

Rapport från 166:e APA-kongressen 2013

## **DSM-5 sjösatt**

### **- nytt missbruksbegrepp: Substance Use Disorder**

Av Jörgen Engel, senior professor vid Sahlgrenska akademien i Göteborg samt läkare på Nordhemskliniken, Beroendekliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset.

En av de stora händelserna under den 166:e APA kongressen var att man släppte DSM-5 och vid flera symposier och workshops informerades deltagarna om resultatet för flera sjukdomsgrupper bland annat för *Substance Use Disorder*. Under ett symposium och en workshop med framstående representanter (Charles O'Brien, Marc Schuckit, William Compton, Deborah Hasin, Marc Auriacombe) för den stora arbetsgrupp som haft ansvaret för utformningen av DSM redogjordes för hur arbetet gått till inklusive beslutsprocesserna, målsättningarna, rationalen, e.t.c. för hur man kommit fram till det som idag finns i tryck. Planeringen inleddes redan 2005 och arbetsgrupperna möttes regelbundet från 2007 och data från studier från flera olika länder med mer än 200 000 patienter sammanställdes och analyserades, artiklar skrevs, föredrag hölls och diskussionsgrupper bildades, input från ett 50-tal professionella grupper behandlades och efter att kriterierna presenterades på hemsidan för DSM-5 fick man in över 500 kommentarer som man tagit hänsyn till. Slutgiltigt beslut och finjustering av texten gjordes i december 2012. Doktor Marc Schuckit konstaterade dock att beslutsprocessen var mycket komplicerad och då avgörande beslut fattades skedde det på nivåer ovan expertgruppen.

De mest diskuterade frågorna har varit:

- Vad skulle man göra med problemet "abuse" , speciellt skulle "abuse" kombineras med "dependence" till ett enda tillstånd. **Svar: JA**
- Skulle nya kriterier läggas som till exempel "craving" och skulle gamla (legala problem) tas bort. **Svar: JA**
- Kan nikotinkriterierna läggas ihop med de andra substanserna? Svar: **JA**
- Kan cannabis och koffein "withdrawal" inkluderas? Svar: **JA**

- Skall man ha en diagnostisk tröskel? Svar: JA (**•2 kriteria**)

- Hur skall svårighetsgrad indiceras? Svar: **Antal kriterier**

### **Substance Use Disorder**

I DSM-5 har abuse och dependence slagits ihop till ett tillstånd "Substance Use Disorder" (SUD) med 11 kriterier varav ett är helt nytt, nämligen "craving" (sammanfaller därmed också med ICD-10) och ett har tagits bort i abusedelen: legala problem. En indelning i svårighetsgrad har nu också gjorts där 2-3 kriteria är mild SUD, 4-5 betecknas måttlig samt 6 eller fler är allvarlig.

I den följande diskussionen underströks bland annat av William Compton och Charles O'Brien att man som målsättning haft att få in ett kontinuum i tänkandet och att det skulle underlätta ett tidigt och mera allmänt och omfattande omhändertagande av patienter på framför allt primärvårdsnivå.

I USA, liksom i Sverige, är det bara en liten del av alla med alkoholproblem som blir omhändertagna i vården. I Sverige är det enligt missbruksutredningen (SOU 2011:6) bara 75 000 av 350 000 med alkoholberoende som är kända i vården. Dessutom finns det över 900 000 riskbrukare varav många skulle kunna definieras ha en mild SUD och som skulle kunna bli hjälpta av ett omhändertagande (alltifrån kort intervention (brief intervention)/beteendeterapi/läkemedel) för att minska på eventuella skadliga konsekvenser ("harm reduction approach", det vill säga sänka alkoholkonsumtionen till en icke riskfylld nivå).

### **God överensstämmelse**

William Compton har i en nyligen publicerad artikel "Crosswalk between DSM-IV dependence and DSM-5 substance use disorders for opioids, cannabis, cocaine and alcohol" (Drug and Alcohol Dependence. 2013. In press) analyserat skillnaderna mellan DSM-IV och DSM-5 och fann mycket god överensstämmelse mellan dem.

