

# **Abstinensbehandling av blandingsmisbruk (opiater, benzodiazepiner og andre rusmidler) med buprenorfin og valproat**

En studie gjennomført ved Avgiftingsposten,  
Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling (ARA),  
Sørlandet Sykehus Helse Foretak, Kristiansand

Øistein Kristensen, Terje Lølandsmo og Åse Isaksen

Forskningsserie fra A-klinikken

Kristiansand S.

2004

Nr. 21

Kontaktinformasjon:

*Sørlandet Sykehus HF  
Avdeling for Rus- og Avhengighetsbehandling, Kristiansand  
Serviceboks 416  
4604 Kristiansand*

*Kontaktperson:  
Øistein Kristensen  
Tlf. 38148000*

*Hjemmeside: [www.fotominner.no](http://www.fotominner.no)*

*Trykket ved: Edgar Høgfeldt Trykkeri, Kristiansand, 2004*

ISBN 82-91191-13-1

## Forord

Dette prosjektet tok sikte på å bedre abstinensbehandlingen for blandingsmisbrukere, en økende gruppe pasienter som få hadde interessert seg for.

Undersøkelsen hadde ikke vært mulig uten helhjertet innsats fra de ansatte ved Avgiftningsposten, Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling, Sørlandets Sykehus. Det ble tidlig etablert et samarbeid med overlege Trond Aamo, Avdeling for legemidler i Trondheim, for analyser av buprenorfin og valproat i serum.

Økonomisk har det vært et spleiselag mellom Sørlandets Kompetansefond, Schering Plough v/Ellen Reve og Tone Ødegård og Desitin Pharma v/Aage Myhre. Spesielt går tankene til Aage Myhre, som til tross for alvorlig sykdom, var entusiast for prosjektet helt til døden innhentet ham.

Kristiansand, 1. april 2004  
Øistein Kristensen  
Terje Lølandsmo  
Åse Isaksen



## Sammendrag

Den økende tendens til blandingsmisbruk blant opiatavhengige leder til undersøkelse av nye farmakologiske strategier for å redusere livstruende komplikasjoner og minimalisere abstinensplager ved avgiftning. Hensikten med avgiftning er at pasientene kan komme seg videre til annen behandling, enten det dreier seg om medikamentfri psykososial behandling eller medikamentstøttet vedlikeholdsbehandling.

I denne pilotstudien ble kombinasjonen buprenorfin (BPN) i 6 dager og valproat (VPA) til dag 10 (n=12) sammenlignet med en historisk kontrollgruppe hvor klonidin (CLN) og karbamazepin (CBZ) var gitt i ti dager (n=50). Studien var åpen og alle pasienter var innlagt.

Pasientene var gjennomsnittlig avhengige av mer enn 4 forskjellige rusmidler (opiat, benzodiazepiner, amfetamin, cannabis og alkohol) I BPN/VPA gruppen fullførte 8 av 12 pasienter behandlingen (67 %) mot 25 av 50 pasienter (50 %) i CLN/CBZ gruppen. Forskjellen var ikke signifikant ( $p=0,15$ ). I begge gruppene fant man en reduksjon i abstinenssymptomene, men bare i BPN/VPA gruppen fra dag 1. Forskjellen mellom gruppene i BPN/VPA's favør var signifikant for dag 2 ( $p<0,001$ ), dag 3 ( $p<0,05$ ), dag 4 ( $p<0,001$ ) og dag 5 ( $p<0,01$ ).

For BPN/VPA var det en signifikant bedring i psykisk helse, både globalt vurdert ( $p<0,05$ ) og for angst ( $p<0,05$ ), depresjon ( $p<0,05$ ), tvang ( $p<0,05$ ) og somatisering ( $p<0,01$ ). BPN/VPA påvirket ikke blodtrykket, puls eller leverfunksjonen. Bivirkningene var beskjedne. Ingen førte til seponering av medikament eller avbrytning i behandling. Serumkonsentrasjonsmålinger viste at det ikke er farmakologisk interaksjon mellom BPN og VPA. Dette er en stor fordel. Både pasienter og personalet var meget godt fornøyd med medikamentkombinasjonen.

Totalt synes kombinasjonsbehandling med buprenorfin og valproat å være en lovende og effektiv metode for behandling av blandingsabstinens og bedre enn tradisjonell behandling med klonidin og karbamazepin.



