

## KÜSIMUS

Kas kõigile alkoholisõltuvatele patsientidele määrata tulemuslikuks raviks aversiivseid/alkoholihimu vähendavaid ravimeid 3 kuud vs 6 kuud vs 12 kuud vs 24 kuud?

<b>RAHVASTIK:</b>	alkoholisõltuvusega patsient
<b>SEKKUMINE:</b>	aversiivseid/alkoholihimu vähendavaid ravimeid 3 kuud
<b>VÕRDLUS:</b>	6 kuud või 12 kuud või 24 kuud
<b>PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:</b>	SUREMUS: nalmefeen vs platseebo; HEAVY DRINKING DAYS: nalmefeen vs platseebo; HEAVY DRINKING DAYS: nalmefeen vs platseebo; ALKOHOLI KOGUTARVITAMINE (total alcohol consumption): nalmefeen vs platseebo; HEAVY DRINKING DAYS: nalmefeen vs platseebo; TAGASILANGUS: naltreksoon vs platseebo; TAGASILANGUS: akamprosaat vs platseebo; TAGASILANGUS tugeva alkoholitarvitamise juurde (relapse to heavy drinking): naltreksoon vs platseebo; TÄIELIK ABSTINENTS: disulfiraam vs mitte ravi; TÄIELIK ABSTINENTS: disulfiraam vs platseebo; ABSTINENTS: disulfiraam vs mitte midagi; ABSTINENTS (abstinentsi päevade arv 6. kuuks): disulfiraam vs C-vitamiin; TAGASILANGUS: disulfiraam vs platseebo;

## HINNANG

<b>Probleem</b> Kas probleem on prioriteetne?		
<b>OTSUS</b>	<b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b>	<b>TÄIENDA VAD KAALUTLUSED</b>
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Ei</li><li><input type="radio"/> Arvatavasti ei</li><li><input type="radio"/> Arvatavasti jah</li><li><input type="radio"/> Jah</li><li><input type="radio"/> Muutub</li><li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li></ul>	Alkoholitarvitamise häire farmakoterapia optimaalse pikkuse kohta ei ole ühest tõendusmaterjali. Farmakoloogilise ravi pikkus sõltub patsiendi vajadustest ja eelistustest ning vajab individuaalset lähenemist. Arvestama peab kõrvaltoimete esinemist, tagasilangusi anamneesis, toetava kodukeskkonna olemasolu ja muid individuaalseid tegureid.	
<b>Soovitud toimed</b> Kui tuntavad on eeldatavad soovitud toimed?		
<b>OTSUS</b>	<b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b>	<b>TÄIENDA VAD KAALUTLUSED</b>
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Ebaoluline</li><li><input type="radio"/> Väike</li><li><input type="radio"/> Keskmine</li><li><input type="radio"/> Suur</li><li><input type="radio"/> Muutub</li><li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li></ul>	Ajakohastatava ravijuhendi küsimusele „Kas kõigile alkoholisõltuvatele patsientidele määrata tulemuslikuks raviks aversiivseid/alkoholihimu vähendavaid ravimeid 3 kuud vs 6 kuud vs 12 kuud vs 24 kuud?“ tõendusmaterjali leidmiseks otsiti eelmisesse Eesti ravijuhendisse kaasatud teiste ravijuhendite (12 juhendit) uuendatud versioone. Leiti kaks uuendatud ravijuhendit (7) (8), üks ravijuhendi uuendamisel koostatud tõendusmaterjali kokkuvõtte (9). Ravijuhenditest kaasati sellesse tõendusmaterjali kokkuvõttesse uuemad metaanalüüsid. Ühte metaanalüüsi (4) ei saanud tervikuna kaasata (analüüsis oli selle ravijuhendi jaoks	

sobimatu sihtrühm, võrdlusrühmad meile sobimatud), vaid kaasati sellest üksikuuringud.

Mitte üheski metaanalüüsis ei uuritud erinevate ravikuuride pikkuse mõju, seega on järgnev tõendusmaterjal kaudse tõendusega.

Kõige enam oli 6-kuulise raviperioodiga uuringuid.

### **Raviperiood 3 kuud**

Tulemusnäitaja: **tagasilangus** (ükskõik, millise alkoholitarvitamise juurde).

Naltreksoonirühmas oli statistiliselt oluliselt väiksem risk (suhteline risk (*relative risk*, RR) 0,92 (95% CI 0,86 kuni 1,00)) juua ükskõik, mis koguses alkoholi kolme kuu jooksul alates uuringu algusest võrreldes platseeborühmaga. (6)

Tulemusnäitaja: **tagasilangus** (tugeva alkoholitarvitamise juurde).

