



Effects of intranasal oxytocin in
alcohol withdrawal:
a randomized clinical trial

..og andre studier ved LBS

Disposisjon



- Oksytocinprosjektet
 - TARGiT
 - Oksytocinstudien:
 - Alkoholabstinens og behandling
 - Oksytocin og ruslidelser
 - Foreløpige resultater
- Andre studier ved avrusningsavdelingen, LBS
 - PAM-13
 - Peth
 - Planlagt prosjekt: Oksytocin og poliklinisk nedtrapping av benzodiazepiner

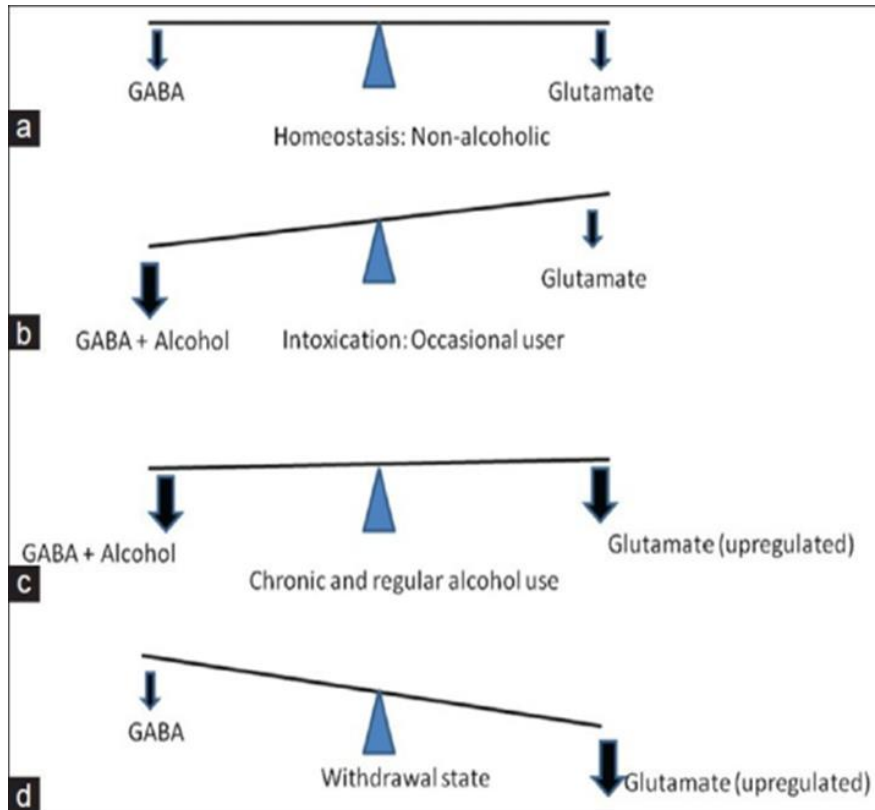
The Addiction Research Group in Trondheim (TARGiT)



- Etablert forskningssamarbeid mellom rus- og avhengighetsmedisin, farmakologi og psykiatri
 - Lade behandlingssenter
 - Avdeling for klinisk farmakologi
 - Klinikk for rus- og avhengighetsmedisin

- UiB
- UiO
- Chapel Hill, NC, USA

Alkoholabstinens



- **Glutamat, GABA , dopamin og opioid ubalanse.**
- Oppregulerte stressystemer:
 - Substance P
 - CRF, kortisol
 - Noradrenalin
 - Hypokretin
 - Dynorfin
- Nedregulerte anti-stress systemer:
 - Neuropeptid Y
 - Nociceptin
 - Endocannabinoider
 - Oksytocin

Becker HC, 2017

Farmakologisk behandling



- Alkoholavrusning
 - ✦ Clinical Institute of Withdrawal Assessment – Alcohol revised (CIWA-Ar)
 - ✦ Benzodiazepiner
 - ✦ Støttebehandling

- Alkoholavhengighet
 - ✦ Akamprosat (Campral)
 - ✦ Disulfiram (Antabus)
 - ✦ Naltrekson (Naltrekson)
 - ✦ Nalmefen (Selincro)

Sullivan et al., 1989
Daeppen et al. 2002
Amato et al., 2011

Plosker GL, 2015
Anonelli M et al., 2018

Oksytocin



- Forhindre ubalanse i glutamat-GABA-systemet
 - ✦ Effekt på GABA-A-reseptor
 - ✦ Effekt på dopaminsystemet
- Senke HPA-akse-respons
- Direkte kompetitiv effekt til alkohol, reverserer toleranseutvikling



Pedersen et al, 2013
McGregor and Bowen., 2012
Kovacs et al, 1998
Lee et al., 2016
Neumann et al., 200
Windle et al. 1997

