' studies naar natriumoxybaat en twee meer recente en grote (n=314 en n=496) gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde studies naar de effectiviteit van natriumoxybaat worden besproken en waarbij een her-analyse wordt uitgevoerd op de laatste van deze twee. Het is overigens opmerkelijk dat beide studies tot op heden niet zijn gepubliceerd en pas recent ter beoordeling bij *peer reviewed* tijdschriften zijn aangeboden. In de eerste multinationale studie kregen patiënten (n=314) gedurende zes maanden natriumoxybaat of placebo, waarna er nog een zes maanden follow-up zonder medicatie was. Zowel aan het eind van de behandeling als aan

het eind van de follow-up was er sprake van significant meer abstinente dagen in de met natriumoxybaat behandelde groep.<sup>9</sup>

In de tweede studie, onder 496 deelnemers in 9 landen en 68 behandelcentra, werden patiënten met alcoholafhankelijkheid gerandomiseerd naar 3 maanden behandeling met placebo of één van vier natriumoxybaat doseringen, gevolgd door één week follow-up na het stoppen van de studiemedicatie.<sup>10</sup> Geen van de natriumoxybaat doseringen bleek effectiever dan placebo, wat werd toegeschreven aan de hoge placebo respons: 72%.

Van den Brink et al. (2018) voerden vervolgens een aantal post hoc (gepoolde) analyses uit op de verschillende onderzoeken. Allereerst vonden zij in een post hoc analyse een significant moderatie-effect van de ernst van de alcoholafhankelijkheid op de effectiviteit van natriumoxybaat, waarbij bleek dat er geen effectiviteit van natriumoxybaat kon worden aangetoond onder de 339 patiënten met een licht tot matig *drinking risk level* (DRL) en wel onder de 157 patiënten met een (zeer) hoog DRL. In deze laatste groep was natriumoxybaat op alle alcohol-gerelateerde uitkomstmaten effectiever dan placebo. Vervolgens werd een gepoolde analyse uitgevoerd op data van verschillende studies, waarbij onderscheid werd gemaakt naar patiënten met een 'ernstige' alcoholafhankelijkheid – blijkend uit én een (zeer) hoog DRL én niet in staat zijn om voorafgaand aan de behandeling te stoppen met het drinken van alcohol – en patiënten met een 'matig ernstige' alcoholafhankelijkheid. In deze post hoc analyses werd eveneens met name een effect gevonden van natriumoxybaat in de groep 'ernstig' alcoholafhankelijke patiënten en niet in de patiënten met een 'matig ernstige' alcoholafhankelijkheid.<sup>11</sup>

## Veiligheid

Tot slot konden Van den Brink et al. (2018) nog rapporteren dat op basis van de uitgevoerde studies én op basis van zogenaamde farmacovigilantie data van meer dan 260.000 patiënten die behandeld zijn met natriumoxybaat voor hun alcoholverslaving (zie ook: Addolorato et al., 2020), natriumoxybaat over het algemeen veilig is en nauwelijks leidt tot misbruik of afhankelijkheid van natriumoxybaat of tot ernstige depressie van het centraal zenuwstelsel. Het risico op misbruik van natriumoxybaat was het hoogst onder patiënten met ernstige psychiatrische comorbiditeit en patiënten met een comorbide stoornis in het gebruik van middelen (en dan met name opioïden).

Bijwerkingen natriumoxybaat volgens farmacotherapeutisch kompas (indicatie narcolepsie):

Zeer vaak (> 10%): duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid (meer bij vrouwen dan bij mannen).

Vaak (1-10%): Anorexia, abnormale dromen, verwardheid, desoriëntatie, nachtmerries, slaapwandelen, depressie, slaapstoornis, kataplexie, angst, slaapverlamming, slaperigheid, tremor, evenwichtsstoornis, aandachtsstoornis, paresthesie, sedatie, dysgeusie, vertigo, wazig zien, hypertensie, dyspneu, snurken, verstopte neus, braken, buikpijn, diarree, hyperhidrose, huiduitslag, spierkrampen, artralgie, rugpijn, enuresis nocturna, incontinentie, asthenie, vermoeidheid, dronken gevoel, perifeer oedeem, nasofaryngitis, sinusitis, vallen.

### 1.1.2.13 Psychedelica

---

**1.1.1.1.1<sup>9</sup>** Van de studie hebben wij slechts een abstract van een presentatie (op het 14<sup>th</sup> Congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA) September 8-11, 2013 Warsaw, Poland) terug gevonden: Caputo et al. (2013). Sodium oxybate in the prevention of alcohol relapses in alcohol dependent patients (Gate 2). *Alcohol and Alcoholism*, 48 (Supplement I September): i34. doi:10.1093/alcalc/agt101.

<sup>10</sup> Voor deze studie wordt slechts verwezen naar het EudraCT registratienummer en hebben wij geen *peer reviewed* publicatie kunnen vinden.

<sup>11</sup> In een andere post hoc analyse werd een dosis-respons relatie gevonden, waarbij de patiënten met een licht tot matig DRL het meeste profijt hadden van de lage dosering sodiumoxybaat (driemaal daags 0.75 gram) en de patiënten met een (zeer) DRL van de een-na-hoogste dosering (driemaal daags 1.75 gram). De hoogste dosering had minder positieve effecten, hetgeen mogelijk valt toe te schrijven aan het sederende effect van die hoge dosering, waardoor het '*alcohol-mimetic*' effect teniet werd gedaan.

## Review en meta-analyse

Voor het in kaart brengen van de effectiviteit van psychedelica in het bevorderen van abstinentie en het verminderen van overmatig alcoholgebruik bij volwassenen met een stoornis in alcoholgebruik is de literatuurstudie van van den Brink, Breeksema, Vermetten & Schoevers (2020) als uitgangspunt genomen. Daarin wordt een overzicht gegeven van de beschikbare studies naar de effectiviteit van psychedelica bij verslaving en psychose.

## LSD

Van de studies naar psychedelica voor de behandeling van stoornissen in alcoholgebruik is LSD het vaakst onderzocht, maar dit betreft enkel studies uit de jaren '60 (Rucker, Iliff, & Nutt, 2018). In die tijd werd de rapportage en methodologie van klinische trials nog niet gereguleerd. Vanwege beperkte rapportage van de toegepaste methoden, zijn deze studies beoordeeld met een hoog risico op bias. Het risico op bias betrof met name: problemen met blindering, missende gegevens op uitkomstmaten, selectieve rapportage van uitkomsten en verschillen in baselinekenmerken tussen beide condities. Krebs & Johansen (2012) onderzochten in een meta-analyse de effectiviteit van LSD bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol waarbij ze gerandomiseerde studies met een vergelijkingsconditie includeerden. In totaal kwamen zes trials met 536 deelnemers in aanmerking waarbij een eenmalige orale dosis van ongeveer 210 mcg (3 mcg/kg) tot 800 mcg (mediane dosering = 500 mcg) werd vergeleken met een controleconditie variërend van een lage dosering LSD (25 mcg or 50 mcg), d-amphetamine (60 mg), ephedrine sulphate (60 mg) tot geen actieve medicatie. In vier van de zes studies werd het effect van LSD vergeleken met een actieve placebo-conditie. Uitkomsten voor een proxy voor alcoholmisbruik (instrumenten varieerden per studie) laten een gunstig effect op alcoholmisbruik zien (OR=1.96; 95% CI: 1.36–2.84; I<sup>2</sup>=0%; 6 RCT's bij 536 deelnemers). Resultaten van de meta-analyses naar het overall effect van LSD op abstinentie laten alleen op de korte (2-3 maanden) en middellange termijn (6 maanden) een gunstig effect zien (korte termijn: OR, 1.85; 95% CI: 1.14–3.00; I<sup>2</sup>=0%; 3 RCT's bij 220 deelnemers; middellange termijn: OR=1.66; 95% CI: 1.11–2.47; I<sup>2</sup>=0%; 5 RCT's bij 303 deelnemers). Voor de uitkomsten op lange termijn (12 maanden), gebaseerd op vier trials met 279 deelnemers, bleek het effect van LSD op abstinentie niet significant. Na 1970 zijn er geen studies meer gepubliceerd naar de effectiviteit van LSD bij volwassenen met een stoornis in alcoholgebruik.