Naltreksoonirühmas oli oluliselt väiksem risk (RR = 0,85 (95% CI 0,78 kuni 0,93)) langeda tagasi tugeva alkoholitarvitamise juurde. (6)

Tulemusnäitaja: **täielik abstinents**

Keskmine kumulatiivse abstinentsi kestvus oli statistiliselt oluliselt suurem disulfiraami rühmas võrreldes platseeborühmaga: 68,5 päeva (standardhälve (SD) 37,5) vs 29,7 (SD 19,0) päeva;  $p = 0,012$ . (10)

Puudusid kolme kuu pikkuse raviperioodiga akamprosaadi uuringud.

### **Raviperiood 6 kuud**

Tulemusnäitaja: **suremus**

Nalmefeenirühma ja platseeborühma vahel erinevust ei leitud, RR = 0,39 (95% CI 0,08 kuni 2,01). (5)

Tulemusnäitaja: **heavy drinking days**

Kuue kuu möödudes oli nalmefeenirühmas statistiliselt oluliselt vähem tugeva alkoholitarvitamise päevi (*heavy drinking days*) ühes kuus võrreldes platseeborühmaga. Keskmiste muutuste erinevus (*mean difference*, MD) uuringurühmade vahel -1,65 (95% CI -2,41 kuni -0,89). (5)

Tulemusnäitaja: **alkoholi kuritarvitamine**

Nalmefeenirühmas oli kuue kuu möödudes alkoholi kogutarvitamine statistiliselt oluliselt väiksem kui platseeborühmas. Standarditud keskmiste erinevus (*standardized mean difference*, SMD) -0,20 (95% CI -0,30 kuni -0,10). (5)

Tulemusnäitaja: **tagasilangus**

Tagasilanguse risk oli kuuendaks kuuks statistiliselt oluliselt väiksem akamprosaadirühmas võrreldes platseeborühmaga, RR = 0,83 (95% CI 0,78 kuni 0,89). (6)

Tulemusnäitaja: **abstinents**

Abstinentsi osakaal disulfiraamirühmas oli 26% ja võrdlusrühmas (ei saanud ravi) 20%, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline. (1)

Disulfiraamirühmas oli statistiliselt oluliselt rohkem abstinentsi päevi võrreldes võrdlusrühmaga (said C-vitamiini). Ravirühmade erinevus oli 44 päeva (95% CI 14 kuni 19, p = 0,004). (2)

### **Raviperiood 3–7 kuud**

Tulemusnäitaja: *heavy drinking days*

Metaanalüüsis selgus, et nalmefeenirühmas vähenesid tugeva alkoholitarvitamise päevad (*heavy drinking days*) mõlema uuringurühma ravirühmas võrreldes platseeborühmaga. (1) Hedge'i  $g = -0,20$  (95% CI  $-0,30$  kuni  $-0,09$ ), (2) Hedge'i  $g = -0,33$  (95% CI  $-0,48$  kuni  $-0,18$ ). (3)

### **Raviperiood 9 kuud**

Tulemusnäitaja: **tagasilangus**

Üheksandaks kuuks oli disulfiraami rühmas 9,8% ja platseeborühmas 24,4% tagasilangust vältinud. Ravi- ja platseeborühma vahel olulisi erinevusi ei olnud. (4)

### **Raviperiood 12 kuud**

Tulemusnäitaja: *heavy drinking days*

Ühe aasta möödudes oli nalmefeeni rühmas statistiliselt oluliselt vähem tugeva alkoholitarvitamise päevi (*heavy drinking days*) ühes kuus võrreldes platseeborühmaga. Keskmiste muutuste erinevus (ingl mean difference, MD) uuringurühmade vahel  $-1,60$ , (95% CI  $-2,85$  kuni  $-0,35$ ). (5)

