



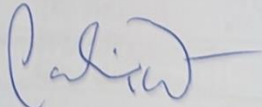
2025-02-12

GLP-1 effekt på alkoholkonsumtion

Elias Choha, ST-läkare
Nötkärnan Källeredes VC



1


CAROLINE WASS
VETEN SKAPLIG HANDELEDARE
GÖTEBORG 2025-02-14



2025-02-12

GLP-1 effekt på alkoholkonsumtion

Elias Choha, ST-läkare
Nötkärnan Kållereds VC



Rapport 2024:

FoU VGR: 282413

<https://www.researchweb.org/is/vgr/project/282413>

VT 2024

Utförd i kursen Forskningsmetodik, MFM340 V24, Göteborgs Universitet i samarbete med FoUUI-enheten.

Kursort: Göteborg Handledare:

Caroline Wass, Docent och ST-läkare i psykiatri, Affektiva sektionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

Klinisk handledare:

Frank Landen, specialistläkare allmänmedicin, Nötkärnan Kållereds VC

Sammanfattning

Bakgrund

Alkoholberoende, som drabbar ca 4% av Sveriges befolkning, leder till allvarliga hälsoproblem och utgör en stor samhällsekonomisk kostnad. Alkoholberoende är ett multi-faktoriellt sjukdomstillstånd och behandlingen behöver därför kunna angripa flera etiologiska behandlingsmål. Farmakologiska behandlingar för alkoholberoende finns tillgängliga, men dessa har sina begränsningar och är inte tillräckliga och således behövs fler behandlingsalternativ. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonister som används för behandling av diabetes typ-2, samt viktnedgång, har i djurförsök visat sig kunna minska alkoholkonsumtion vilket härletts primärt till en påverkan på belöningssystem.

Syfte

Denna scoping review syftar till att identifiera och kartlägga befintlig vetenskaplig litteratur som undersöker effekten av GLP-1 agonister på alkoholkonsumtion hos människor.

Metod

Denna studie kommer att utföras som en kartläggande litteraturöversikt (så kallad scoping review) utifrån ett vetenskapligt syfte enligt Arksey och O'Malleys metodologiska ramverk.

Konklusion

De studier som bedrivits hittills talar för att det finns GLP-1 analoger som bidrar till lägre alkoholkonsumtion men att fler kliniska studier behövs för att man ska kunna dra robusta slutsatser.

Innehållsförteckning

Introduktion.....	5
Syfte.....	10
Metod.....	10
Tänkbar nytta av projektet.....	12
Etiska övervägande.....	12
Resultat.....	12
Diskussion.....	16
Konklusion.....	19
Referenslista.....	20

Introduktion

Alkohol utgör den vanligaste beroendeframkallande substansen i Sverige [1] och är en av de främsta riskfaktorerna för tidig död och sjukdom [2]. År 2022 orsakade alkohol 2100 dödsfall, motsvarande 25 dödsfall per 100 000 invånare. Runt 4% av Sveriges vuxna befolkning lider av alkoholberoende, en siffra som varit oförändrad sedan 2012. Beroendet är vanligare bland män (4,4%) än bland kvinnor (3,1%). Åldersgruppen 17-29 år sticker ut med en betydligt högre andel. Enligt Global Burden of Disease (GBD) orsakade alkohol nästan 5% av den totala sjukdomsburden i Sverige år 2019 [3]. Utöver den individuella skadan belastar alkoholberoendet samhället ekonomiskt och socialt på grund av de resurser som krävs för att hantera dess effekter [4]. Enligt klassifikationssystemet “Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders” (DSM-5) definieras alkoholberoende utifrån fem kriterier [5]:

1. Svårigheter att kontrollera konsumtionen
2. Förekomst av abstinenssymtom
3. Toleransökning
4. Tilltagande ointresse av annat än substansen
5. Fortsatt konsumtion trots skador

Idag finns tre godkända läkemedel i USA och Sverige som används vid alkoholberoende; Disulfiram (Antabus), Naloxone samt Akramposat. I Europa är också Nalmefen godkänt [6].

Genom att Disulfiram stör nedbrytningen av etanol i kroppen, stiger blodkoncentrationen av alkoholens nedbrytningsprodukt, acetylaldehyd, vilket resulterar i obehagliga symtom, såsom snabba hjärtslag, bröstsmärta, illamående, yrsel, flushing och törst [6]. Syftet är att skapa ett aversionsbeteende hos individen och således undvika alkoholkonsumtion för att bryta drickandet [6].

Naltrexon, en opioidantagonist, kan tillsammans med psykosocial intervention minska på berusningskänslan och följdaktligen alkoholsuget. Mekanismen hos Akamprosat är ännu inte helt klarlagd men teorin är att det bland annat blockerar N-metyl-D-aspartat (NMDA) receptorerna och således minskar på alkoholsuget och återfall [6]. Nalmefene är en annan opioidantagonist som på liknande sätt som Naltrexone minskar abstinens och berusningsdrickande [6]. Dessa medel kan bidra till minskning av alkoholkonsumtionen (Naltrexone, Nalmefen, Akamprosat) eller bryta

drickandet helt (Antabus). Kontraindikationer vid lever eller njursvikt är annan aspekt som hindrar insättning av dessa läkemedel. Behandlingssvaret vid farmaka är individuellt, vilket indikerar en heterogen etiologi. Detta talar för att patofysiologin bakom utvecklingen av beroendet är komplext och heterogent. Således är det osannolikt att ett enda läkemedel kommer vara tillräckligt tillfredställande effektivt hos alla med alkoholberoende. Således finns skäl att utforska nya potentiella läkemedel med andra farmakokinetiska egenskaper för större möjlighet att individualisera behandling och förbättra patientutfall [6].