### **Non-substance addictions**

Vad gäller non-substance addictions kom man fram till följande konsensus (for info se Petry et al. J Gampl Stud. 2013.Mar 23. Epub ahead of print): *Pathological Gambling* ändras till *Gambling Disorder*, *Impulse control disorder* flyttas till SUD-sektionen eftersom

det finns många likheter med SUD som t.ex. samsjuklighet, fysiologi och behandling. Därtill en reducering av nedre gränsen till 4 av 9 kriterier och eliminera legala kriteriet. Vad gäller andra "addictions" (behavioral addictions) som "sexuella, shopping, work" och "exercise" fanns det inte tillräckligt med vetenskapligt stöd för att inkluderas i nuvarande läge, medan "eating" passade bättre i "eating disorders" sektionen. "Internet gaming disorder" (internetspelande) inkluderas i DSM:s Section 3 (research appendix) för att stimulera till ytterligare forskning av detta tillstånd.

### **Substance Use Induced Disorders**

I kapitlet Substance Use Induced Disorders (SUID - intoxication, withdrawal samt mental) var målsättningen enligt Marc Schuckit, som var fördragande, att diagnoserna skulle baseras på data, vara avlastande, enkla att använda, underlätta kommunikationen i vården, stimulera till forskning samt underlätta de kliniska besluten. Så är egentligen hela arbetet för DSM upplagt.

Man kunde inte skriva en SUID för varje drog utan var tvungen att hitta en gemensam nämnare för följande substanser: alkohol, koffein, cannabis, hallucinogener, opioiderga medel, sedativa-hypnotika, psykostimulantia samt tobak. Det som var nytt gällde withdrawal för koffein och cannabis. Vad gäller *substance use induced mental disorders* så ingår nu delirium, neurokognitiva störningar, psykoser, depression, bipolär, panik/ångest, OCD, sex samt sömn.

Här blev det en intensiv diskussion om hur länge efter avslutat drogintag man skall vänta med att sätta in behandlingen av de psykiatriska tillstånden. Mark Shukit hade under dragningen föreslagit en 3-4 veckor, något som väckte så stark opposition att han så småningom var tvungen att ge med sig och förslaget blev att den kliniska bilden och kännedom om patienten får avgöra när behandling sätts in.

### **ADHD, alkohol och droger**

Det är ju idag välkänt att många av våra patienter med alkohol- och drogproblem har en ADHD-samsjuklighet. I Sverige är andelen patienter med ADHD mellan 20-25 % (data från Bo Söderpalm), en siffra som överensstämmer väl med den (23,1%) som John Mariani från Columbia University i New York presenterade i ett föredrag med titeln "Evaluation and Management of adolescents with ADHD and co-occurring substance use disorders". Han menade också att ADHD är en livslång sjukdom och visade siffror på att 75 % av barn-

ADHD kvarstår i ungdomsåren och till 50 % in i vuxen ålder. Vidare visade han siffror från en meta-analys över risken för SUD hos barn med ADHD (Charach et al 2011, se även Wilens 2011) att för obehandlade barn med ADHD ökar risken för drogproblem i ungdomsåren (OR=3,48). På frågan om psykostimulantiabehandling av ADHD förhindrar risk för SUD, menade Mariani att litteraturen är blandad men att tillgängliga data inte visar på att psykostimulantia-behandling ökar risken för SUD (se också Molina et al. 2013. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 52:250-263).

### **Kvinnor och alkohol**

I ett intressant föredrag med titeln "Treatment of women with addiction throughout the lifespan" berättade Shelly Greenfield från MacLean vid Harvard att kvinnorna nu långsamt närmar sig männen i prevalens för AUD (Alcohol Use Disorder) något som också uppmärksammats här i Sverige gällande framför allt 50+ kvinnor. Notabelt är att för flickor och pojkar i åldrarna 12-17 år var förhållandet 2011 för substance dependence och abuse 1:1!

Då alkoholistkarriären går så mycket snabbare för kvinnor ("telescoping effect") underströk Shelly Greenfield också betydelsen av att upptäcka problemen så tidigt som möjligt för att erbjuda behandling och förhindra vidare utveckling. Hon rekommenderade användning av AUDIT-C (De 3 första frågorna) som ett enkelt och reliabelt instrument. Framför allt är det berusningsdrickande ("binge drinking") som är ett underdiagnostiserat och ökande problem bland flickor och kvinnor. Man ser också mera somatiska, psykiatriska och sociala konsekvenser hos kvinnorna. Speciella riskfaktorer (förutom genetiska/biologiska, liksom för männen) för kvinnorna är sexuell och fysisk misshandel samt våld, samsjuklighet som depression, ångest och PTSD samt intensiv alkoholkonsumtion/droganvändning hos närstående. Hon redogjorde också för flera större studier av behandlingsprogram med könsblandade grupper och genderspecifika (enbart kvinnor) och fann att man fick bättre resultat med de program som var kvinnopecifika. Intressant kommentar från en åhörare var att det finns studier som visar att männen uppvisar bättre resultat i blandade grupper (för ytterligare information och referenser se t.ex. Greefield SF et al. Subst Use Misuse. 2013.apr 22. Epub ahead of print).