## Ketamine

Op basis van de review van Walsh et al. (2022) en aanvullend literatuuronderzoek vonden we drie studies naar de effectiviteit van ketamine bij patiënten met een alcoholstoornis die aan onze inclusiecriteria voldeden (Dakwar et al. 2020; Krupitsky & Grinenko, 1997; Grabski et al., 2022). Twee andere studies kwamen niet in aanmerking vanwege een te beperkte steekproefomvang (Yoon et al., 2019) of omdat de studie geen betrekking had op patiënten met een alcoholstoornis (Das et al. 2019).

Grabski et al. (2022) onderzochten in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek de effectiviteit van 3 intraveneuze ketamine injecties (0.8 mg/kg) in vergelijking met placebo (saline-injecties) bij volwassenen met een matig tot ernstige stoornis in het gebruik van alcohol. In aanvulling op de medicatie kregen deelnemers een psychologische behandeling (gebaseerd op mindfulness-based terugvalpreventie) of een 'alcohol education' interventie. De meerderheid van de patiënten had de behandeling afgerond en drie infusies gekregen: 38 van de 48 (79.1%) patiënten in de ketaminegroep en 43 van de 48 (89.6%) patiënten in de placebogroep. Patiënten in de ketaminegroep rapporteerden in de 6 maanden na de eerste ketamine-injectie een hoger percentage dagen waarop zij geen alcohol hadden gedronken dan de patiënten in de placebogroep: 79.2 vs. 69.8 dagen (verschil: 10.1; 95%-CI: 1.1–19.0). Er was, in die periode van 6 maanden, geen verschil tussen de ketamine- en placebo-behandelde patiënten in terugval in heavy drinking, de co-primaire uitkomstmaat: OR=0.73 (95%-CI: 0.29–1.83). De trial werd door ons beoordeeld met een hoog risico op bias vanwege problemen met de blindering van patiënten voor de werking van ketamine en de gebrekkige rapportage van de ITT-analyses.

Vanwege de problemen met blinding voor de werking van ketamine, hebben Dakwar et al. (2020) in hun onderzoek naar de effectiviteit van ketamine (0.71 mg/kg, eenmalig intraveneus) gekozen voor een actieve controleconditie die bestond uit saline en midazolam (0.25 mg/kg, eenmalige intraveneus). Veertig patiënten met een stoornis in alcoholgebruik werden random toegewezen aan de ketamine- of placebogroep en ontvingen de ketamine of saline + midazolam-injectie als aanvulling op 5 weken ambulante Motivational Enhancement Therapy (MET). De studie werd door ons beoordeeld met een laag risico op bias. Volgens de resultaten hadden patiënten in de ketamine-groep 21 dagen na behandeling een hogere kans op abstinentie, was hun alcoholgebruik lager en de tijd tot terugval langer in vergelijking met patiënten in de placebogroep.

Krupitsky & Grinenko (1997) onderzochten in een niet-gerandomiseerde studie de uitkomsten van een ketamine-assisted psychotherapie bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik die deelnamen aan een residentieel behandelprogramma van drie maanden. Van de 100 patiënten die vrijwillig hadden deelgenomen aan de ketamine-assisted therapie was een significant hoger percentage na 1 jaar nog abtinent (65.8%) in vergelijking met de 111 patiënten die treatment as usual hadden ontvangen (24%,  $p < .01$ ).

### **MDMA**

Er werd 1 studie gevonden naar de toepassing MDMA-assisted therapie bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik. Dit betrof een open label proof-of-concept studie naar 8 weken MDMA-assisted therapie waarvan twee sessies met MDMA bij zeven patiënten met een stoornis in alcoholgebruik. MDMA werd goed getolereerd en er waren geen onverwachte fysiologische reacties. De uitkomsten voor alcoholgebruik zijn nog niet gepubliceerd.

### **Psilocybine**

Er werden twee pilotstudies van beperkte omvang gevonden naar de toepassing van psilocybine in de behandeling van stoornissen in alcoholgebruik, namelijk een studie onder 3 en een studie onder 10 personen met een stoornis in alcoholgebruik. In de laatstgenoemde studie werd het effect van orale toediening van psilocybine tijdens 1 of 2 begeleide sessies als aanvulling op Motivational Enhancement Therapy (MET) onderzocht bij 10 vrijwilligers met een stoornis in alcoholgebruik. Vergeleken met de eerste vier weken toen patiënten nog geen psilocybine hadden genomen, nam de mate van abstinentie in de periode na de psilocybine-sessies significant toe en dit gunstige effect bleef tot 36 weken aanhouden. De intensiteit van de ervaren effecten van psilocybine was voorspellend voor craving en de eigen effectiviteit met betrekking tot het behouden van abstinentie. Er werden geen behandelgerelateerde nadelige effecten gerapporteerd.

### **Aanvullende literatuurstudie**

Volgens het clinical trial register zijn er momenteel drie lopende trials naar behandeling met ketamine bij alcoholstoornissen: Dakwar (2020); Terasaki & Cornell (2020); Yoon (2020).

## **1.1.2.14 Overige medicatie**

### **Modafinil**

Modafinil is een stimulerend middel dat geregistreerd is voor de behandeling van narcolepsie. De werking is niet helemaal duidelijk. Er zijn enkele studies waarbij behandeling met modafinil een gunstig effect had op vermindering van druggebruik bij patiënten met een stoornis in cocaïne- of amfetaminegebruik. In een placebogecontroleerde studie onder 83 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik werd de effectiviteit van 10 weken behandeling met modafinil (300 mg/d) onderzocht (Joos et al., 2013). Modafinil had geen effect op het percentage abtinentie dagen en het aantal heavy drinking days. Er werd wel een subgroep-effect gevonden op response inhibitie (maat voor impulsiviteit), waarbij patiënten met lage response inhibitie significant meer abtinentie dagen en minder heavy drinking days lieten zien terwijl bij patiënten met een hoge response inhibitie een

ongunstig effect van modafinil werd gevonden namelijk minder abstinente dagen en meer heavy drinking days.

### **Glycine**

Er werden twee studies gevonden naar de effectiviteit van glycine op het verminderen van alcoholgebruik, waarvan een niet voldeed aan de inclusiecriteria ( $n < 40$ ). De andere studie was een placebogecontroleerde RCT onder 140 patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol naar het effect van glycine op alcoholgebruik over een periode van 84 dagen (de Bejczy et al., 2014). De studie werd vanwege het uitblijven van enige effect vroegtijdig afgebroken.

### **Mecamylamine**

Er werd een placebogecontroleerde studie gevonden naar de effectiviteit van 12 weken behandeling met mecamylamine (10mg p/d) voor het verminderen van alcoholgebruik bij 128 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik (Petrakis et al., 2018). De resultaten lieten geen significante effecten zien ten opzichte van placebo. Ook in een secundaire analyse van de resultaten werden geen gunstige effecten van mecamylamine op alcoholgebruik gevonden (Roberts et al., 2018).