## English summary

### **Treating poly-drug withdrawal with buprenorphine and valproate.**

#### **A pilot study.**

**Øistein Kristensen, Terje Lølandsmo og Åse Isaksen**

The growing tendency among opioid addicts to misuse multiple other drugs leads to investigation of new pharmacostategies to prevent patients from life threatening implications and minimize withdrawal symptoms.

The short-time efficacy of a 6 days buprenorphine/10 days valproate (BPN/VPA) regime (n=12) was compared to a historical control consisting of a 10 days clonidin/carbamazepine (CLN/CBZ) regime (n=50) in a non-randomized, open-label in-patient detoxification study. Sixty two men and women dependent on more than four different drugs (opioids, benzodiazepines and cannabis, CNS stimulants or alcohol) admitted to a detoxification unit were included in the protocol.

In the BPN/VPA group 8 out of 12 patients (67%) completed treatment compared with 25 of 50 patients (50%) in the CLN/CBZ group. However, the difference was not significant ( $p=0,15$ ). A reduction in withdrawal symptoms was found in both groups, but only the BPN/VPA group achieved a reduction in withdrawal symptoms from the first day. The difference between the two groups was significantly in favour for the BPN/VPA group for day 2 ( $p < 0,001$ ), day 3 ( $p < 0,05$ ), day 4 ( $p < 0,001$ ) and day 5 ( $p < 0,01$ ).

The BPN/VPA group obtained a significant improvement in psychological distress, both globally assessed ( $p < 0,05$ ) and for the rating of anxiety ( $p < 0,05$ ), depression ( $p < 0,05$ ), obsession/compulsion ( $p < 0,05$ ) somatisation ( $p < 0,01$ ). BPN/VPA did not influence blood pressure, pulse or liver functions. The side effects were modest. None of them led to discontinuation or drop out from treatment.

Measurements of plasma levels of buprenorphine and valproate showed that there was no pharmacological interaction between them. This is an advantage. Both the patients and the staff were satisfied with the medical combination.

Overall, the combination of buprenorphine and valproate seems to be a safe and promising method in treating multiple drug withdrawal symptoms. The result of the pilot study suggests that this combination could be a better detox treatment for poly-drug withdrawal than traditional treatment with clonidin and carbamazepine. However a randomized, double blind study with a larger sample size ought to be done.





## Innhold

1	Introduksjon.....	7
2	Litteraturstudiet .....	8
2.1	Erfaringer med tidligere behandlingsmetoder .....	8
2.2	Opiatabstinens .....	8
2.2.1	Prinsipper for behandling av opiatabstinens.....	9
2.3	Alkoholabstinens .....	11
2.4	Benzodiazepinabstinens .....	12
2.4.1	Prinsipper for behandling av alkohol- og benzodiazepinabstinens	12
2.5	Oppsummering av litteraturstudiet.....	13
3	Egen studie .....	14
3.1	Hypotese .....	14
3.2	Materiale og metode .....	14
3.3	Mål.....	18
3.4	Måleinstrumenter.....	18
3.5	Medisinering .....	20
3.6	Statistikk .....	20
4	Resultat av egen studie .....	21
4.1	Retensjon i behandling .....	21
4.2	Lindring av abstinensplager .....	22
4.3	Endring i psykisk helse.....	24
4.4	Bivirkninger av behandlingen .....	25
4.5	Endring i puls- og blodtrykksmålinger.....	25
4.6	Endring i labprøver.....	26
4.7	Er det noen interaksjon mellom buprenorfin og valproat?.....	26
4.8	Diskusjon av resultater .....	27
4.9	Konklusjon.....	29
	Litteraturliste .....	30

## Figur og tabelliste

Fig 1 Abstinensbehandling som porten til videre behandling.....	8
Fig 2 Kaplan-Meier overlevelses kurve .....	21
Fig 3 Opiatabstinens symptomer etter behandling.....	22
Fig 4 BZD-abstinenssymptomer etter behandling .....	23
Fig 5 Psykisk helse (SCL-90R) før og etter behandling med buprenorfin og valproat .....	24
Fig 6 Puls og blodtrykk .....	26
Tabell 1 Karakteristikk av pasienter i både pilot- og kontrollgruppen .....	15
Tabell 2 Rusmiddelbruk hos pilotgruppen.....	16
Tabell 3 Demografisk beskrivelse av pasientene i pilotgruppen .....	17
Tabell 4 Psykisk helse hos 12 pasienter i pilotgruppen .....	17
Tabell 5 Overdose statistikk for pilotgruppen.....	18
Tabell 6 Selvpoplevde opiatabstinenssymptomer (SOWS-skåre) i pilot- og kontrollgruppen .....	22
Tabell 7 Bedring i psykisk helse (SCL-90-R).....	25
Tabell 8 Resultat av lever- og blodprøver.....	26