Aktuelle RCT



○ Alkohol:

- N=11 (7 OT) 3 dagers avrusning: OT-gruppe 4 ganger mindre lorazepam. C. Pedersen et al., 2013
- OT forbedret enkel RMET, tilknytningsforstyrrelse - mindre craving. Mitchell et al., 2016

○ Cannabis:

- Mindre bruk av cannabis. Redusert stressindusert craving og DHEA, men ikke selvrapportert angst. McRae-Clark et al., 2013

○ Opiater:

- Kokain og opiatavhengige på metadonbehandling: Placebogruppe økt craving. Stauffer et al., 2016
- Metadonbehandling: Ingen reduksjon av craving. Forverring av sosioemosjonelle tester
Woolley et al., 2016

○ Kokain:

- Ingen effekt på angst. Signifikant, men liten reduksjon på ønske om bruk. Lee et al., 2014

○ Nikotin:

- Ingen effekt på spontan craving, OT reduserte craving etter bilder av sigaretter, etc. Miler et al., 2016

Formål med studien



Undersøke effekt av intranasal oksytocin i to faser:

- **Fase 1:** 3 dagers akutt alkoholavrusning
- **Fase 2:** 30 (- 60) dagers oppfølging



Day 1-3: Effects of intranasal oxytocin
24 IU x 2 daily

Days 3 - 30: Effects of self-administrated intranasal oxytocin
8 IU until thrice daily as needed

Days 30 – 60: Lasting effects of self-administrated intranasal oxytocin
No oxytocin

Dobbel blind, placebokontrollert RCT

- n=40 (oksytocin n=20, placebo n=20)
- Power 0,8: n=32 med $\alpha=0,05$



Flowchart studie



Type of activity	Phase 1 In-patient period			Phase 2	
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 30	Day 60
Day of study					
Medical History	X			X	
Record of concomitant medication					
Physical Examination	X				
Vital signs	X	X	X	X	
Clinical Insitute Withdrawal Assessment – revised (CIWA-Ar)					
Blood and urine samples	X		X	X	
Actigraph	X	X	X		
Staff-administered nasal spray	X	X	X		
Timeline follow-back (TLFB)		X		X	
Reading the mind in the eyes task (RMET)		X	X	X	
Dot probe task					
Alcohol Craving Questionnaire – short form – revised(ACQ-SF-R)					
Symptom check list - 10 (SCL-10)			X	X	
Patient Activation Measure - 13 (PAM-13)					
Self-administered use of nasal spray					
Days until relapse, Number of binge drinking episodes				X	
Self-reported intake of medication					
Phone interview					X

Avtaler og finansiering



- **Avtaler**

- Blå Kors Lade Behandlingscenter
- Klinikk for rus- og avhengighet

- **Finansiering**

- Stipend:
 - ✦ AFFU: 3-årig forskerrekrutteringsstipend (01.01.16-31.12.18)
- Driftsmidler:
 - ✦ DMF: 200 000 kr (2016)
 - ✦ Forskningsavdelingen: 250 000 kr (2016-2017)
 - ✦ FFU: 795 000 kr (2017-2018)

Formidling



- **ASAM annual conference**

American Society of Addiction Medicine

6. – 9. april 2017, New Orleans

- ✦ Late-breaking abstract award
- ✦ Poster: «RCT study design of intranasal oxytocin in alcohol withdrawal and dependence»

- **ECNP congress**

European College of Neuropsychopharmacology 2. – 5. september 2017, Paris

- ✦ Poster: «An ongoing RCT: Intranasal oxytocin in alcohol use disorder»

- **NFRAM årsmøtekonferanse**

Norsk forening for rus- og avhengighetsmedisin 24. - 26. oktober 2017, Trondheim

- ✦ Innlegg: «Oksytocin, bruk i behandling av rusproblematikk»