### **Rimonabant**

Rimonabant is selectieve blokker van de cannabinoïd-1-receptor en zou via een modulerende werking op het dopaminerge systeem een reducerend effect op alcoholgebruik kunnen hebben. Soyka et al. (2008) onderzochten de effectiviteit van 12 weken behandeling met rimonabant (20 mg/d (2 x 10 mg)) bij 260 patiënten met een alcoholstoornis op terugvalpreventie maar vonden geen significant effect ten opzichte van placebo. Vanwege bijwerkingen als depressie en suïcidedgedachten is de registratie van het middel ingetrokken en wordt hier ook geen conclusie aan verbonden.

### **Trazodon**

Trazodon heeft een antidepressieve en sederende werking en wordt voorgeschreven bij depressies die gepaard gaan met angst- en slaapproblemen. Er is 1 trial van voldoende omvang gevonden naar het effect van 12 weken behandeling met trazodon op slaap en alcoholgebruik bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en slaapproblemen tijdens detoxificatie (Friedman et al., 2008). Er werd een klein effect op de slaapkwaliteit gevonden maar patiënten in de trazodon-groep vertoonden minder abstinente dagen tijdens de detox-fase en hoger alcoholgebruik in de periode nadat de medicatie was gestopt dan patiënten in de placebogroep.

### **Ifenprodil**

Ifenprodil is een adrenerge receptor antagonist (NMDA-receptorantagonist), verwant aan haloperidol, en heeft mogelijk een neuroprotectieve en anticonvulsieve werking en een inhiberend effect op G Protein-Gated Inwardly Rectifying (GIRK) Channels die betrokken zouden zijn bij het belonende effect van alcohol en drugs. Er is een gecontroleerde studie van voldoende omvang verricht naar de effectiviteit van ifenprodil op alcoholgebruik bij volwassenen ( $n = 68$ ) met een stoornis in alcoholgebruik (Sugaya et al., 2018). Volgens de resultaten lieten patiënten die gedurende 3 maanden dagelijks 60 mg ifenprodil ontvingen minder frequent alcoholgebruik en heavy drinking zien dan een controlegroep van patiënten die gedurende drie maanden dagelijks 600 mg ascorbic acid en calcium pantothenate hadden ontvangen. De kwaliteit van de studie was echter laag onder andere vanwege het ontbreken van blindering, gebrekkig gemeten uitkomstmaten en drop-out.

### **Nociceptine**

Nociceptine is verwant met opiaten, maar grijpt niet aan op de gebruikelijke opioïde-receptoren en heeft een complexere werking wat betreft de pijnstillende en verdovende werking. Nociceptine zou de dopamine-aanmaak remmen en daardoor een rol kunnen spelen in de behandeling van middelenstoornissen. Bovendien zou de tolerantie-ontwikkeling bij nociceptine veel lager zijn dan bij andere opiaten. Er werd een placebogecontroleerde trial gevonden onder 88 patiënten met een

stoornis in alcoholgebruik naar het effect van 8 weken behandeling nociceptine (40 mg/d LY2940094) (N = 44) ten opzichte van placebo op een aantal maten voor alcoholgebruik. Er werd geen significant effect van nociceptine gevonden op de primaire uitkomstmaat (aantal alcoholconsumpties per dag) maar wel op enkele secundaire uitkomstmaten (percentage heavy drinking days in afgelopen maand, percentage abstinente dagen en GGT concentraties).

### **Metadoxine**

Metadoxine is een ionenpaar zout van van pyridoxine en pyrrolidoncarboxylaate (PCA) dat de metabolische afbraak van alcohol versnelt en effectief zou kunnen zijn bij de behandeling van acute alcoholintoxicatie en alcoholstoornissen. Er werd 1 trial gevonden naar het effect van metadoxine in een vierarmige, gecontroleerde studie onder 135 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en ernstige hepatitis. Patiënten werden random toegewezen aan 30 dagen behandeling met prednison 40 mg/d (n= 35), prednison + metadoxine (500 mg, 3x dg) (n=35), pentoxifylline (400 mg 3 keer dagelijks) (n=33) of pentoxifylline +metadoxine (500 mg 3 keer dagelijks) (n=32). Patiënten in de metadoxine-groepen hadden na 6 en 9 maanden een hogere overlevingskans dan patiënten in de andere twee groepen. 3 maanden: (PTX+MTD 59.4% vs PTX 33.3%, P = 0.04; PDN+MTD 68.6% vs PDN 20%, P = 0.0001); 6 maanden (PTX+MTD 50% vs PTX 18.2%, P = 0.01; PDN+MTD 48.6% vs PDN 20%, P = 0.003). Terugval in alcoholgebruik voorspelde mortaliteit op 6 maanden. Patiënten die metadoxine ontvingen hadden een grotere kans op abstinentie dan diegenen die dit niet hadden ontvangen (74.5% vs 59.4%, P = 0.02).

### **Samidorphan**

Samidorphan is een opioïde antagonist en zou vergelijkbare effecten hebben als naltrexon maar dan met minder bijwerkingen. De effectiviteit van samidorphan wordt ook onderzocht voor de behandeling van depressie, met name in combinatie met bupropion. Er zijn twee studies gevonden, waarvan één bij patiënten met een alcoholstoornis en schizofrenie (Brunette et al., 2020) deze wordt besproken in het hoofdstuk over comorbiditeit. In de andere studie werd in een vierarmige placebogecontroleerde studie bij 406 patiënten met een stoornis in alcoholgebruik de effectiviteit van 12 weken behandeling met drie verschillende doseringen samidorphan ten opzichte van placebo onderzocht (O'Malley et al., 2018). Er werd geen significant verschil gevonden tussen de behandelingen met samidorphan ten opzichte van placebo op de primaire uitkomstmaat (percentage patiënten met geen heavy drinking days) maar wel werden significante dosis-respons effecten gevonden op de cumulatieve toename van heavy drinkdagen, op WHO scores voor risicovol drinken, craving en scores op de Patient Global Assessment of Response to Therapy (PGART).

### **Benfotiamine**

Dit is een synthetische S-acyl derivaat van thiamine (vitamine B1) behorend tot de vet-oplosbare Allithiamines en verkrijgbaar als voedingssupplement. (niet beschreven in het farmacotherapeutisch kompas). In ons literatuuronderzoek vonden we slechts één placebo-gecontroleerde trial naar benfotiamine en zullen deze daarom alleen summier bespreken (Manzardo et al., 2013). In het onderzoek werden 120 mensen met een alcoholstoornis die geen hulp zochten random toegewezen aan behandeling van 600 mg 1 maal dagelijkse oraal toegediende benfotiamine of placebo (PL) gedurende 24 weken met 6 follow-up metingen elke vier weken. Van slechts 55% waren complete data beschikbaar. Benfotiamine bleek voor de totale groep niet effectiever in het reduceren van alcoholgebruik, maar onder vrouwen (n=21) bleek benfotiamine wel tot lager alcoholgebruik te hebben geleid.

### **Cyanamide**

Cyanamide verhindert net als disulfiram de werking van acetaldehyde dehydrogenase en zou werkzaam kunnen zijn in het voorkomen van terugval bij patiënten met alcoholstoornissen. In ons literatuuronderzoek vonden we slechts 1 gecontroleerde studie naar de toepassing van cyanamide bij mensen met een stoornis in alcoholgebruik (Niederhofer, Staffer, & Maier, 2003). Deze placebo-gecontroleerde studie van Niederhofer et al. (2003) onder 26 adolescenten met een stoornis in

alcoholgebruik voldeed – vanwege de beperkte steekproefomvang – echter niet aan de vooropgestelde criteria voor ons literatuuronderzoek. Bovendien zijn er aanwijzingen dat cyanamide grotere leverschade teweegbrengt dan disulfiram (Tamai et al., 2000) wat de vraag opwerpt of verder onderzoek geïndiceerd is.