## Vedlegg

Vedlegg 1 - Abstinenssymptomer i Benzodiazepin avgiftning (ABA)
Vedlegg 2 - SOWS Subjektiv opiate withdrawal scale
Vedlegg 3 – Klientkartleggingsskjema
Vedlegg 4 – SCL-90-R
Vedlegg 5 – Samtykkeerklæring
Vedlegg 6 – Subutex/Orfiril long studien – Flytskjema
Vedlegg 7 – Sluttrapport

## 1 Introduksjon

”Managed detoxification is a first and necessary step prior to treatment and rehabilitation. The history of the treatment of narcotic withdrawal is a long and mainly dishonourable one. The trail is strewn with cures enthusiastically received and quietly discarded when they turned out to be relatively ineffective or even worse productive of greater morbidity and mortality. Because of this distressing history, one must be especially careful in proposing new techniques that they meet the demands of safety and efficacy. Any claims for new methods should be put forward with modesty and viewed with scepticism until amply documented by careful procedures”, Kleber (1).

I dag er blandingsmisbruk (opiater, benzodiazepiner og andre rusmidler) den vanligste form for misbruk blant intravenøse stoffmisbrukere i Norge, i tall ca 12 000. Behandling av blandingsmisbruk er full av usikre metoder. Utviklingen på feltet har hatt lav prioritet.

En reell andel av pasientene mestrer i dag ikke avvenningen til tross flere forsøk. Noen angir at de ikke orker eller tør og holder seg derfor borte. Andre møter ikke fram fordi vedkommende har fått tilbud om rusmiddel eller har kommet på andre tanker. Angst og uro kan også spille inn. Det hender ofte at pasienter bryter av behandlingen for tidlig på grunn av rustrang eller ambivalens, eller fordi abstinensreaksjonene oppleves for sterke. Sterk rustrang i abstinensfase kan dessuten være vanskelig å mestre. Sjeldnere skjer det at pasientens atferd, uro, aggressivitet eller bruk av innsnuglet rusmiddel, fører til at pasienten blir utskrevet.

Vi ser altså at det er en høy andel som avbryter avrusingen. Det er en generell enighet om at dette er uheldig. Det skaper frustrasjon hos den det gjelder og hos de pårørende som blir berørt. Det skaper også skuffelse og lett desillusjonering hos behandlere og myndigheter.

## 2 Litteraturstudiet

Avgifting alene ser ikke ut til å påvirke langtidsforløpet, men avgifting er porten til videre behandling.