- **ISAM annual meeting**

International Society of Addiction Medicine 3. - 6. november 2018, Busan

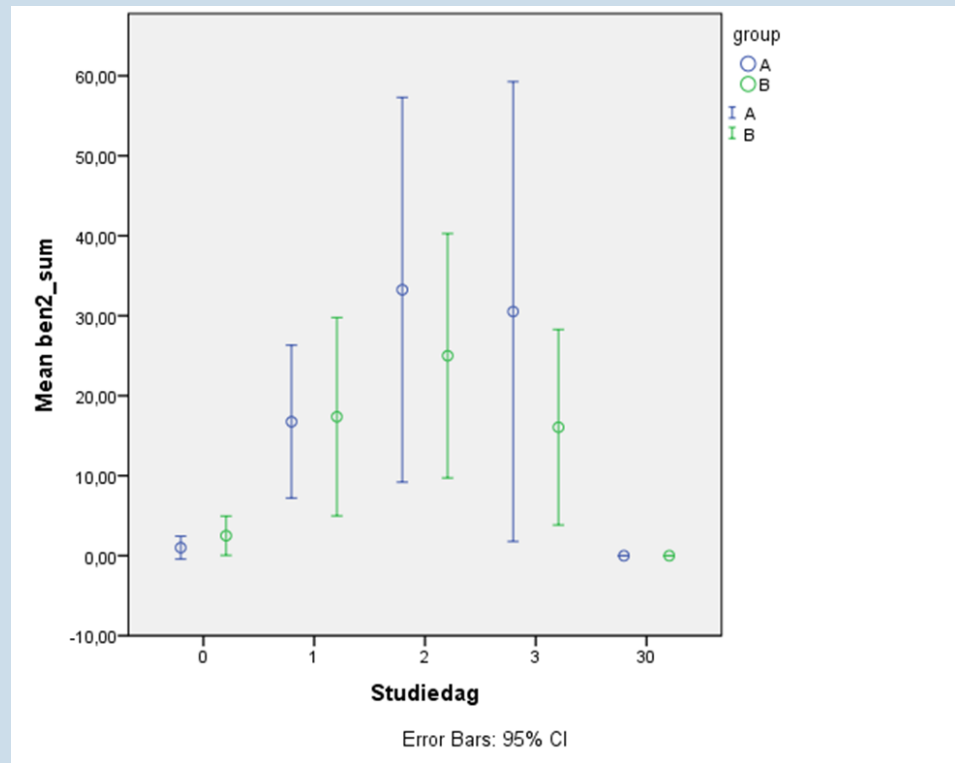
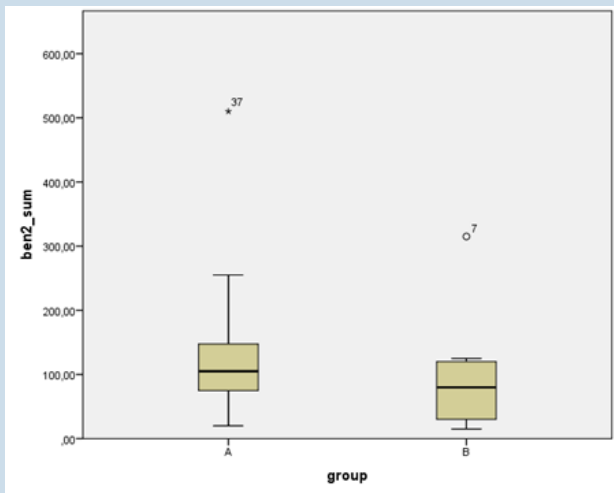
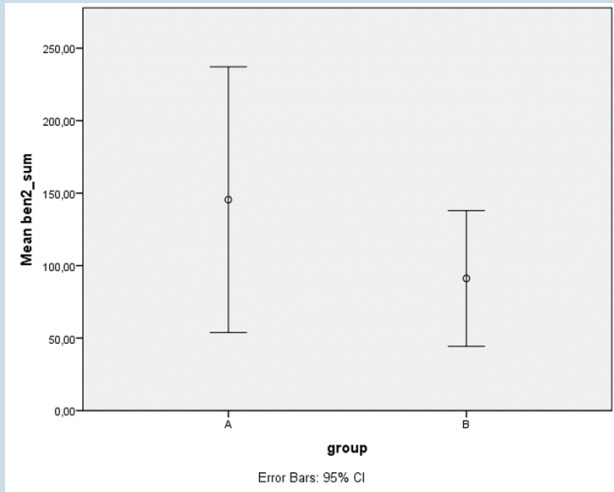
- ✦ Poster?