Glucagon-like peptide-1

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) är en peptid med betydande roll i både glukosmetabolism och hjärna. Den utsöndras av specifika celler i tarm och bukspottkörtel, och i mindre utsträckning av neuron i hjärnan. GLP-1-koncentrationen regleras av blodsockernivåer, med ökad frisättning vid intag av kolhydrater, fetter och proteiner. GLP-1 främjar frisättningen av insulin, hämmar glukagonfrisättning och försenar magtömningen resulterande i sänkning av blodsockerhalten [22].

GLP-1 agonister godkändes för diabetes typ 2 2006 och fått stor uppmärksamhet tack vare dess mycket goda effekter vid diabetes typ 2, men i synnerhet för effekt vid viktnedgång, genom att öka mättnadskänslan och minska aptiten [7]. GLP-1 agonister har olika farmakokinetiska egenskaper, se Tabell 1. Halveringstiden skiljer sig allt från några timmar upp till flera dagar, tex har Semaglutid längst halveringstid, medan Exenatid har kortast halveringstid. De utsöndras likt de övriga agonisterna renalt och administreras subkutant, se Tabell 1.

Tabell 1: Översikt av de olika GLP-agonisterna och deras farmakokinetiska egenskaper.

GLP-1 Agonist	Klinisk dosering	Halveringstid
Exanatid (Byetta®, Bydureon®)	SK*, dagligen	3 timmar
Lixisenatid (Adlyxin®)	SK, dagligen	3 timmar
Semaglutid (Wegovy®, Ozempic®) (Rybelsis®)	SK, veckovis	7 dagar
Liraglutid (Saxenda, Victoza®)	SK, dagligen	12.5 timmar
Dulaglutid (Trulicity®)	SK, veckovis	4.5 dagar
Tirzepatide (Mounjaro®)	SK, dagligen	5 dagar

*SK= Subkutan injektion. Modifierad efter Ushakumari et al 2024 [8]

Preproglucagon-neuron (PPG) som producerar GLP-1 återfinns i Tractus Nucleus Solitarius i hjärnstammen. Axon från PPG-neuron projicerar till ett flertal regioner i centrala nervsystemet och autonoma nervsystemet som uttrycker GLP-1-receptorer såsom hypotalamus, nucleus accumbens (NAc), ventrala tegmentala arean (VTA) och hippocampus, vilka utgör delar av det mesolimbiska belöningssystemet [9]. Därutöver når PPG-neuron även ut till olika delar av hjärnstammen där autonoma neuron, bla katekolamin-och serotoninneuron är belägna, samt till strukturer som är inblandade i regleringen av stressresponsen och hypotalamus-hypofys-binjureaxeln. Tidigare studier, inriktade på att undersöka GLP-1-agonisters neuroprotektiva effekt vid Alzheimers sjukdom, har fastställt passage över blod-hjärnbarriären [10].

Mesolimbiska belöningssystemet och alkohol

Alkohol stimulerar frisättningen av dopamin (DA) i NAc, en central del av hjärnans belöningssystem vilket förstärker alkoholens belönande effekter som kan leda till ökad alkoholkonsumtion och risk för beroendutveckling, som sammanfattat i reviewartikeln av Di Chiara et al, 1997 [11]. DA är en multimodal neurotransmittor med stor betydelse för belöning, inlärning och beteendeförstärkning. PPG neuron från VTA projicerar till NAc i det mesolimbiska systemet, och frisättning av DA i NAc kopplas till belöningsupplevelser [11].

Effekten av alkohol på DA-systemet är dosberoende; redan låga doser alkohol kan aktivera DA-systemet, men effekten blir starkare med ökande dos [11][17]. Endogena opioida peptider, som endorfiner, modulerar DA-systemets funktion [11][18]. Hämning av opioida peptider har visat sig minska alkoholens effekt på frisättningen av Da i NAc. Opioida peptidantagonister, som Naltrexon och Nalmefen, verkar via DA-frisättande neuron i NAc och kan dämpa alkoholens belönande effekter [11].

Effekter av GLP-1 agonister på alkoholkonsumtion: Prekliniska studier

Flera prekliniska studier har visat att GLP-1 agonister kan modulera preferens och intag av alkohol hos försöksdjur. En studie på råttor och möss av båda könen fann att Semaglutid signifikant minskade alkoholintag i modeller av både berusningsdrickande och alkoholberoende. Intressant nog observerades i samma studie en liknande effekt på intag av sockerhaltiga drycker, men inte vatten [12]. En annan studie på möss, där djuren fick välja mellan vatten och alkohol, visade att Liraglutid effektivt reducerade både preferens för, och intag av, alkohol [13]. En randomiserad, placebo-kontrollerad studie på primater (n=24) undersökte effekten av två långverkande GLP-1 agonister (Exenatid och Liraglutid) på alkoholkonsumtion [14]. Resultaten visade en signifikant reduktion av alkoholkonsumtion i Exenatid under den första veckan jämfört med placebogruppen. Effekten var dock inte bestående under den andra veckan. Aporna i Liraglutid-gruppen drack signifikant mindre alkohol under både den första och den andra veckan, samt efter en period utan behandling [14].