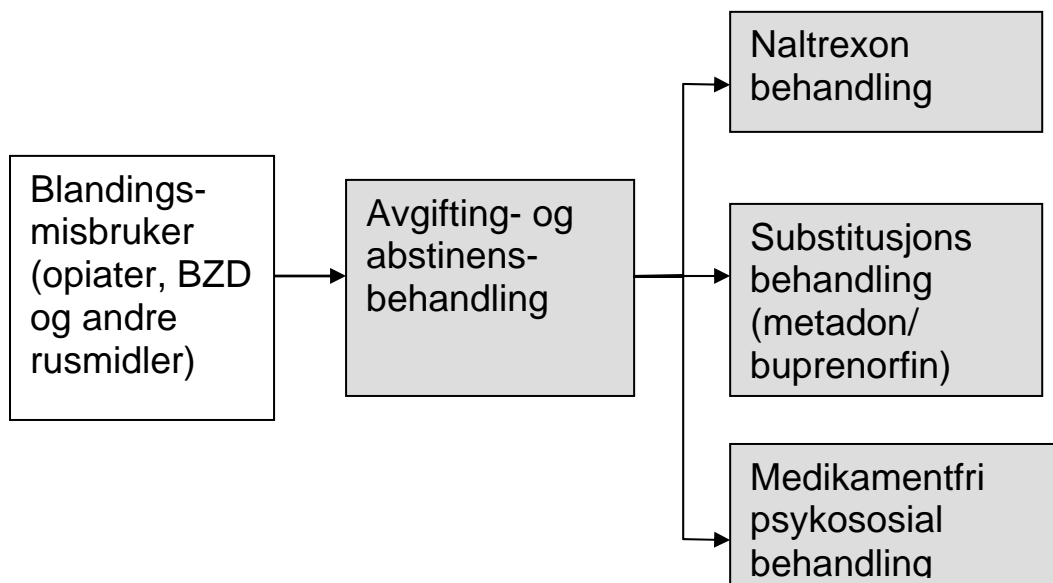


Fig 1 Abstinensbehandling som porten til videre behandling

### 2.1 Erfaringer med tidligere behandlingsmetoder

Kombinasjon av klonidin (for opiat avhengighet) og karbamazepin (for alkohol og benzodiazepin avhengighet) har vært den foretrukne behandling i Norge. Den byr på problemer som ufullstendig og noe langsom dempning av abstinenssymptomer, bivirkninger som blodtrykksfall, tretthet, utslett og dobbeltsyn. Noe som fører til at mange avbryter behandlingen midtveis.

### 2.2 Opiatabstinens

Abstinensreaksjoner etter bruk av opioider (heroin, morfin, kodein) er karakterisert ved flere symptomer og reaksjoner. De mest typiske er: rennende øyne, rennende nese, gjesping og svetting. Disse symptomene viser seg etter 8-12 timer etter siste heroindose. De etterfølges av økende rastløshet, utvidede pupiller, gåsehud, skjelving på hender/føtter, irritabilitet, anoreksi, smerter i ledd, muskler og ben, samt magekrampe og diaré. Abstinensreaksjonene når vanligvis sin topp etter 48-72 timer og går vanligvis over etter 7-10 dager. Det er også beskrevet et mer langvarig eller sekundært abstinenssyndrom hos langtkomne misbrukere som består av generell sykdomsfølelse, tretthet, nedsatt

velvære, lav stresserskel og tilbakevendende sug etter opiater (craving). Dette kan vare opptil måneder (2).

Til forskjell fra alkoholabstinensen er den sjelden livstruende. Det er også mange som har mild abstinens. Noe kraftigere abstinenser beskrives gjerne som å ha ”sterk influensa” som varer noen dager. Andre beskriver avrusingen som et helvete, en skjærsild, angstfylt, fortvilt og smertelig, en ytterst pinefull prosess som de aldri vil gjennomgå en gang til. Det tar flere dager å komme seg igjen etter en slik behandling med det formål å bli helt rusfri. De sterke abstinensene er dels knyttet til intensivt og langvarig heroinbruk og dels knyttet til individuelle forskjeller. Psykologiske faktorer kan også spille inn. Når abstinensreaksjonene blir for sterke, fører de ubehandlet ofte til at avrusning avbrytes og ikke sjelden til frykt for abstinensplager i framtida. Enkelte forfattere mener dessuten at sterke abstinensreaksjoner kan gi bestemte nevrologiske komplikasjoner som fører til at plagene lettere utløses neste gang. Det er derfor en fordel at avrusingen skjer så hurtig og skånsomt som mulig (3).

### **2.2.1 Prinsipper for behandling av opiatabstinens**

Watten og Waal (4) har gitt en omfattende oversikt over historie og prinsipper for behandling av opiatabstinens og vi vil følge den.

#### **Brå avgiftning uten støtte av medikamenter også kalt ”cold turkey”.**

Begrepet stammer fra amerikanske selvhjelpstradisjoner. Metoden hviler på den oppfatning at abstinensreaksjonene ofte overdrives og at det avgjørende er menneskelige faktorer som støtte, omsorg og egen vilje. Denne metoden ble mye brukt på 1970 og 80 tallet. Tilførselen av heroin var uregelmessig og stoffet ble ofte uttynnet, slik at den fysiske avhengigheten og abstinens var moderat. De midlene som ble brukt i tillegg, som for eksempel cannabis, amfetamin og LSD, ga i liten grad abstinensplager.