### **Melatonine**

Er werd 1 trial gevonden naar de effectiviteit van vier weken behandeling met melatonine (5 mg) ten opzicht van placebo op slaap en zelf-gerapporteerd alcoholgebruik gedurende die 4 weken bij 60 patiënten met een alcoholstoornis (Gendy et al., 2020). Er werden geen significante verschillen gevonden.

### **Odelepran/opioïde receptor antagonist LY2196044**

Odelepran is een receptor antagonist die ingrijpt op verschillende opioïde-receptoren en zou een reducerend effect hebben op het alcoholgebruik van patiënten. Wong et al. (2014) onderzochten bij 375 patiënten met een alcoholstoornis of 16 weken behandeling met oldelepran (uiteindelijke dosis 125 or 250 mg/d) ondersteund door medicatiemanagement effectiever zou zijn in het reduceren van alcoholgebruik dan placebo. Er werd geen significant effect gevonden op heavy drinking days (primaire uitkomstmaat), maar er waren wel enkele trends op secundaire uitkomstmaten en er was een subgroepeffect: bij patiënten met het dopamine receptor type 4-LL was het aantal heavy drinking days en het percentage abstinente dagen lager in de oldelepran- dan in de placebogroep.

### **Onverzadigde (omega 3/6) vetzuren**

Er werd 1 trial gevonden naar de effectiviteit van onverzadigde vetzuren. Fogaça et al. (2011) onderzochten in een vierarmige placebogecontroleerde trial bij 80 patiënten met een alcoholstoornis de effecten van 90 dagen behandeling met onverzadigde vetzuren alleen of als aanvulling op naltrexon ten opzichte van placebo en enkel naltrexon (zie ook 4.5 Polyfarmacie). Patiënten die behandeling met onverzadigde vetzuren ontvingen, lieten geen sterkere afname in alcoholgebruik zien dan de patiënten die geen behandeling met onverzadigde vetzuren hadden ontvangen. Bovendien was er sprake van hoge uitval (na drie maanden waren er nog maar 43 van de 80 patiënten in de studie).

### **Pioglitazone**

Er werd 1 studie gevonden naar de effectiviteit van Pioglitazone maar deze werd vroegtijdig afgebroken vanwege hoog risico op myopathie (spierziekte) in de actieve medicatiegroep (Schwandt et al., 2020). Bovendien was er een tegengesteld effect op alcohol craving.

### **Conclusies**

Niveau 3 Er is geen bewijs van voldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over de effectiviteit van benfotiamine, cyanamide, melatonine, onverzadigde (omega 3/6) vetzuren, odelepran (LY2196044) en pioglitazone bij het bevorderen van abstinentie of het verminderen van alcoholgebruik bij volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol.

- B Manzardo et al. (2013) (Benfotiamine)
- B Niederhofer et al. (2003); Tamai et al. (2000) (Cyanamide)
- B Gendy, et al. (2020) (Melatonine)
- B Wong et al. (2014) (Odelepran (LY2196044))
- B Fogaça, et al. (2011) (Onverzadigde (omega 3/6) vetzuren)
- B Schwandt et al. (2020) (Pioglitazone)

Onderzoek naar onderstaande medicijnen voldeed niet aan de criteria voor opname in deze richtlijn (zie hoofdstuk 1, werkwijze).

### **Ghrelina**



Ghreline is een peptide dat voornamelijk wordt afgezet in de maagwand, aanzet tot de vrijstelling van groeihormoon en een eetlustopwekkend effect heeft. Volgens pre-klinisch onderzoek zou ghreline betrokken zijn bij modulatie van stress- en beloningsprocessen in de hersenen en een rol spelen in alcoholzoekgedrag en craving. Er werden twee studies gevonden maar dit betrof laboratorium-studies en deze hadden geen betrekking op de effecten van ghreline op alcoholgebruik (Farokhnia et al., 2020; Lee et al., 2020; Leggio et al., 2014).

#### **Ibudilast**

Er werden geen studies gevonden die voldoen aan onze selectiecriteria. Er loopt een placebo-gecontroleerde trial van voldoende omvang, met verwachte einddatum: September 2021 (NCT03594435).

#### **Icariïne**

Geen studies die voldoen aan onze inclusiecriteria (slechts 1 open trial onder 10 patiënten met bipolaire stoornis en AUD).

#### **Kudzu**

Er werd 1 placebogecontroleerde trial gevonden onder 20 volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol (Lukas et al., 2013), maar deze studie had betrekking op 17 personen en voldoet daarom niet aan onze inclusiecriteria.

#### **Mefepriston:**

Er werd 1 studie gevonden maar dat betrof alleen een beschrijving van het studieprotocol uit 2016 (Donoghue et al., 2016). Verder gaat het om een studie naar de behandeling van onthoudingsverschijnselen en wordt alcoholgebruik alleen op korte termijn (3 weken) gemeten; de primaire uitkomstmaat heeft betrekking op cognitieve functies. Vandaar dat deze studie verder buiten beschouwing wordt gelaten.

#### **Nitrous oxide**

Er werden twee studies gevonden naar het effect van nitrous oxide bij patiënten met onthoudingsverschijnselen, maar deze voldeden niet aan de selectiecriteria van onze literatuurstudie en horen niet in dit hoofdstuk (Alho et al., 2002; Lahti et al., 2011).

#### **Oxytocine**

Er werden geen studies van voldoende omvang gevonden naar de effectiviteit van oxytocine in het bevorderen van abstinentie of verminderen van alcoholgebruik bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik.

#### **Tolcapone**

Er werd 1 studie gevonden naar het effect van tolcapone (100 mg TID for 5 days) bij patiënten op zelfgerapporteerd alcoholgebruik en een alcoholtaak in een barlab (Coker et al., 2020). Deze studie voldoet niet aan de selectiecriteria van ons literatuuronderzoek en wordt daarom niet verder besproken.

### 1.1.3 Farmacogenetica

Uitgangsvraag: Wat zijn de meest recente bevindingen omtrent farmacogenetisch onderzoek bij een stoornis in het gebruik van alcohol?

#### 1.1.3.1 Naltrexon

*Naltrexon en de  $\mu$ -opioïde receptor OPRM1*

Op basis van secundaire, *post hoc* analysis van een aantal onderzoeken naar de effectiviteit van naltrexon bij de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol ontstond de indruk dat patiënten met ten minste één G allel op het OPRM1 gen meer baat hadden bij behandeling met naltrexon dan patiënten met een homozygoot A allel polymorfisme. In een meta-analyse van 4 RCTs (Anton et al., 2008; Gelernter et al., 2007; O'Malley et al., 2008; Oslin et al., 2003) en 2 cohortstudies (Kim et al., 2009; Rubio et al., 2002) concludeerden Chamorro et al. in 2012 dat er op basis van *post hoc* analyses aanwijzingen zijn dat naltrexon effectiever is in het voorkomen van terugval in *heavy drinking* bij patiënten met ten minste één G allel op het OPRM1 gen in vergelijking met patiënten met een homozygoot AA allel (OR=1.97 [klein effect]; 95%-CI: 1.06–3.66; I<sup>2</sup>=31.3% [verwaarloosbare/medium heterogeniteit]; 6 RCTs met 453 deelnemers). Zij vonden geen aanwijzing voor een modererend effect van het G allel in vergelijking met het AA polymorfisme ten aanzien van abstinentie (OR=0.89 [niet significant]; 95%-CI: 0.45–1.74; I<sup>2</sup>=0%; 4 RCTs met 176 deelnemers).