En studie av Vallöf et al. [15] påvisade att upprepad administrering av Liraglutid hos gnagare ledde till en betydande minskning av alkoholkonsumtion. Effekten observerades både hos råttor som utvecklade en långvarig alkoholpreferens och hos naiva råttor som fick tillgång till alkohol frivilligt. Dessutom visade studien att Liraglutid motverkade återfall i alkoholkonsumtion vid re-exponering. Därutöver gav Liraglutid en minskning av DA-frisättningen i NAc vid alkoholadministration [15]. Ytterligare stöd för Liraglutids effekt på alkoholkonsumtion kommer från en studie där GLP-1 mikroinjicerades i VTA på möss, vilket resulterade i en kraftig minskning av alkoholkonsumtionen. För att bekräfta rollen av endogent GLP-1 i alkoholbeteende, injicerades möss med GLP-1 antagonister, vilket blockerade upptaget av GLP-1 och ledde till en ökad alkoholkonsumtion [16].

Sammantaget är effekten av GLP-1 agonister på alkoholens effekter beroende av DA-frisättning i mesolimbiska belöningssystemet. Flera prekliniska studier, främst med gnagare, har entydigt visat en betydande minskning av alkoholkonsumtion vid administrering av olika GLP-1 agonister. Intressant nog fann en studie på apor liknande resultat som de övriga gnagarstudierna. Det vetenskapliga stödet för GLP-1 agonisters roll vid alkoholkonsumtion hos människa är mindre klarlagt.

Syfte

Syftet med denna studie är att identifiera och kartlägga befintlig vetenskaplig litteratur som undersöker effekten av GLP-1 agonister på alkoholkonsumtion hos människor.

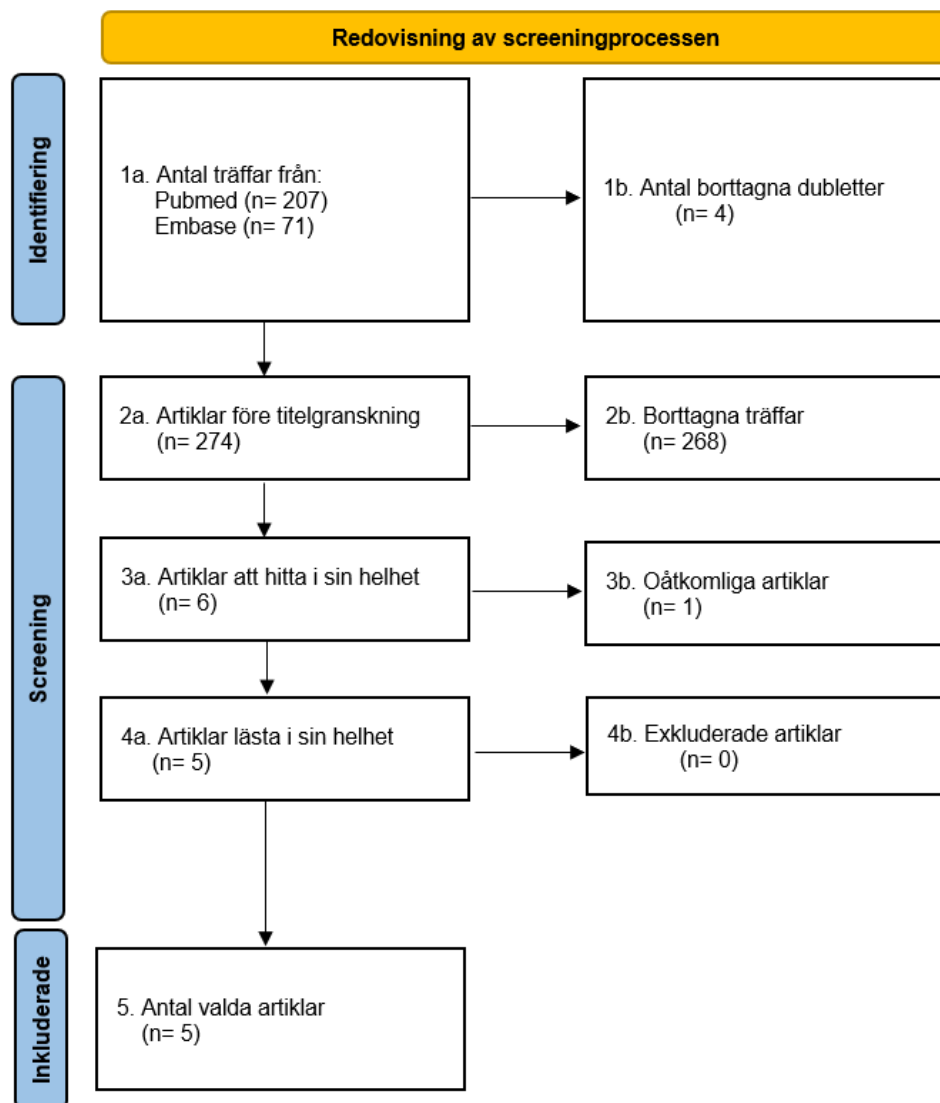
Metod

Studiedesign: Studien genomfördes som en scoping review, också kallat kartläggande litteraturöversikt, enligt Arksey och O'Malley [20]. En sådan studie är en form av kunskapssammanställning som syftar till att kartlägga befintlig forskning inom ett specifikt ämnesområde samt identifiera eventuella kunskapsluckor. Kvalitetsgranskning och evidensgradering av ingående studier ingår inte i en scoping review.