Vad man saknade från Greenfields föredrag var genomgång av hur kvinnor svarar på de farmakologiska behandlingsalternativen som finns idag då det åtminstone tidigare rapporterats att kvinnor inte svarar lika bra på naltrexon som män. Dock har det under de senaste åren kommit två rapporter som motsäger detta och som visat att naltrexoneffekten är lika hos män och kvinnor (för intresserade se Baros et al. Alc. Clin. Exp. Res. 2008.32:771-6; Greenfield et al. Alc. Clin. Exp.Res. 2010.34:1803-12).

### **Farmakologisk behandling**

Under senare år har det kommit en uppsjö av spännande och revolutionerande studier som visar att man med hjälp av additiv farmakologisk intervention, användande av många olika gamla och nya läkemedel, kan uppnå avsevärt bättre resultat vid omhändertagandet av individer med AUD, något som inte slagit igenom inom vården. Sålunda är det anmärkningsvärt att t.ex. i Sverige är det bara cirka 20 000 av de cirka 350 000 alkoholberoende som får farmakologisk behandling, en siffra som tycks även gälla för USA och många andra länder i väst. Här behövs en intensiv utbildning och upplysning för att användningen av dessa så viktiga hjälpmedel ökar för att nå en så optimal behandling som möjligt för patienter med AUD. Därför var det förvånande att denna fråga specifikt bara behandlades vid ett enda föredrag på APA 2013 med just titeln "Pharmacotherapy of Alcohol Dependence" med Henry Kranzler från University of Pennsylvania, Philadelphia, som föredragshållare, en känd alkoholforskare som gjort flera farmakologiska behandlingstudier på patienter med AUD.

I USA är disulfiram, naltrexon, acamprosat och långverkande naltrexon godkända för behandling av patienter med AUD. Desamma som i Sverige förutom långverkande naltrexon. I Sverige och i Europa är nu också nalmefen (Selincro) - en my- och delta-opioidreceptorantagonist som dessutom är en kappa-receptormodulator ) godkänt. Andra medel som omnämndes och studerats men som inte är godkända för behandling av AUD, men för andra sjukdomstillstånd, var framför allt topiramat (Topimax). Långverkande (depå-)naltrexon har visat god effekt med dosen 380 mg (im) i månaden; 25 % sänkning av heavy drinking days (•60g/dag) jämfört med placebo med goda effekter observerade både under aktivt drickande och hos abstinenta patienter. Bäst effekt uppnåddes för individer med minst 4 dagars frivillig abstinens (se t.ex. Garbutt et al. JAMA 2005). Naltrexonläkemedlet tolererades väl och hade en gynnsam leverenzymprofil.

Doktor Kranzler gick också igenom verkningsmekanismerna för antabus (acetaldehydehydrogenhämmare med effekt på nedbrytningen av alkohol), naltrexon (oselektiv opiatreceptorantagonist) samt acamprosat (återställer obalans mellan överaktiva glutamat- och underaktiva GABA-system). För detaljerad information rekommenderas den nya och utförliga och utmärkta boken Beroendemedicin av Ingrid Nylander och Johan Franck (Ad Libris, 2011).

Intressant var att acamprosat inte tycktes ha lika god effekt i USA och Australien som i Europa vilket möjligen kan bero på dels att man i Europa hade en svårare population av AUD, dels en mera heterogen population i USA och Australien. *One size does not fit all* är viktigt att tänka på när det gäller behandling av komplexa neurobiologiska tillstånd som t.ex. AUD (se nedan).