Dit aanvankelijk optimisme om de medicamenteuze behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol preciezer af te kunnen stemmen op de genetische kenmerken van de patiënt werd echter getemperd door de eerste prospectieve studie van Oslin et al. (2015). In een groot multicenter onderzoek werden (221) deelnemers na genotypering eerst gestratificeerd (homozygoot Asn40/AA allel *versus* ten minste één Asp40/G allel) en daarna per stratum gerandomiseerd naar naltrexon (50 mg/dag) of placebo. De studie betrof overwegend 'blanke' (98%) mannen (86%) met een gemiddelde leeftijd van ruim 48 jaar. Voor de totale groep patiënten bleek naltrexon niet effectiever dan placebo en het effect van naltrexon *vs.* placebo in het voorkomen van terugval in 'fors' drinken (de primaire uitkomstmaat) bleek niet te worden gemodereerd door het OPRM1 polymorfisme: de interactie genotype × medicatie was niet significant (p=0.32). In het stratum met patiënten met een homozygoot polymorfisme (Asn40/AA) was het effect van naltrexon ten opzichte van placebo in terugval in *heavy drinking* niet significant: OR=0.69 (95%-CI: 0.41–1.18). In het stratum van patiënten met een heterozygoot polymorfisme (ten minste één Asp40/G allel) was het effect van naltrexon ten opzichte van placebo in terugval in *heavy drinking* evenmin significant: OR=1.10 (95%-CI: 0.52–2.31). In analyses van vier secundaire alcohol-gerelateerde uitkomsten (aantal dagen 'fors' drinken; tijd tot eerste keer 'fors' drinken; aantal dagen per week waarop alcohol werd gedronken; abstinentie) en kwaliteit van leven en in aanvullende sensitiviteitsanalyses werd eveneens geen modererend effect van het OPRM1 gen gevonden. Kortom, in deze prospectieve RCT van voldoende omvang en goede kwaliteit (laag risico op *bias*) vonden Oslin et al. (2015) geen modererend effect van het OPRM1 gen op de primaire uitkomst (terugval in *heavy drinking*) noch op vier secundaire alcoholgerelateerde uitkomstmaten.

In 2017 rapporteerden Schacht et al. de resultaten van eveneens een prospectieve studie naar het modererende effect van het OPRM1 gen op de effectiviteit van naltrexon (50 mg/dag; 16 weken; 152 deelnemers) in de behandeling van volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol. Behandeling met naltrexon (in vergelijking met placebo) resulteerde in een significant sterkere reductie van het percentage *heavy drinking days* (p=0.023). Het onderzoek liet echter geen significante interactie zien tussen genotype × medicatie of tussen genotype × medicatie × tijd.<sup>12</sup> Met andere woorden, patiënten met ten minste één G-allel vertoonden geen betere respons (percentage *heavy drinking days*) met naltrexon dan met placebo.

Een recente meta-analyse van Hartwell et al. (2020) includeerde 7 gerandomiseerde onderzoeken, van goede kwaliteit en met een beperkt risico op *bias*, waarin het modererende effect van polymorfismen in het OPRM1 (Asn40Asp) gen op de effectiviteit van naltrexon werd onderzocht. In 5 studies betrof het *post hoc* analyses en de 2 recente studies waren prospectief opgezet, waarbij patiënten per stratum (ten minste één G-allel/Asp40 *versus* AA/Asn40) werden gerandomiseerd. In de 7 studies kregen 659 deelnemers naltrexon voorgeschreven (50 mg/dag in 6 studies en 100 mg/dag in 1 studie) en 597 deelnemers kregen placebo:

---

<sup>12</sup> In het artikel worden geen toetsparameters of significanties gerapporteerd.

	in Chamorro (2012)		n	interactie * genotype × medicatie
- Oslin et al., 2003	ja	<i>post hoc</i>	130	2 van 2 interacties niet significant
- Gelernter et al., 2007	ja	<i>post hoc</i>	190	2 van 2 interacties niet significant
- Anton et al., 2008	ja	<i>post hoc</i>	307	2 van 3 interacties significant **
- Kranzler et al. 2013	nee	<i>post hoc</i>	158	1 van 1 interacties niet significant
- Arias et al., 2014	nee	<i>post hoc</i>	106	2 van 2 interacties niet significant
- Oslin et al., 2015	nee	<i>prospectief</i>	219 ***	5 van 5 interacties niet significant
- Schacht et al., 2017	nee	<i>prospectief</i>	146 ***	1 van 1 interacties niet significant

\* Interactie-effecten, zoals gerapporteerd in de betreffende publicatie van *post hoc* analyses.

\*\* In deze secundaire analyse van de COMBINE-studie werden de significante interacties uitsluitend gevonden in de onderzoekarmen waarin deelnemers alleen *Medication Management (MM)* als psychosociale behandeling kregen aangeboden en niet in de onderzoeksgroepen die MM plus *Combined Behavioral Intervention* kregen.

\*\*\* In de RCT van Oslin et al. (2015) zijn 221 deelnemers gerandomiseerd, waarvan 219 zijn opgenomen in de meta-analyse. In de RCT van Schacht et al. (2017) waren 6 van de 152 gerandomiseerde deelnemers "non-evaluabel".

Hartwell et al. (2020) vonden in hun meta-analyse – rekening houdend met *multiple testing* – op geen van de 5 uitkomstmaten een significant modererend effect van OPRM1 polymorfisme × medicatie:

- terugval in *heavy drinking*: OR=0.92 [niet significant]; 95%-CI: 0.52–1.64; I<sup>2</sup>=0.0%; 7 studies met 1.256 deelnemers;
- abstinentie: OR=1.40 [niet significant]; 95%-CI: 0.72–2.74; I<sup>2</sup>=0.0%; 6 studies met 1.058 deelnemers;
- percentage *heavy drinking days*: *d*=-0.08 [niet significant]; 95%-CI: -0.24–0.08; I<sup>2</sup>=39.4%; 6 studies met 1.126 deelnemers;
- percentage dagen abstinente: *d*=0.05 [niet significant]; 95%-CI: -0.11–0.21; I<sup>2</sup>=0.0%; 6 studies met 1.126 deelnemers;
- aantal glazen op een 'drinkdag': *d*=-0.18 [klein effect, maar niet significant na FDR-correctie voor *multiple testing*]; 95%-CI: -0.32– -0.03; I<sup>2</sup>=33.8%; 6 studies met 1.126 deelnemers.

### 1.1.3.2 Nalmefeen

Vergeleken met de vele post-hoc en enkele prospectieve studies naar genetische varianten die van invloed kunnen zijn op het effect van naltrexon, is weinig farmacogenetisch onderzoek uitgevoerd naar de andere geregistreerde en niet-geregistreerde medicaties voor de behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol. In de twee meest recente reviews (Ragia & Manolopoulos, 2017; Zastrozhin et al., 2019) naar farmacogenetica bij stoornissen in het gebruik van alcohol worden geen farmacogenetische studies naar nalmefeen gerapporteerd.

### 1.1.3.3 Acamprosaat

In de genoemde reviews (Ragia & Manolopoulos, 2017; Zastrozhin et al., 2019) worden drie studies naar genetische polymorfismen bij acamprosaat gerapporteerd, waarvan twee gerandomiseerde studies. In de studie van Ooteman et al. (2009) naar mogelijke genetische moderatie-effecten bij acamprosaat versus naltrexon werd gekeken naar het effect op subjectieve craving en fysiologische cue reactiviteit, maar niet naar effect op de alcoholconsumptie. In de dubbelblinde, gerandomiseerde trial naar de effectiviteit van acamprosaat versus naltrexon van Kiefer et al. (2011) was het GATA4 rs13273672 polymorfisme geassocieerd met terugval in 'heavy drinking', maar er werd niet gekeken naar de interactie van het polymorfisme met medicatiegroep, zodat geen uitspraak kan worden gedaan over een eventueel moderatie-effect.