Urval: Inklusionskriterier: Vuxna människor (≥ 18 år). Behandling med GLP-1 agonister samt pågående signifikant alkoholkonsumtion eller har diagnos alkoholberoende. Inga begränsningar på typ av litteraturstudie, språk eller utgivningsår. Således inkluderades registerstudie, randomiserade kliniska prövningar, experimentella studie samt observationsstudier.

Datansamling och analys: För identifiering av relevanta artiklar för denna scoping review har både Pubmed och Embase använts. I sökningarna i Pubmed kombinerades två olika sökblock med termer som inkluderade synonymer: "Use of GLP-1 receptor agonists AND alcohol". Den slutgiltiga sökningen utfördes 20 april 2024 och sökträffarna analyserades systematiskt utifrån på förhand uppställda inklusionskriterierna. Sökningen har uppdateras igen 30 December 2024 för eventuella nya studier.

Söksträngar: ("glucagon like peptide 1 receptor agonists"[Pharmacological Action] OR "glucagon like peptide 1 receptor agonists"[MeSH Terms] OR ("glucagon like"[All Fields] AND "peptide 1"[All Fields] AND "receptor"[All Fields] AND "agonists"[All Fields]) OR "glucagon like peptide 1 receptor agonists"[All Fields] OR "glp 1 receptor agonists"[All Fields]) AND ("alcohol s"[All Fields] OR "alcoholate"[All Fields] OR "alcoholates"[All Fields] OR "alcohols"[MeSH Terms] OR "alcohols"[All Fields] OR "ethanol"[MeSH Terms] OR "ethanol"[All Fields] OR "alcohol"[All Fields])



Figur 1. Översikt över insamling av artiklar enligt prismamodellen [21]

Tänkbar nytta av projektet

Målet är att studera om det finns vetenskapligt stöd för att GLP-1 agonister har en effekt på alkoholkonsumtion hos människa. Skulle större randomiserade, placebo-kontrollerade studier kunna fastställa att GLP-1 agonister medför en betydande minskning av alkoholkonsumtion, och läkemedlen godkänns för behandling av alkoholberoende, ökar behandlingsutbudet vid alkoholberoende. Detta skulle i förlängningen bidra till behandling av en större grupp alkoholberoende patienter inom primärvården.

Etiska överväganden

Etisk prövning var ej nödvändig för denna studie, som enbart baseras på litteratur från redan genomförda studier. Samtliga av de inkluderade studierna deklarerade att de hade etiskt godkännande före studiernas genomförande.

Resultat

Som tabell 2 sammanfattar hittades två RCT:er, två kohort studier, en observationsstudie och en prospektiv studie. GLP-1 agonister som använts i studierna är Semaglutid, Tirzapatid, Dulaglutid, Exenatid med halveringstid som sträcker sig allt mellan tre till sju dagar.

Tabell 2: sammanfattning av resultat

Författare, år, land	Studiedesign & genomförandeår	Population & Behandling (GLP-1)	Utfallsmått	Resultat
Wium-Andersen et al. 2022 Danmark [23]	Registerbaserad kohort studie 2009-2017	N= 87 676 GLP-1 (n=38454) jämfört med DPP4-hämmare (n= 49 222)	Alkoholrelaterade händelser under median 4,1 år: A) Sjukhuskontakt med huvuddiagnos "Alkoholmissbruk" B) Behandling mot alkoholberoende C) Köp av benzodiazepin mot abstinens	Totalt 2,3% alkoholrelaterade händelser. 3 månader efter behandling: 54% lägre risk för alkoholrelaterade händelser med GLP-1 agonist jämfört med DPP4-hämmare. 1 år efter behandling: 38% lägre risk med GLP-1 agonist än DPP4-hämmare.
Klaussen et al, 2022 Danmark [24]	Dubbel-blindad, randomiserad placebokontrollerad studie -26 veckors behandling 2017-2019	N:127 patienter Exenatid +KBT: n=62 Placebo + KBT: n=65	Antalet berusningsdrickande dagar.	Signifikant reduktion i bägge grupper men ingen skillnad mellan grupperna. Subgrupp: BMI>30 påvisade signifikant reduktion i antal drickdagar i Exenatidgruppen jämfört med placebogruppen.
Probst et al. 2023, Schweiz [25]	Dubbel-blindad randomiserad placebokontrollerad studie -12 veckors behandling 2017-2022	N=151 Dulaglutid: n=76 Placebo: n=75 Dulaglutidgruppen: 95% BMI över 30. Placebo: 87% BMI över 30.	Utfallsmått: Glas alkohol/vecka	Dulaglutidgruppen: I snitt 1,4 glas/vecka mindre efter 12 veckor Placebogruppen: I snitt 0,1 glas/veckan mindre efter 12 veckor 36% reduktion i alkoholkonsumtion i Dulaglutide jämfört med placebogruppen.
Quddos et al, 2023 USA [26]	Observationsstudie 2009-2023 2) Prospektiv studie	1) 1580 inlägg på Reddit 2) 153 deltagare. BMI>30kg/m2	1) Inlägg relaterade till alkohol och GLP-1 2)Semaglutid/Tirzapatidvs kontrollgrupp Utfallsmått: AUDIT, berusningsdagar, drinkar/episod	1) 71% av inläggen pekade på minskad alkoholkonsumtion 2) Signifikant minskad alkoholkonsumtion hos gruppen med Semaglutid/Tirzapatid jämfört med kontrollgrupp
Markku et al, 2024 Sverige [31]	Registerbaserad Kohort studie 2006-2024	N=227 886 med alkoholmissbruk Varav 6276 med GLP-1 analoger	Inläggningar pga alkoholmissbruk	Semaglutid: Hazardkvot 0,64 Liraglutid: 0,72