Även om det inte är godkänt för behandling av AUD har det "gamla" läkemedlet topiramat blivit populärt i USA som ett "antialkoholmedel". Två studier av Johnson och medarbetare i välrenommerade vetenskapliga tidskrifter (se Johnson et al. Lancet 2003; Johnson et al. JAMA. 2007.298:1641-1651) var de första inspirerande studierna. Topiramat är ett antikonvulsivt läkemedel med en brokig farmkodynamik med effekt på bl.a. karbanhydras samt många neurotransmittorer, framför allt GABA och glutamat och har därför också en brokig biverkningsprofil som exempelvis sedation, yrsel, domningar, sömnsvårigheter, minnes- och koncentrationssvårigheter, viktminskning. För att undvika biverkningarna och befrämja följsamheten rekommenderas att börja med 25mg dagligen och långsamt öka med 25 mg/vecka till max 300mg/dag. Min egen erfarenhet är att man in behöver gå upp till 300 mg utan kan få effekt redan vid 75 till 100mg/dag.

Enligt doktor Kranzler har topiramat en bättre effect size än såväl naltrexon som acamprosat. Själv har jag god erfarenhet av topiramat speciellt när vare sig naltrexon eller acamprosat haft någon effekt och med långsam upptitrering av doserna kan man i de flesta fall komma till rätta med biverkningarna.

Med tanke på den neurobiologiska komplexiteten som ligger till grund för AUD är det fördelaktigt att kunna erbjuda ett smörgåsbord av läkemedel som kan kombineras för att uppnå så optimal behandlingseffekt som möjligt. Detta är ju i och för sig ingen ny tanke utan är idag allmänt accepterat vid t.ex. cancer-, blodtrycks-, antibiotika-behandling - för att nämna några relevanta sjukdomstillstånd.

## Belöningssystemen

I ett som vanligt strålande och medryckande föredrag på 75 minuter redogjorde Nora Volkow för sin nu mer än 20 års forskning kring dopaminsystemens roll i belöningssystemen och hur de påverkas akut av beroendeframkallande droger och hur hjärnan förändras efter upprepad och långvarig överkonsumtion. Nora Volkow är director för NIDA (National Institute of Drug Abuse vid NIH). Med hjälp av framför allt sofistikerade hjärnabbildningstekniker har Volkow och hennes forskargrupp kunnat verifiera tidigare djurexperimentella fynd att dopaminbelöningssystemen är en gemensam neurokemisk nämnare för alla beroendeframkallande droger även på människa. Dopaminbelöningssystemen är gamla system i utvecklingen, de finns redan hos bananflugor, maskar och fiskar. Deras naturliga funktion är att stimulera inläring av beteenden som i förlängningen ökar överlevnaden och befrämjar släktets fortbestånd. De beroendeframkallande drogerna kidnappar dessa system, vilket leder till att individen förlorar sina "överlevnadsfunktioner". Utgående från hjärnans plasticitet visade Volkow att långvarig överkonsumtion av alkohol och andra beroendeframkallande droger ger upphov till sannolikt reversibla strukturella förändringar i hjärnan som bland annat leder till en underfunktion i de dopaminförande belöningssystemen som i sig kan bidra till återfall. Även förändringar i delar av prefrontala cortex, som bland annat ansvarar för impuls kontroll, omdöme, och beslutsfattande (framför allt framtida beslut) påverkas i dysfunktionell riktning ledande till en obalans mellan go- ("craving") och stopp-systemen som till exempel då individen utsätts för signaler (t.ex. reklam) associerade med tidigare intag, vilket kan leda till återfall via sk "cue-elicited craving"; fenomenet kan liknas vid en pavlovian mer eller mindre omedveten reflex.

Doktor Volkow underströk också avslutningsvis att med hänsyn till beroendesjukdomarnas komplexa neurobiologi är det viktigt att, som för somatiska tillstånd, kombinera olika behandlingsinsatser för att få optimala behandlingseffekter. Detta exemplifierades med att kombinationen vareniclin+bupropion gav betydligt bättre rökstoppseffekt än vart läkemedel för sig (Ebbert et al Nic. Tobacco Res 2009.21:234-239). För mer detaljerad läsning av doktor Volkows forskning rekommenderas en relativt ny review av Volkow ND et al. Addiction circuitry in the human brain i Ann Rev Pharmacol Toxicol, 2012.52:321-336.

**Avslutningsvis** konstateras att deltagande i en kongress som APA med ett stort utbud av färsk vetenskap samt icke minst sociala kontaktytor är synnerligen dopamin-aktiverande och är därmed en mycket belönande upplevelse som också ger ett visst beroende.