### 1.1.3.4 Disulfiram

In de reviews van Ragia & Manolopoulos (2017) en Zastrozhin et al. (2019) wordt slechts één studie gerapporteerd naar mogelijke gen-medicatie interacties bij disulfiram. Mutschler et al. (2012) vonden in een kleine, niet-gecontroleerde studie (N=46) bij patiënten met alcoholafhankelijkheid aanwijzingen dat het C-1021T polymorfisme in het dopamine beta-hydroxylase gen geassocieerd is met een verhoogd risico op bijwerkingen van disulfiram bij dragers van het T-allel ten opzichte het CC genotype.

#### 1.1.3.5 Topiramaat

Ray et al. (2009) vonden in een kleinschalige (N=51) laboratoriumstudie bij zware drinkers dat het GRIK1 rs2832407 polymorfisme mogelijk geassocieerd is met ernstiger bijwerkingen van topiramaat ten opzichte van placebo. Kranzler et al. (2014) verrichtten een post-hoc analyse van een gerandomiseerde trial naar de effectiviteit van topiramaat bij zware drinkers en vonden een significant interactie-effect tussen het rs2832407 polymorfisme en het effect van topiramaat versus placebo op 'heavy drinking'. In een recente prospectieve gerandomiseerde trial bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol waarin gestratificeerd werd op dit polymorfisme (CC genotype versus dragers van het A-allel) kon het moderatie-effect van het rs2832407 genotype echter niet gerepliceerd worden (Kranzler et al., 2021).

#### 1.1.3.6 Baclofen

Morley et al. (2018) verrichtten een retrospectieve analyse bij de 'treatment completers' (N=72) van een gerandomiseerde trial naar de effectiviteit van baclofen versus placebo bij alcoholafhankelijke patiënten. Zij vonden een significant genotype-medicatie interactie-effect tussen het GABBR1 rs29990 polymorfisme en de respons op baclofen, met gunstiger alcoholconsumptie uitkomsten bij het CC genotype dan bij de dragers van het G-allel.

#### 1.1.3.7 Ondansetron

In een gerandomiseerde trial naar de effectiviteit van ondansetron versus placebo in 283 alcoholafhankelijke patiënten vonden Johnson et al. (2011) in een prospectieve opzet met genotype als stratificatievariabele in de randomisatie significante gen-medicatie interacties tussen specifieke varianten van het serotonine transporter 5-HTT gen – het 5'-HTTLPR polymorfisme en rs1042173 polymorfisme – op de alcoholconsumptie uitkomsten in de medicatiegroepen. Vergelijken met placebo waren de uitkomsten in de ondansetrongroep vooral gunstig bij het 5'-HTTLPR-LL genotype, en deze uitkomsten verbeterden nog als ook sprake was van het rs1042173-TT genotype.

In een post-hoc vervolganalyse van hetzelfde onderzoekscohort vonden Johnson et al. (2013) dat verdere genotypering van polymorfismen in de HTR3A en HTR3B genen resulteerde in nog gunstiger alcoholconsumptie uitkomsten in de ondansetrongroep ten opzichte van placebo.

### 1.1.4 Polyfarmacie

Uitgangsvraag: Wat is bekend over de effectiviteit van gecombineerde farmacologische behandelingen van een stoornis in het gebruik van alcohol?

De meest recente systematische reviews naar de effectiviteit van het combineren van medicaties voor de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol zijn van Lee & Leggio (2014) en Naglich et al. (2018). Het gaat in beide gevallen om een beschrijvende review waarin geen meta-analyse is uitgevoerd. Wij gebruikten de reviews uitsluitend voor het identificeren van de relevante publicaties voor dit onderwerp.

#### 1.1.4.1 Polyfarmacie: Acamprosaat + naltrexon

De combinatie van acamprosaat en naltrexon is onderzocht in drie studies bij patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol: twee gerandomiseerde trials (Kiefer et al., 2003; Anton et al., 2006) en een cohortstudie met gematchte controlegroep (Feeney et al., 2006).

Kiefer et al. (2003) onderzochten 160 patiënten in een vierarmige, dubbelblinde studie (4xN=40) met naast een cognitief-gedragstherapeutische behandeling een behandelaanbod van naltrexon, acamprosaat, naltrexon plus acamprosaat en placebo gedurende 12 weken. Uitkomstmaten waren tijd tot terugval in eerste alcoholgebruik en tijd tot terugval in zwaar alcoholgebruik. Alle drie actieve medicatiegroepen hadden op beide uitkomstmaten betere 12-weeken uitkomsten dan placebo ( $p=0.002$  tot  $p=0.05$ ). Acamprosaat en naltrexon verschilden niet in uitkomst. De gecombineerde medicatie was effectiever in het voorkómen van terugval dan alleen acamprosaat ( $p=0.04$ ), maar niet effectiever dan alleen naltrexon. Na een 12 weken follow-up periode werd geen verschil in effectiviteit meer tussen de actieve medicatiegroepen gevonden (Kiefer & Wiedemann, 2004).

In de COMBINE studie onderzochten Anton et al. (2006) in een dubbelblinde, gerandomiseerde opzet in negen groepen de effectiviteit van uiteenlopende combinaties van medicatie/placebo, medication management en gecombineerde gedragsinterventies gedurende 16 weken, met als uitkomstmaten percentage abstinente dagen en tijd tot terugval in zwaar drinken. De combinatie van acamprosaat plus naltrexon was niet effectiever dan placebo of alleen naltrexon. Acamprosaat was in deze studie ook als monotherapie niet superieur aan placebo.

Feeney et al. (2006) vonden in een gematchte cohortstudie waarin aan 236 patiënten met alcoholafhankelijkheid naast cognitieve gedragstherapie 12 weken behandeling met alleen acamprosaat, naltrexon of de combinatie werd aangeboden, geen significante verschillen tussen de drie behandelgroepen op de uitkomstmaten, waaronder abstinentie.

#### 1.1.4.2 Polyfarmacie: Disulfiram

##### ***Disulfiram + acamprosaat***

Besson et al. (1998) onderzochten in Zwitserland bij 110 alcoholafhankelijke patiënten de effectiviteit van acamprosaat ten opzichte van placebo in een ambulante behandeling met een geplande duur van één jaar. De patiënten ontvingen in beide groepen ondersteunende counseling en degenen die daarom verzochten, hadden de mogelijkheid om naast acamprosaat disulfiram voorgeschreven te krijgen. Dit gebeurde (gestratificeerd) bij 24/55 personen in de acamprosaatgroep en 22/55 personen in de placebogroep. De combinatie van acamprosaat plus disulfiram was op de primaire uitkomstmaat – cumulatieve abstinenteduur – significant effectiever dan alleen acamprosaat (respectievelijk 55% versus 28% abstinente dagen). Kanttekening bij deze bevinding is dat de subgroep die de gecombineerde medicatie (verzocht en) kreeg bij aanvang van de trial ernstiger en langer verslaafd was, vaker eerder disulfirambehandeling had gekregen, en gedurende de trial veel frequenter contact had met gezondheidsdiensten vanwege het dagelijkse verstrekingsregime van disulfiram (Besson et al., 1998).