Status prosjekt

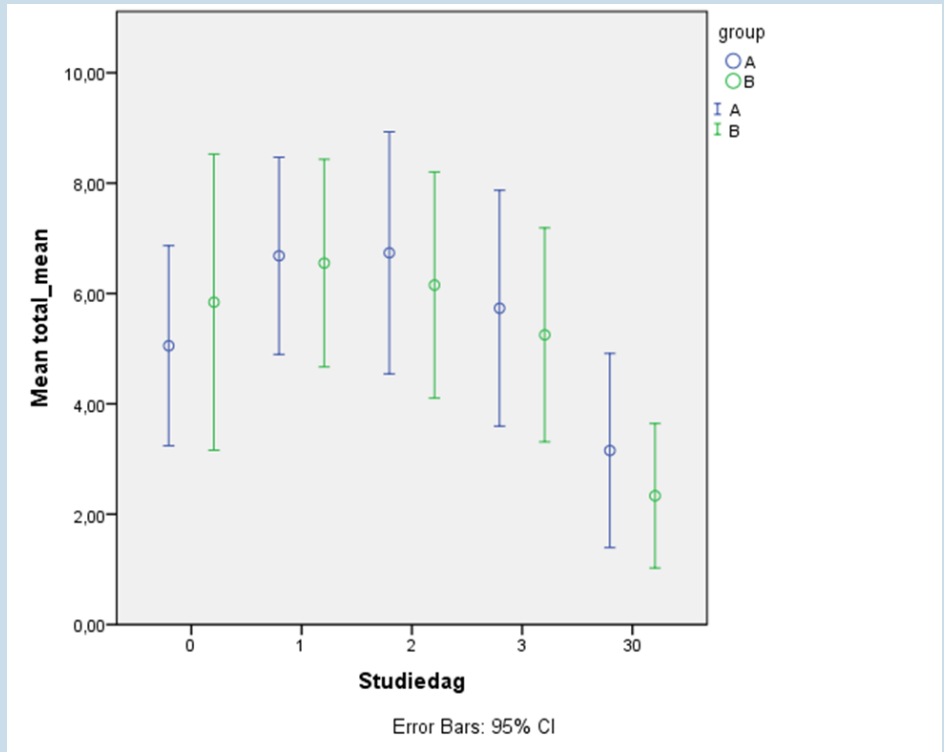
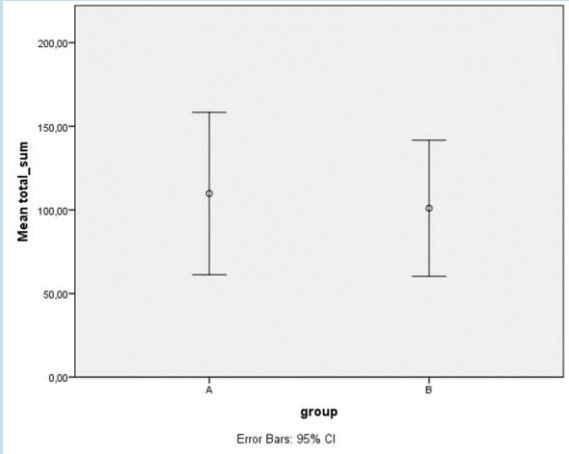


- Inklusjon: 01.10.2016 - 16.11.2017
- Totalt 40 studiedeltakere randomisert av 42 pasienter forespurt (95,2%)
 - 11 kvinner (27,5%), gjennomsnittlig alder: 50,0 år
- Totalt 39/40 studiedeltakere (97,5%) fullførte Fase 1 (3 dager)
- Foreløpige analyser Fase 1

Benzodiazepiner



CIWA-score



Oksytocinprosjektet - 1-års oppfølgingsstudie



- **Endepunkt:**

- Antall innleggelser siden studiedeltakelse
- Antall enheter alkohol drukket siste to uker (TLFB)
- PEth

- **Status:**

- Datainnsamling påbegynt november 2017 . Planlegges avsluttet desember 2018.

Patient activation measure – 13 (PAM-13)



- PAM-13 måler pasientens egen motivasjon, kunnskap og tilegnede egenskaper til å forstå og aktivt ta del i spørsmål om egen helse
- Formål:
 - Validere spørreskjema PAM-13 på pasienter med ruslidelser. N = 130
- Inklusjonskriterier:
 - Må ha mottatt en form for behandling ved LBS i løpet av de siste ukene.
- Status:
 - Datainnsamling fullført februar 2018.

Peth-studien



- Phosphatidylethanol (PEth), biomarkør i blod
- Formål
 - Multisenter kinetikkstudie - undersøke hvordan biomarkøren endres etter avsluttet alkoholinntak. N=200
- Inklusjonskriterier:
 - Må ha drukket alkohol i løpet av de fire siste ukene før innkomst
 - Pasienter med langtidsopphold ved LBS eller ved overføring til Klinikk for rus- og avhengighetsmedisin
- Status:
 - LBS og Klinikk for rus- og avhengighetsmedisin inkluderer pasienter
 - Borgestadklinikken skal starte inklusjon

Oksytocin og poliklinisk nedtrapping av benzodiazepiner



- Pilotstudie (N=30) dobbel-blindet RCT
- Formål:
 - Måle effekt av oksytocin på benzodiazepinabstinens
- Inklusjonskriterier:
 - Pasienter som får poliklinisk nedtrapping av benzodiazepiner ved LBS.
- Status:
 - Samarbeidsorganet: stipendiatlønn og driftsmidler
 - Inklusjonsstart planlagt til 1. januar 2019.

Takk for meg!

Kontakt:

Katrine.melby@blakors.no

Tlf 92886639