**Ravi mõju**

**NALMEFEEN**

	<p>Kahes uuemas metaanalüüsis, (3) ja (5), näidatakse nalmefeeni kasutanutel mõningaid paremaid tulemusi võrreldes platseeboga, kuid Palpacuer 2015 metaanalüüsis tuuakse välja, et meil ei ole siiski piisavalt heal tasemel tõendust nalmefeeni kasutamiseks. Samas, Mann 2016 metaanalüüsis tuuakse välja, et on piisavalt tõendust, mis kinnitab nalmefeeni mõju alkoholitarvitamise vähendamisel.</p> <p><b>NALTREKSOON JA AKAMPROSAAT</b></p> <p>Donoghue 2015 metaanalüüsis järeldatakse, et akamprosaat ja naltreksoon on efektiivsed alkoholisõltuvusega patsientide ravis (6).</p> <p><b>DISULFIRAAM</b></p> <p>Skinner 2015 metaanalüüsis järeldatakse, et avatud uuringutes on ravirühmas abstinentsi säilitamine või tagasilanguse ennetamine parem kui võrdlusrühmas. Pimendatud uuringutes sellist mõju ei leitud. (4)</p>	
<p><b>Soovimatud toimed</b>          Kui tuntavad on eeldatavad soovimatud toimed?</p>		
<p><b>OTSUS</b></p>	<p><b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b></p>	<p><b>TÄIENDA VAD KAA LUTLUSED</b></p>
<p>○ Ebaoluline          ○ Väike          ○ Keskmine          ○ Suur          ○ Muutub          ○ Ei oska öelda</p>	<p>Ravimite kõrvaltoimeid raporteeriti kõigis uuringutes, kuid erineva pikkusega uuringuperioodidel tekkinud kõrvaltoimeid omavahel ei võrreldud.</p>	
<p><b>Tõendatuse kindlus</b>          Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?</p>		
<p><b>OTSUS</b></p>	<p><b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b></p>	<p><b>TÄIENDA VAD KAA LUTLUSED</b></p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Üldse mitte</li> <li>○ Vähesel määral</li> <li>○ Keskmiselt</li> <li>○ Väga</li> <li>○ Kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	<p>Töörühma esitatud kliinilise küsimuse kontekstis varieerus tõenduse kvaliteet väga madalast madalani. Kokkuvõtvalt hinnati tõendatuse aste väga madalaks.</p>	
---	--	--

#### Väärtused

Kui ebakindel või varieeruv on see, kui võrd inimesed peamisi tulemusnäitajaid väärtustavad?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDA VAD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus</li> <li>○ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus</li> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus arvatavasti puudub</li> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub</li> </ul>	<p>Eraldi tõendusmaterjali otsingut patsientide väärtushinnangute ja eelistuste kohta kliinilisele küsimusele vastamisel ei otsitud.</p>	<p>Kallid ravimid (soodustus puudub).</p> <p>Patsient peaks olema (ravi)motiveeritud. Võib tekkida petlik tunne, et nt 3 kuu möödudes olukord kontrolli all, mistõttu lõpetatakse tarvitamine või vähendatakse tarvitamist.</p> <p>Arvestades, et patsiendi jaoks on kõige olulisem püsiv hea ravitulemus, leidis töörühm, et kolme või enama kuuline vahe ravikuuri pikkuses ei kallutaks patsiente eelistama lühemat või pikemat ravikuuri. Antud kontekstis ei seaks ravikuuri erinev pikkus ühtki patsientide alarühma ebavõrdsesse seisu.</p> <p>Arvestades alkoholisõltuvuse ravi pikaajalisust ja kombineeritust ei oleks aversiivse või alkoholihimu vähendava ravi kestus alkoholarvitamise häirega patsiendi ravis määrava tähtsusega.</p>

#### Mõjude tasakaal

Kas soovitud ja soovimatu mõju vahetõde soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDA VAD KAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Näitab võrdluse paremust</li> <li>○ Arvatavasti näitab võrdluse paremust</li> <li>○ Ei näita ei sekkumise ega võrdluse paremust</li> <li>○ Arvatavasti näitab sekkumise paremust</li> <li>○ Näitab sekkumise paremust</li> <li>○ Muutub</li> <li>○ Kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	<p>Kokkuvõttes võib kogutud tõendusmaterjali põhjal öelda, et kõige rohkem on uuringutes kasutatud kuuekuulist ravimi kasutamise perioodi ning ravimi kasutamise eelised (mõjus) kaaluvad üles selle ravi võimalikud kõrvaltoimed.</p>	
---	--	--

#### Vajaminevad ressursid

Kui suur on sekkumise ressursivajadus?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDA VAD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Suur kulu</li> <li>○ Keskmine kulu</li> <li>○ Ebaoluline kulu ja sääst</li> <li>○ Keskmine sääst</li> <li>○ Suur sääst</li> <li>○ Muutub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Akamprosaat on Eesti turul olemas, kuid ravimi kasutamise näidustuste hulka ei kuulu alkoholisõltuvushäire. Teised ravimid on Eestis alkoholisõltuvushäire puhul näidustatud ja kasutusel.</p>	

#### Vajaminevate ressursside tõendusmaterjali kindlus

Kui hea on tõendusmaterjal erinevate ressursside vajaduse ja nende maksumuse kohta?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDA VAD KAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Väga halb</li> <li><input type="radio"/> Halb</li> <li><input type="radio"/> Keskmine</li> <li><input type="radio"/> Hea</li> <li><input type="radio"/> Kaasatud uuringu puuduvad</li> </ul>	n/a	
---	-----	--

### Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus näitab sekkumise või võrdluse paremust?