GLP-1: Glucagon like peptide-1 N: antalet total population KBT: Kognitiv beteende terapi
DPP4: Dipeptidylpeptidas 4 n: antalet i gruppen AUDIT: Alcohol Use Disorder Identification Test

Kohortstudien av Wium-Anders et al. [22] baserades på det Danska Nationella patientregistret. Studien inkluderade patienter nyligen insatta på GLP-1 analoger eller DPP-4 hämmare och

exkluderade individer med tidigare exponering eller de som emigrerat eller avlidit. Data justerades för en rad kovariater, inklusive sociodemografiska faktorer och komorbida sjukdomar. Genom att använda en självkontrollerad design jämfördes incidensen av alkoholrelaterade händelser för respektive individ före, under och efter behandlingsstart. Motsvarande incidensrate ratio (IRR) var 0,74, vilket indikerar en 26% lägre risk för alkoholrelaterade händelser under de första tre månaderna jämfört med perioden före behandlingsstart hos gruppen med GLP-1 analog. För DPP-4-hämmare observerades en liknande trend, men med en mindre uttalad effekt.

Klaussen et al. [24] utvärderade effekten av Exenatid 2 mg, administrerad subkutant en gång per vecka, på alkoholkonsumtion hos individer med tungt alkoholberoende. Trots att deltagarna uppvisade en betydande initial alkoholkonsumtion (medelvärde: 17 tunga drickdagar under föregående månad) observerades ingen signifikant skillnad i alkoholkonsumtion mellan exenatid- och placebogruppen efter 26 veckor. Vid en sex månaders uppföljning kvarstod den avsaknaden av en övergripande behandlingseffekt avseende tunga drickdagar. Däremot noterades en signifikant ökning av AUDIT-poäng i exenatidgruppen. Subgruppsanalyser indikerade att individer med ett BMI över 30 kg/m² uppvisade en signifikant reduktion i både tunga drickdagar (24%, CI 95%, p<0,05) och total alkoholkonsumtion efter exenatidbehandling vid jämförelse med placebogruppen. I kontrast till placebo ledde däremot exenatidbehandlingen till en signifikant ökning med 27% av tunga drickdagar hos individer med ett BMI under 25 kg/m² men oförändrat totalintag av alkohol.

En analys av DUDIT-poängen visade en övergripande minskning i båda grupperna, men exenatid gruppen uppvisade signifikant högre poäng. Av de 127 deltagarna fullföljde 58 hela 26-veckorsstudien, medan 25 avslutade i förtid men deltog i den sista planerade undersökningen. Totalt 55 deltagare fortsatte till 6-månaders uppföljningen. Ytterligare 25 friska individer, matchade på kön, ålder och utbildningsnivå, rekryterades för funktionell magnetresonanstomografi (fMRI). I en sekundäranalys av Probst et al. [25] studie, designad primärt för att utvärdera dulaglutidens effekt på rökning, undersöktes även läkemedlets påverkan på alkoholkonsumtion. En post hoc-analys utfördes på en subgrupp definierad som stordrickare (kvinnor: >7 glas alkohol/vecka, män: >14 glas alkohol/vecka). Ingen signifikant skillnad i alkoholkonsumtion mellan dulaglutid- och placebogruppen observerades (<10 i varje grupp). Intressant nog visade en annan subgruppsanalys att deltagare med ett initialt alkoholintag hade en högre sannolikhet att

uppnå rökstopp efter 12 veckor jämfört med de som inte drack alkohol (114/159 72% vs. 51/96 53%).