#### **Brå avgiftning med støtte av lindrende medikamenter som ikke er involvert i pasientens avhengighetsproblemer.**

Dette dreier seg om krampeforebyggende, kvalmereduserende, dempende og søvngivende medikamenter. En spesiell type midler har fått betydelig anvendelse, dette er alfa-adrenerge agonister. Det vanligste er klonidin (Catapressan). En av grunnene til at dette har fått gjennomslag, er at det ikke er et morfinstoff. Det motvirker likevel abstinensreaksjoner som har sammenheng med noradrenerg hyperaktivitet. Dette vil si rastløs muskelsitring og stressfølelse. Midlet er lindrende, uten å være nedtrapping. Det har også noen begrensninger. De plagene som lindres kommer litt senere i abstinensforløpet. Sug etter morfinstoff dempes ikke særlig mye. Pasienter som opplever de mest

alvorlige abstinenser ser ikke ut til å ha så god effekt av clonidin, mens de som rapporterer milde eller moderate symptomer har ofte god effekt.

Noen bivirkninger må også nevnes. Klonidin kan medføre hypotensjon og søvnevansker, særlig de første dagene. Det er også rapportert psykotiske symptomer for dem som er sårbare for slike reaksjoner. Det er derfor viktig å overvåke avrusningsprosessen for pasienter som bruker clonidin. Dette er den metode som brukes i Norge i dag.

### **Gradvis avgiftning.**

Gradvis avgiftning får økende anvendelse ellers i verden ettersom stoffene er renere og abstinensen mer alvorlig. Det betyr at pasienten får den samme type middel som pasienten er avhengig av i minskede doser. Ved å redusere mengde stoff gradvis vil plagene bli mindre. Det er hensiktsmessig å bruke midler som har langvarig virkning og virker godt om de tas gjennom munnen. I prinsippet kan alle opioider brukes om man vil styre en gradvis og skånsom reduksjon, men det er først og fremst metadon og buprenorfin som har fått anvendelse. Metadon er på vei ut, da avvenningen tar så lang tid. Avgiftning med buprenorfin har fått økende aktualitet, da den er sikrere og kan gjøres raskere også ved mer alvorlig abstinens. Det foreligger et Cochrane review (5) som viser at i fire studier kommer buprenorfin best ut i forhold til clonidin når det gjelder abstinensplager. Retensjonsraten varierer fra 65% til 100%. Mange aspekter angående protokoll og effektivitet anbefales å bli undersøkt nærmere.

### **Avvenning i dyp sedasjon.**

Avvenning i dyp sedasjon (ROD) og narkose (UROD) ved kombinasjon av opiatantagonister og høye doseringer av beroligende midler eller narkose, forkorter abstinensen. Behandlingen er effektiv, men dyr, fordi den krever narkosepersonell og er først og fremst beregnet på ren opioid avhengighet. Samtidig avhengighet av benzodiazepiner gir problemer i etterkant. Bruk av sentralstimulerende midler og cannabis gir andre typer neuroadaptasjon. Avvenningen er mindre dramatisk med lite medikamentbehov.

**Den svenske kunnskapsoppsummeringen**, SBU-rapporten (6), bruker en litt annen inndeling, i det man skiller mellom non-rapid, rapid og ultrarapid. Vi snakker fortsatt om behandling av opiatabstinens. Rapid tar mindre enn 7 dager og ultrarapid fra timer til to dager.

Non-rapid går som regel over 10-14 dager. I hovedsak brukes to medikamenttyper, ikke-opioider og opioider. Med ikke-opioider menes først og fremst partielle alfa-2 agonister som klonidin og lofhexidin. Lofhexidin er ikke registrert i Norge, men kan fås på registreringsfritak. Det mangler fortsatt dokumentasjon for å fremme et valg av hva som er best. Lofhexidin synes å ha

mindre blodtrykksenkende effekt, men er betydelig dyrere. Klonidin har vært standardbehandling i Norge og Sverige siden 1980 årene. Det er ikke registrert for abstinensbehandling, men har indikasjonen hypertensjon og migrene. Grunnen til at det har fått slikt gjennomslag er at det ikke er et morfinstoff, men likevel lindrer symptomer, uten å være avhengighetsskapende. Det motvirker spesielt symptomer som kommer senere i forløpet, som er forbundet med noradrenalin hyperaktivitet, for eksempel muskelsitring, rastløshet og uro. Sug etter morfin dempes ikke. Mange avbryter behandlingen.

Opioidagonistbehandlingen skjer vanligvis med metadon eller buprenorfin. Opioidagonistbehandling er forbundet med risiko for toleranse og avhengighetsutvikling.

Avgiftning med metadonnedtrapping tar lang tid. Det finnes fem randomiserte studier og en kontrollert prospektiv studie med buprenorfin med til sammen 357 pasienter.. Fire av studiene er sammenligning med klonidin. I to av studiene kommer buprenorfin best ut (7, 8), to studier ender uavgjort (9, 10).