##### ***Disulfiram + naltrexon***

Pettinati et al. (2008) onderzochten in een vierarmige, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial de effectiviteit van 11 weken ambulante behandeling met cognitieve gedragstherapie plus medicatie – disulfiram, naltrexon, hun combinatie of placebo – bij 208 patiënten met zowel alcohol- als cocaïneafhankelijkheid. In de primaire analyse werd gekeken naar abstinentie van cocaïne, abstinentie van alcohol, en abstinentie van zowel cocaïne als alcohol. Op de aparte uitkomstmaten van alcoholabstinentie (zelfrapportage) en cocaïneabstinentie (zowel zelfrapportage als urineanalyse) werd geen verschil tussen de vier medicatiegroepen gevonden. Gecombineerde abstinentie van zowel alcohol als cocaïne kwam meer voor onder de patiënten die disulfiram hadden ontvangen (OR=1.64; 95% CI: 1.02–2.65;  $p=0.04$ ). Patiënten die de combinatie van disulfiram plus naltrexon hadden gekregen, waren vaker drie of meer weken aansluitend abtinent van zowel alcohol als cocaïne

(34.7%) dan degenen die alleen disulfiram (17.0%), naltrexon (17.3%) of placebo (15.0%) hadden gekregen ( $p=0.05$ ).

#### 1.1.4.3 Polyfarmacie: Naltrexon (en nalmefeen)

De effectiviteit van naltrexon is onderzocht in combinatie met de volgende medicatie:

- acamprosaat (3 studies; zie paragraaf 4.x.1 Acamprosaat + naltrexon),
- disulfiram (1 studie; zie paragraaf 4.x.2 Disulfiram),
- sertraline (3 studies, waarvan 1 (Pettinati et al., 2010) onder alcoholafhankelijke patiënten met een comorbide depressieve stoornis – zie hoofdstuk 8)
- gabapentine
- aripiprazol
- quetiapine
- ondansetron
- meervoudig, onverzadigde vetzuren
- natriumoxybaat (GHB) en natriumoxybaat (GHB) plus sertraline

##### **Naltrexon + sertraline**

O'Malley et al. (2008) onderzochten de effectiviteit van naltrexon (50 mg/dag) en naltrexon (50 mg/dag) plus sertraline (100 mg/dag) tegenover placebo in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie (16 weken;  $n=101$ ). Naltrexon was op de meeste alcohol-gerelateerde uitkomsten significant effectiever dan placebo, maar de combinatie van naltrexon met sertraline was op geen van deze uitkomstmaten effectiever dan behandeling met uitsluitend naltrexon.

Farren et al. (2009) vergeleken de effectiviteit van naltrexon (50 mg/dag) tegenover naltrexon (50 mg/dag) plus sertraline (100 mg/dag) in een 12 weken durend dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek onder 113 alcoholafhankelijke personen (die ten minste 5 dagen abtinent waren) en vonden geen aanwijzing voor een meerwaarde van het toevoegen van sertraline aan naltrexon op verschillende alcoholgerelateerde uitkomstmaten.

Kortom, er zijn aanwijzingen dat de combinatie van naltrexon (50 mg/dag) met sertraline (100 mg/dag) niet effectiever is de behandeling van volwassenen met een stoornis in het gebruik van alcohol dan behandeling met uitsluitend naltrexon. Hierbij kan de kanttekening worden gemaakt dat in het onderzoek van Pettinati et al. (2010) onder alcoholafhankelijke patiënten met en comorbide depressieve stoornis de combinatie van naltrexon en sertraline in een hogere dosering (respectievelijk 100 mg/dag en 200 mg/dag) wél effectief bleek in het bestendigen van abtinentie en het verlengen van de tijd tot terugval in 'zwaar drinken'.

##### **Naltrexon + gabapentine**

Anton et al. (2011) onderzochten, in een dubbelblind, placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek onder 150 deelnemers met alcoholafhankelijkheid die ten minste 4 dagen abtinent dienden te zijn, of het toevoegen van gabapentine (1.200 mg/dag) gedurende 6 weken aan een in totaal 16 weken durende behandeling met naltrexon (50 mg/dag) effectief was in termen van het verlengen van de duur tot eerste keer alcohol drinken, alsmede in termen van het percentage *heavy drinking days* en het aantal glazen alcohol op een dag waarop werd gedronken. In de eerste zes weken van de studie bleek de tijd tot terugval significant langer voor de groep die werd behandeld met de combinatie naltrexon plus gabapentine. In diezelfde periode was het percentage *heavy drinking days* het hoogst in de groep die uitsluitend naltrexon kreeg voorgeschreven en was er geen verschil tussen de groep die naltrexon plus gabapentine kreeg voorgeschreven en de placebogroep. Tot slot dronken de patiënten in de naltrexon plus gabapentine groep significant minder glazen alcohol op dagen dat zij dronken dan de patiënten in de naltrexon- en de placebogroep. In de daarop volgende 10 weken, waarin niet langer gabapentine werd voorgeschreven, was er niet langer een verschil in de alcoholuitkomsten tussen patiënten die werden behandeld met naltrexon, de combinatie naltrexon plus gabapentine of placebo. In vooraf geplande exploratieve analyses bleek het effect van de

combinatiebehandeling van naltrexon met gabapentine met name op te treden bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholonthouding of alcoholonthoudingssymptomen bij aanvang van de behandeling.

### **Naltrexon + aripiprazol**

In een kleine dubbelblinde, placebogecontroleerde trial onderzochten Anton et al. (2011a) de effectiviteit van naltrexon (50 mg/dag) zonder (n=21) en gecombineerd met aripiprazol (max. 15 mg/dag) (n=21) *versus* placebo (n=23) onder patiënten met alcoholafhankelijkheid (DSM-IV) die ten minste 4 dagen abtinent waren. Het aantal patiënten dat de 16 weken durende behandeling voltooide was laag – 57% in zowel de naltrexon- als de placebogroep – en het laagst in de groep die zowel naltrexon als aripiprazol kreeg voorgeschreven: 33%. Ondanks deze hoge behandeluitval liet de groep patiënten in de naltrexon-aripiprazol groep – in een *"intent-to-treat"* analyse – de beste behandeluitkomsten zien in termen van het aantal dagen abtinentie en het aantal *heavy drinking days*.<sup>13</sup>

### **Naltrexon + quetiapine**

In Spanje onderzochten Guardia et al. (2011) in een placebogecontroleerde, dubbelblinde studie of toevoeging van quetiapine (25–200 mg/dag) gedurende 12 weken aan een standaardbehandeling met naltrexon (50 mg/dag) effectief was (na afloop van die 12 weken ontvingen de deelnemers nog 4 weken naltrexon). Patiënten voldeden aan de diagnose alcoholafhankelijkheid (DSM-IV) en dienden ten minste 5 dagen abtinent te zijn voor aanvang van de behandeling. Na 12 noch 16 weken bleek de combinatie van naltrexon met quetiapine effectiever dan de combinatie naltrexon met placebo op alle alcoholgerelateerde uitkomstmaten, waaronder de drie primaire uitkomstmaten: dagen abtinentie, aantal glazen alcohol op een drinkdag en terugval (gedefinieerd als 5 of meer glazen op een dag, 5 of meer dagen alcohol drinken per week, of een BAC-waarde van 100 mg/dL).

### **Naltrexon + ondansetron**

Johnson et al. (2000) onderzochten de effectiviteit van de combinatie naltrexon (2×25 mg/dag) plus ondansetron (2×4 µg/kg dag) tegenover placebo onder 20 alcohol-afhankelijke patiënten. De studie is te klein van omvang (10 deelnemers per studie-arm) om betrouwbare uitspraken over de effectiviteit van de combinatie naltrexon plus ondansetron te kunnen doen. Bovendien kan door het ontbreken van een studiegroep waarin de patiënten uitsluitend naltrexon voorgeschreven kregen evenmin een uitspraak worden gedaan over de toegevoegde waarde van ondansetron bij de behandeling van stoornissen in het gebruik van alcohol.