I en prospektiv internetbaserad kohortstudie av Quddos et al. [26] rekryterades övervägande kaukasiska kvinnor i medelåldern ($M \pm SD$: 40 år, BMI: 35) för att utvärdera effekten av GLP-1-agonister (semaglutid och tirzapatide) på alkoholkonsumtion. Data samlades in via självskattningsformulär, inklusive Timeline Follow Back (TLFB) och Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). Deltagarna randomiserades till tre grupper: semaglutid, tirzapatide eller kontroll. Innan behandlingsstart observerades ingen skillnad i alkoholvanor mellan grupperna. Efter 26 veckors behandling visade både semaglutid- och tirzapatidegrupperna en signifikant minskning i alkoholkonsumtion jämfört med kontrollgruppen. Detta manifesterades i en betydande reduktion av både konsumerad alkoholmängd per tillfälle och totala AUDIT-poäng (semaglutid: 11 till 5 poäng, tirzapatide: 10 till 3 poäng, kontroll: 10 poäng). Multivariata analyser med negativa betakoefficienter bekräftade en stark association mellan GLP-1-agonistbehandling och minskad alkoholkonsumtion ($p < 0,001$).

I en komplementär observationsstudie analyserade Quddos et al. [26] online forum (Reddit) för att utforska självrapporterade effekter av GLP-1-agonister på alkoholkonsumtion. Studien inkluderade inlägg där både GLP-1 och alkohol omnämndes. Resultaten indikerade en stark negativ korrelation mellan GLP-1 analog användning och alkoholkonsumtion. En majoritet av användarna rapporterade en minskning eller upphörande av alkoholintag efter initiering av GLP-1-behandling. Tematiska analyser av inläggen identifierade två återkommande teman:

1. **Minskat sug:** Många användare beskrev en minskning av alkoholsuget samt ökad förmåga att kontrollera sitt alkoholintag efter att ha påbörjat GLP-1 behandling.
2. **Reducerad konsumtion:** En betydande andel användare rapporterade en drastisk minskning eller fullständigt upphörande av alkoholkonsumtion.

Markku et al [30] använde data från svenska register för att studera individer med diagnostiserat alkoholberoende som stod på Semaglutid eller Liraglutid. Både semaglutid och liraglutid visade sig vara särskilt effektiva på att minska risken för att behöva läggas in på sjukhus på grund av alkoholrelaterade problem. Vid jämförelse med traditionella läkemedel (naltrexone, disulfaram och akamprosot) mot alkoholberoende visade det sig att GLP-1-agonisterna var mer effektiva i att

minska risken för alkoholrelaterade sjukhusinläggningar.

Diskussion

I denna litteraturöversikt, som syftade till att utvärdera GLP-1-analogers påverkan på alkoholkonsumtion hos människor, identifierades fem studier varav 2 RCT, två registerbaserade kohortstudier och en studie med både en prospektiv och en observationsdel. Resultaten var inte helt entydiga, men sammantaget indikerade alla fem studier att GLP-1 agonister är associerade med minskad alkoholkonsumtion, åtminstone bland patienter med obesitas. Fördelen med RCT jämfört med de övriga studierna är att den bidrar till att säkrare kunna dra slutsatser om kausalitet medan de övriga studierna belyser associationer. I Klaussens et al Exanetid studie [24] var det 69/127 studieavhopp vilket dessutom kan ha påverkat resultatets tillförlitlighet. En styrka däremot är durationen på 26 veckor vilket är mer än 12 veckor som är median studielängden för RCT som studerar alkohol och medel mot alkoholkonsumtion [30]. Fördelen är att man testar resultatets hållbarhet över tid.

RCT gjord av Klaussen et al [24] kunde inte påvisa någon skillnad i antalet tunga drickdagar mellan Exenatid och placebo efter 26 veckor i hela studiegruppen, däremot fanns en statistiskt signifikant skillnad avseende alkoholkonsumtion i subgruppen med $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ($n=30$) mellan Exenatid och placebo. Intressant nog var det ingen påvisad markant skillnad om $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$. En teori är att fetma och beroende hänger ihop genom att de påverkar samma nervbanor i hjärnan. Till skillnad från Klaussens et al [24] kunde Probst et al [25] påvisa en signifikant skillnad mellan dulaglutid och placebogrupperna avseende alkoholintag vid 12 veckors uppföljning. I Probst et al studien [25] noteras baslinjekaraktäristika att 95% av deltagarna i Dulaglutidgruppen hade BMI över 30 kg/m^2 , jämfört med 85% av deltagarna i placebogrupperna med BMI över 30 kg/m^2 .

Skillnaden i baslinje BMI mellan dulaglutid och placebogrupperna försvårar tolkningen av utfallet, dock indikerar resultaten från både Klaussens et al [24] samt Probst et al [25] att personer med högre BMI kan ha större nytta av GLP-1 när det gäller att minska sitt alkoholintag. I den prospektiva studien av Quddos et al. [22], där alla deltagare var klassificerade som obesa ($BMI > 30$), observerades en signifikant minskning av alkoholkonsumtion i gruppen som behandlades med Semaglutid eller Tirzapatid. I Wium et al [23] studien hade 40% av deltagare i GLP-1 gruppen respektive 20% i DPP4-hämmare $BMI > 30$. I Markuu et al [31] saknas data på deltagares BMI men

entydig signifikans för sänkt alkoholkonsumtion kunde ses i Markku et al [31]. Gemensamt för samtliga studier, bortsett från Markku et al (31) och Wium et al [31] uppvisas således en association mellan BMI>30 och effekt av GLP-1 analog på alkoholkonsumtionen.