Retensjonsgraden varierer fra 65% til 100%. Det finnes ingen norske studier, men en liten pilotstudie fra Sverige med 10 pasienter og 70% retensjon i behandling (11). Det finnes to undersøkelser av buprenorfin versus metadon. Buprenorfin kom best ut i den ene (12), mens den andre endte uavgjort (13). Buprenorfin er mindre toksisk og gir mindre abstinensplager enn metadon. Det går derfor an å gi kortere nedtrapping.

### **Alkoholavhengighet og avhengighet av beroligende midler**

(**benzodiazepiner**) kan gi dramatiske reaksjoner i abstinensfasen.

Sykdomsbildet og behandlingsbehovet er annerledes enn de for opioider.

Blandingsmisbruk er imidlertid det vanligste og symptomene under avvenning er derfor oftest av blandet karakter, som man både diagnostisk og behandlingsmessig må ta høyde for.

### **2.3 Alkoholabstinens**

Symptomene kan deles inn i spesifikke, livstruende som abstinenskramper og delirium tremens og uspesifikke somatiske (svette, skjelving, uro, kvalme, brekninger, oppkast, hypertensjon og tachycardi) og psykiske (tvang, angst, depresjon, fobi, aggressivitet, paranoiditet, psykose). Tidspunktet for opptreden av symptomene er noe forskjellig. De uspesifikke kommer seks timer etter avbrutt drikking, mens deliriet kommer først etter to tre døgn. Krampeanfallet kan komme allerede på fallende promille. Symptomene når sitt toppunkt omkring dag tre og er over i løpet av 5 til 7 dager.

## **2.4 Benzodiazepinabstinens**

De fleste stoffmisbrukere foretrekker høypotente benzodiazepiner som flunitrazepam, alprazolam og clonazepam, fordi de kan settes intravenøst sammen med opioidene. Men i tillegg misbrukes også diazepam og oxazepam. På grunn av lang halveringstid, lagres benzodiazepinene i fettvevet og abstinensen blir derfor forsinket, dvs. den kommer senere i forløpet, oftest etter 5 til 7 dager, når opiatabstinensen og alkoholabstinensen er på retur.

For å unngå lang oppramsing er noen av abstinenssymptomene oppstilt i skjemaform (se vedlegg 1)

De forskjellige forskere finner en meget varierende sammensetning og frekvens i forekomsten av symptomene. Det er større risiko for alvorlig abstinens, jo større dosen har vært og jo lengre man har brukt medikamentene.

Abstinensfasens varighet er utilstrekkelig vitenskaplig avklart. Benzodiazepiner kan påvises i urin individuelt fra en til fire uker etter siste inntak, men abstinenssymptomene kan bestå utover det. ”Rebound insomnia” og ”rebound anxiety” er velkjente fenomener.

I denne studien har vi definert abstinensen varighet rent biokjemisk, dvs. når urinen er negativ for benzodiazepiner. Dette kan ta fra en til fire uker, gjennomsnittlig 10 dager.

### **2.4.1 Prinsipper for behandling av alkohol- og benzodiazepinabstinens**

#### **Gradvis avgiftning.**

Gradvis avgiftning med benzodiazepiner er godt dokumentert og anbefalt som ”drug of choice” i USA og av SBU i Sverige (6). Denne metoden har ikke fått gjennomslag i Norge.

#### **Bruk av symptomdempende medikament.**

Bruk av symptomdempende medikament i form av karbamazepin har vært det førende prinsipp gjennom de siste 25 år i Norge, først og fremst i behandling av alkoholabstinens. Den svenske kunnskapoppsummeringen (6) har funnet karbamazepin likeverdig med fenemal, hemineurin og oxazepam og bedre enn placebo. Karbamazepin blir også mye brukt ved benzodiazepinabstinens, dersom pasienten har vært innlagt (14). Erfaringene har vært gode (15). Valproat er prøvd når det gjelder alkoholabstinens, er dårligere dokumentert, men har vist oppmuntrende resultater (16-20). Dokumentasjon for valproat ved benzodiazepinabstinens mangler. Fordelen med karbamazepin og valproat er at de forebygger krampeanfallet og delir og reduserer abstinenssymptomene uten å være avhengighetskapende.