### **Naltrexon + meervoudig, onverzadigde vetzuren**

In Brazilië onderzochten Fogaça et al. (2011) de effectiviteit van meervoudig onverzadigde vetzuren (PUFAS; *polyunsaturated fatty acids*) al dan niet in combinatie met naltrexon ten opzichte van placebo in een gerandomiseerde, dubbelblind onderzoek. Tachtig alcoholafhankelijke (DSM-IV) mannen (leeftijd: 18–50 jaar) werden – na een 7 dagen durende detoxificatie – gerandomiseerd naar vier condities (n=20 per conditie): PUFAS (1 gram *Borago officinalis* olie plus 1 gram visolie; respectievelijk met name omega 6 en omega 3 vetzuren), naltrexon (50 mg/dag), PUFAS + naltrexon, of placebo. Na drie maanden behandeling was 54% van de deelnemers nog in behandeling. In de analyse was er in alle vier de groepen sprake van een afname in het aantal dagen dat alcohol werd gedronken, maar was er geen verschil tussen de vier groepen. (N.B. In de analyse werd geen rekening gehouden met uitval uit de behandeling!)

### **Naltrexon / nalmefeen + natriumoxybaat (GHB)**

---

<sup>13</sup> Van deze studie hebben we uitsluitend het *abstract* van posterpresentatie teruggevonden (gepresenteerd tijdens de 50ste *Annual Meeting American College of Neuropsychopharmacology*, 2011), maar voor zover bekend zijn deze resultaten nimmer in een *peer reviewed* tijdschrift gepubliceerd.

Caputo et al. (2007) onderzochten – in een gerandomiseerde, open-label studie van 3 maanden – de effectiviteit van een gecombineerde behandeling met natriumoxybaat plus naltrexon (n=18) in vergelijking met een behandeling met alleen natriumoxybaat (n=20) of alleen naltrexon (n=17) bij patiënten met alcoholafhankelijkheid die na een detoxificatie ten minste ten minste 7 dagen abstinente waren. Er zijn aanwijzingen dat de combinatiebehandeling van natriumoxybaat plus naltrexon samen ging met een hoger percentage deelnemers dat abstinente bleef en dat – onder de deelnemers die er niet in slaagden abstinente te blijven – het percentage dat terugviel in 'fors drinken' het laagst was in de twee condities waarin ook naltrexon werd voorgeschreven. Gezien de kleine omvang van de studie (zie ook hoofdstuk 1, methodische verantwoording) en de mogelijke *bias* in dit onderzoek, kunnen aan deze bevindingen geen conclusies verbonden worden.

Recent rapporteerden Caputo et al. (2016) een 7-tal *casus*-beschrijvingen van patiënten die niet responderen op een behandeling met natriumoxybaat (GHB) en die aanvullend nalmefeen (18 mg/dag 'as needed') voorgeschreven kregen. Ook deze bevindingen zijn prematuur en worden verder niet besproken.

Ten slotte is er een kleine, open-label studie van Stella et al. (2008) waarin de effectiviteit van escitalopram (20 mg/dag; n=11) werd vergeleken met escitalopram plus naltrexon (respectievelijk 20 mg/dag en 50 mg/dag; n=12) en escitalopram (20 mg/dag) aangevuld met natriumoxybaat (GHB) 75 mg/kg per dag, verdeeld over 5 toedieningen; n=12) en, ten slotte, met de combinatie van escitalopram plus naltrexon plus natriumoxybaat (zelfde doseringen; n=12). Gezien de beperkte omvang van de onderzoeksgroepen, het open-label karakter van de studie en het risico op *bias* wordt deze studie verder niet besproken.

#### 1.1.4.4 Polyfarmacie topiramaat

##### **Topiramaat + aripiprazol**

In ons literatuuronderzoek vonden we 1 gerandomiseerde, dubbelblinde studie waarin de effectiviteit van topiramaat werd onderzocht in combinatie met aripiprazol (Haass-Koffler et al., 2018). Dit bleek echter een 5 weken durende laboratoriumstudie te zijn waarbij 90 volwassenen met alcoholafhankelijkheid zonder hulpvraag werden verdeeld over 3 x 3 groepen (n=10 per conditie; 3 doseringen topiramaat: 0 mg/dag, 100 mg/dag of 200 mg/dag; 3 doseringen aripiprazol: 0 mg/dag, 7.5 mg/dag of 15 mg/dag). De belangrijkste uitkomstmaat was het aantal standaard glazen alcohol dat werd gedronken op de laboratorium-studiedag. Daarnaast bleek er in de 5 weken durende naturalistische fase een (medium) significant effect te zijn voor de 200 mg/dag topiramaat groep met betrekking tot het aantal dagen waarop alcohol werd gedronken, in vergelijking met de placebogroep (0 mg/dag topiramaat en 0 mg/dag aripiprazol), terwijl de interactie tussen topiramaat (100 én 200 mg/dag gezamenlijk) met aripiprazol eveneens een (klein tot medium) significant effect liet zien.

#### 1.1.4.5 Polyfarmacie gabapentine

##### **Gabapentine + naltrexon**

Zie paragraaf 4.4.3 Polyfarmacie naltrexon (Anton, et al., 2011b)

##### **Gabapentine + flumazenil**

In een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek (Anton et al., 2009) werden 60 deelnemers met alcoholafhankelijkheid (die bovendien regelmatig 'fors' dronken en die ten hoogste drie dagen abstinente waren) gerandomiseerd naar een behandeling met intraveneuze flumazenil infusie (2 mg op dag 1 en dag 2 van de 6 weken durende behandeling) plus gabapentine (in 4 dagen getitreerd naar maximaal 1.200 mg/dag en in de laatste week van de behandeling afgebouwd) (n=33) of naar een behandeling met placebo (zowel infusie als medicatie) (n=27). Bovendien werd verwacht dat de combinatiebehandeling met name effectief zou zijn onder patiënten met ernstiger alcoholonthoudingsverschijnselen (CIWA-AR  $\geq$  7). Gegeven deze opzet is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de effectiviteit van de combinatie van gabapentine plus flumazenil, ten opzichte



van een monobehandeling met gabapentine. Uit de analyse bleek dat de combinatie van gabapentine plus flumazenil niet effectiever was dan placebo op de primaire uitkomsten; aantal dagen abstinentie en aantal dagen tot eerste *heavy drinking day*. In de – weliswaar vooraf aangekondigde – secundaire analyse bleek dat deelnemers met ernstiger alcoholonthoudingsverschijnselen bij aanvang van de behandeling (n=16) meer dagen abtinent bleven dan deelnemers met minder ernstige alcoholonthouding bij aanvang van de behandeling (n=44) wanneer zij met de combinatie van gabapentine en flumazenil werden behandeld. Voor de tweede primaire uitkomst, aantal dagen tot eerste *heavy drinking day*, was dit effect niet significant.

Al met al kan worden geconcludeerd dat het onderzoek van Anton et al. (2009) geen uitsluitsel geeft of het toevoegen van flumazenil aan een behandeling met gabapentine meerwaarde heeft. Daarnaast bevat het onderzoek teveel mogelijke bronnen van *bias* om een uitspraak te doen over het differentiële effect van de combinatie van gabapentine plus flumazenil (in vergelijking met placebo) onder alcoholafhankelijke deelnemers met ernstiger of minder ernstige onthoudingsverschijnselen.