<b>OTSUS</b>	<b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b>	<b>TÄIENDA VAD KAALUTLUSED</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Näitab võrdluse paremust</li> <li><input type="radio"/> Arvatavasti näitab võrdluse paremust</li> <li><input type="radio"/> Ei näita ei sekkumise ega võrdluse paremust</li> <li><input type="radio"/> Arvatavasti näitab sekkumise paremust</li> <li><input type="radio"/> Näitab sekkumise paremust</li> <li><input type="radio"/> Muutub</li> <li><input type="radio"/> Kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	Kulutõhususe uuringuid eraldi ei otsitud.	

### Võrdsed võimalused

Milline oleks sekkumise mõju võrdsetele (tervise)võimalustele?

<b>OTSUS</b>	<b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b>	<b>TÄIENDA VAD KAALUTLUSED</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Vähendab võrdsust</li> <li><input type="radio"/> Tõenäoliselt vähendab võrdsust</li> <li><input type="radio"/> Tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust</li> <li><input type="radio"/> Tõenäoliselt suurendab võrdsust</li> <li><input type="radio"/> Suurendab võrdsust</li> <li><input type="radio"/> Muutub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	n/a	

### Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDA VAD KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Arvatavasti ei <input type="radio"/> Arvatavasti jah <input type="radio"/> Jah <input type="radio"/> Muutub <input type="radio"/> Ei oska öelda	n/a	
Teostatavus Kas sekkumine on teostatav?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDA VAD KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Arvatavasti ei <input type="radio"/> Arvatavasti jah <input type="radio"/> Jah <input type="radio"/> Muutub <input type="radio"/> Ei oska öelda	n/a	

## JÄRELDUSED

### Recommendation

Alkoholisõltuvusega patsiendile määrake aversiivse toimega ravim või alkoholi kasutust vähendav opioidretseptorite antagonist vähemalt 6 kuuks.

*Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste*

## VIITED:

1. Ulrichsen J, Nielsen MK, Ulrichsen M. Disulfiram in severe alcoholism—an open controlled study. Nord J Psychiatry. detsember 2010;64(6):356–62.
2. Chick J, Gough K, Falkowski W, Kershaw P, Hore B, Mehta B, Ritson B, Ropner R, Torley D. Disulfiram Treatment of Alcoholism. Br J Psychiatry. juuli 1992;161:84–9.
3. Mann K, Torup L, Sorensen P, Gual A, Swift R, Walker B, *et al.* Nalmefene for the management of alcohol dependence: review on its pharmacology, mechanism of action and meta-analysis on its clinical efficacy. European Neuropsychopharmacology. detsember 2016;26(12):1941–1949.
4. Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin HJ. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a metaanalysis. PLoS One. 10. veebruar 2014;9(2):e87366.
5. Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, Locher C, Boussageon R, Laviolle B, *et al.* Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network metaanalyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. Addiction. veebruar 2018;113(2):220–237.



6. Donoghue K, Elzerbi C, Saunders R, Whittington C, Pilling S, Drummond C. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis. *Addiction*. juuni 2015;110(6):920–30.
7. Soyka M, Kranzler HR, Hesselbrock V, Kasper S, Mutschler J, Möller HJ, The WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Substance Use Disorders. Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision. *The World Journal of Biological Psychiatry*; 2017.
8. Working group appointed by the Finnish Medical Society Duodecim, the Finnish Society of Addiction Medicine. Treatment of Alcohol Abuse. Current Care Guideline.. Helsinki: Finnish Medical Association Duodecim; 2015.
9. 2019 surveillance of alcohol-use disorders (NICE guidelines PH24 and CG115). NICE; 2019.
10. Niederhofer H, Staffen W. Comparison of disulfiram and placebo in treatment of alcohol dependence of adolescents. *Drug Alcohol Rev*. september 2003;22(3):295–7.