GLP-1-analoger är kända för att orsaka gastrointestinala biverkningar, inklusive illamående och förstoppning [32]. Dessa biverkningar är en direkt följd av läkemedlets farmakologiska effekt på mag-tarmkanalen. Illamåendet i sig kan därför tänkas minska lusten till alkoholintag. Att GLP-analoger fördröjer magtömningen [32] kan därför skapa en känsla av mättnad vilket kan leda till minskat alkoholintag. Emellertid är det viktigt att notera att dessa biverkningar vanligtvis är övergående och försvinner inom några veckor efter behandlingsstart [24]. Då denna studie omfattade en längre tidsperiod, är det kanske mindre sannolikt att de initiala gastrointestinala besvären har haft någon betydande inverkan på deltagarnas alkoholkonsumtion under studiens gång.

Enligt Wiiums et al [22] uppvisade deltagare som behandlades med GLP-1-analoger en betydande minskning av alkoholrelaterade händelser efter tre månader, jämfört med kontrollgruppen som använde DPP-4-hämmare. Dessa resultat bekräftades av deltagarnas självrapporterade data. Den lägsta alkoholkonsumtionen noterades vid 3 månader. Markku et al [31] är en annan kohort studie som också stödjer Wiiums et al [22] i den att GLP-1 analoger är associerade med signifikant färre inläggningar pga alkoholberoende.

Det är viktigt att understryka att inga säkra slutsatser om orsakssamband kan dras utifrån denna studiedesign men att enbart en association hittats. Användningen av alkoholrelaterade händelser som proxy för alkoholkonsumtion bör dock tolkas med försiktighet. Detta eftersom proxy-utfallsmått ger en indirekt bild av behandlingseffekten. Det kan finnas andra faktorer som påverkar dessa utfallsmått vilket gör det svårare att isolera den specifika effekten av läkemedlet. Dessutom kan proxy-utfallsmått vara mindre känsliga för att upptäcka små förändringar i det som avses att studeras (påverkan av GLP-1 analoger på just alkoholkonsumtion) jämfört med en mer objektiv och kvantativ bedömning av alkoholintag [29]. Således hade det varit en mer valid återspeglning på alkoholintaget vid mätning av biomarkör så som fosfatidylethanol (PEth) som är en direkt produkt av alkohol i blodet [29].

Klaussen et al [24] analyserade även fMRI signal i belöningssystemet (ventrala striatum, dorsala

striatum och putamen) hos 25 individer varav 5 med BMI>30 och 7 med BMI <25. Deltagarna presenterades med en bild som associerades till alkohol för att framkalla signalaktivering så kallat "cue reactivity". Det visade att individer som behandlades med Exenatid uppvisade en signifikant lägre aktivering i de ovannämnda hjärnområden efter 26 veckor jämfört med placebo-gruppen. Dessa fynd tyder på att Exenatid kan modulera hjärnans respons på alkoholrelaterade stimuli trots att resultaten i hela studien inte kunde påvisa signifikant minskning av alkoholintag. Med hänsyn till få deltagare med BMI>30 kunde vidare statistiska analyser avseende korrelationen mellan fMRI fynden och BMI>30 inte utföras. En spekulativ anledning till diskrepans mellan lägre signalaktivering hos GLP-1 analog användarna och oförändrat alkoholintag är otillräcklig dos av Exenatid för att uppnå klinisk signifikant effekt. Intressant är att prekliniska fynd har visat ett Exenatid injicerad direkt i belöningscentrat hos gnagare gav signifikant minskad alkoholkonsumtion [16], vilket möjligen indikerar att en högre dos (därmed högre dos som når belöningsystemet) potentiellt skulle minska alkoholintag även hos människa. En annan spekulation är ännu längre behandlingstid kan behövas eller att effekten kan komma snabbt men är kortvarig. Mer forskning behövs för att förstå de underliggande mekanismerna för GLP-1 analogers effekter på alkoholkonsumtion. I en annan RCT avsåg Eldor et al [2016,28] att studera Exenatids effekt på hjärnaktiviteten genom att mäta fMRI signal i amygdala, hippocampus och frontal kortex som är relevanta för känslor, minnet och beslutsfattande.

Det påvisades att hjärnaktiviteten i dessa hjärnområden ökade mer hos överviktiga individer än hos smala personer när de exponerades för bilder på mat. Exenatidininfusion dämpade denna hjärnaktivitet signifikant i ovanstående hjärnområden hos överviktiga utan att ha någon signifikant påverkan i motsvarande hjärnområden hos smala personer. Med hänsyn till fMRI fynd i Klaussens et al [24] samt Eldor et al [2016,28] studierna antyds att GLP-1 analoger kan påverka intaget av alkohol/mat genom att påverka specifika hjärnregioner hos individer med BMI över 30 jämfört med under 25.

Konklusion

Sammanfattningsvis har forskning på djur visat att GLP-1-analoger kan vara en effektiv behandling för att minska alkoholkonsumtion. Prekliniska studier på gnagare och apor har konsekvent visat en betydande reduktion av alkoholintag. Trots att underlaget för kliniska studier är få och

vetenskapligt svaga verkar GLP-1 analoger ändå ha en lovande effekt på alkoholkonsumtionen även hos människor. I synnerhet hos överviktiga individer. Kliniska studier är således fortfarande i en tidig fas och antalet är mycket få varför det är för tidigt att dra robusta slutsatser om effekten av GLP-1-analoger på alkoholkonsumtion hos människor. Trots den bristande kliniska data talar de lovande resultaten från djurförsök för att GLP-1-analoger kan ha potential att bli en värdefull behandling för personer med alkoholproblem. Fler kliniska studier krävs för att bekräfta dessa resultat och utvärdera effekten och säkerheten av GLP-1-analoger hos människor med alkoholberoende.

Referenslista

1. Beroendecentrum. Alkohol- Riskbruk, skadligt bruk och beroende. 2023; Available from: <https://www.beroendecentrum.se/fakta/alkohol/>.
2. Socialstyrelsen. Kunskapsunderlag –insatser vid riskbruk av alkohol. 2023; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2023-9-8687-kunskapsunderlag.pdf>
3. Folkhälsomyndigheten. Alkohol ökar risken för sjukdomar och skador. 2024; Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/andts/andts-anvandning-och-ohalsa/skadeverkningar/alkoholens-skadeverkningar/alkohol-okar-risken-for-sjukdomar-och-skador/>.
4. Folkhälsomyndigheten. Alkoholens skadeverkningar. 2024; Available from: (<https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/andts/andts-anvandning-och-ohalsa/skadeverkningar/alkoholens-skadeverkningar/>).
5. Publishing, A.P.A., Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition. 2022: American Psychiatric Association.
6. Burnette, E.M., et al., Novel Agents for the Pharmacological Treatment of Alcohol Use Disorder. *Drugs*, 2022. 82(3): p. 251-274.
7. Guo, X., et al., The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*, 2022. 54(7):p. 458-471.
8. Ushakumari et al. ASA Consensus-based Guidance on Preoperative Management of Patients on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Anesthesiology*. 2024 Feb 1;140(2):346-348.
9. Jerlhag, E., The therapeutic potential of glucagon-like peptide-1 for persons with addictions based on findings from preclinical and clinical studies. *Front Pharmacol*, 2023. 14: p.1063-033.
10. Hunter et al. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the Blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci*, 2012. 13: p. 33.
11. Di Chiara, G., Alcohol and dopamine. *Alcohol Health Res World*, 1997. 21(2): p. 108-14.
12. Chuong, V., et al., The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide reduces alcohol drinking and modulates central GABA neurotransmission. *JCI Insight*, 2023.
13. Liu, W., et al. Liraglutide Reduces Alcohol Consumption, Anxiety, Memory Impairment, and Synapse Loss in Alcohol Dependent Mice. *Neurochem Res*, 2024 49(4):

p. 1061-1075.

- 14 Thomsen, M., et al., Effects of glucagon-like peptide 1 analogs on alcohol intake in alcohol-preferring vervet monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019. 236(2): p. 603- 611.
- 15 Vallöf, D., et al., The glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide attenuates the reinforcing properties of alcohol in rodents. *Addict Biol*, 2016 21(2): p. 422-37.
- 16 Shirazi et al. Gut peptide GLP-1 and its analogue, Exendin-4, decrease alcohol intake and reward *PLoS One*, 2013. 8(4): p. e61965.
- 17 Volkow ND et al. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol*. 2007 Nov;64(11):1575-9.
- 18 Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 Jan;129(2):99-111.
- 19 Baik JH. Stress a-nd the dopaminergic reward system. *Exp Mol Med*. 2020Dec;52(12):1879-1890.
- 20 Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology: Theory and Practice* 2005;8(1):1932.
- 21 Page MJ et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* s2021;372:n71.
- 22 Jerlhag E. The therapeutic potential of glucagon-like peptide-1 for persons with addictions based on Findings from preclinical and clinical studies. *Front Pharmacol*. 2023 March 30;14:1063033.
- 23 Wium-Andersen Use of GLP-1 receptor agonists and subsequent risk of alcohol-related events. A nationwide register-based cohort and self-controlled case series study. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology* 2022.
- 24 Klausen MK Exenatide once weekly for alcohol use disorder investigated in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *JCI Insight*. 2022.
- 25 Probst L Effects of dulaglutide on alcohol consumption during smoking cessation. *JCI Insight*. 2023.
- 26 Quddos F Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Sci Rep*.2023.
- 27 Hill-Bowen LD et alThe cue-reactivity paradigm: An ensemble of networks driving attention and cognition when viewing drug and natural reward-related stimuli. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Nov;130:201-213.

- 28 Witteman J Cue reactivity and its relation to craving and relapse in alcohol dependence: a combined laboratory and field study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Oct;232(20):3685-96.
- 29 Isaksson A Phosphatidylethanol in blood (B-PEth): a marker for alcohol use and abuse. *Drug Test Anal*. 2011 Apr 195-200.
- 30 Wallach et al Characteristics of Ongoing Clinical Trials for Alcohol Use Disorder Registered on ClinicalTrials.gov. *JAMA Psychiatry*. 2020 Oct 1;77(10):1081-1084.
- 31 Markku et al Repurposing Semaglutide and Liraglutide for Alcohol Use Disorder. *Psychiatry*. 2024 Nov 13:e243599. doi: 10.1001/jamapsychiatry.
- 32 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210740117300062>.