## **2.5 Oppsummering av litteraturstudiet**

For blandingsavhengige pasienter (polydrug abuse) har vi i Norge ved abstinensbehandling i institusjon til nå brukt kombinasjonen av clonidin (for opiatavhengigheten) og karbamazepin (for benzodiazepin- og alkoholavhengigheten). Problemet med denne behandlingen har vært at altfor mange ikke klarer å gjennomføre avgiftningen, i vårt materiale 50%. Tall fra Akuttinstitusjonen i Oslo viser lignende resultater (4). Dette er verken tilfredsstillende for pasienten som ikke får startet opp behandling, for pårørende, for behandlingspersonalet og for samfunnet.

## 3 Egen studie

### 3.1 Hypotese

**Første hypotese:** Buprenorfin, en partiell opiatagonist, i kombinasjon med valproat, et symptomlindrende og krampeforebyggende antiepileptikum, vil for blandingsmisbrukere gi en raskere og sterkere reduksjon av opiat-, benzodiazepin- og andre relaterte abstinensplager i forhold til eksisterende norsk praksis med klonidin og karbamazepin.

**Andre hypotese:** En reduksjon i de samlede abstinensplagene vil føre til en bedring i retensjonsgraden blant blandingsavhengige pasienter ved avrusningsbehandling (dvs. å få flere pasienter til å fullføre abstinensbehandlingen).

**Tredje hypotese:** Økt retensjonsgrad fører til at flere går videre i behandling av selve avhengigheten.

### 3.2 Materiale og metode

Etter at det var innhentet tillatelse fra Regional etisk utvalg for forsknings etikk (S-2165), Statens legemiddelverk (S02-04935) og tegnet forsikring i Legemiddelansvarforsikringen, ble pasienter med diagnosen ICD-10 F19.2 innlagt for behandling av blandingsabstinens i avgiftningspost, i perioden 01.02.03 til 21.11.03, forespurt om å delta i utprøving av en ny legemiddelkombinasjon. I tillegg til diagnosen måtte nylig inntak av rusmiddel bekreftes med positive urinprøver på opiater, benzodiazepiner, cannabis og/eller amfetamin. Det ble forlangt minst positiv prøve på opiater og benzodiazepiner. Alkohol ble sjekket med alkometer. Pasienten fikk grundig informasjon og det var 12 pasienter som tilfredstilte kriteriene:

- Diagnose ICD-10; F 19.2, Psykiske lidelser og adferdsforstyrrelser som skyldes avhengighet av flere stoffer
- Alder 20-50 år
- Ingen psykose
- Ingen kjent epilepsi
- Ingen gravide eller ammende kvinner

Pasientene skrev under informert samtykke.. De demografiske data fremgår av tabell 3. For kvinner i fertil alder forlangte Regional etisk utvalg for

forskningsetikk at det skulle tas gravitet, etter som valproat og karbamazepin kan gi fosterskade i henholdsvis 2-4 % og 1-2 % av tilfellene.

Kontrollgruppen bestod av 50 pasienter med samme diagnose F 19.2 og samme inklusjons og eksklusjons kriterier. Demografiske data fremgår av tabellen. Disse pasientene var suksessivt innlagt til avgiftning i samme avdeling før oppstart i Legemiddelassistert rehabilitering i perioden 2000-2002 og fikk tradisjonell behandling.

**Tabell 1 Karakteristikk av pasienter i både pilot- og kontrollgruppen**

<b>Karakteristikk av pasienter i både pilot- og kontrollgruppen</b>		
	<b>Pilotgruppe (Buprenorfin; valproat) F.19.2</b>	<b>Kontrollgruppe (Klonidin; karbamazepin) F.19.2</b>
<b>Diagnose ICD-10</b>		
<b>Kjønn</b>		
- Menn	5 (42%)	38 (76%)
- Kvinner	7 (58%)	12 (24%)
<b>Alder</b>	28 år (21-41)	36 år (26-44)
<b>Rushistorie</b>		
Alder 1. år startet heroin:	19 år	18 år
Alder første gang iv. bruk:	20 år	18 år
År brukt heroin:	7 år	18 år
År brukt BZD:	13 år	19 år
År brukt cannabis:	14 år	22 år
År brukt amfetamin:	7 år	19 år

Tabell 2 Rusmiddelbruk hos pilotgruppen

<b>Rusmiddelbruk hos pilotgruppen</b>			
Inntaksmåte: Injeksjon 12			
<b><u>Antall rusmidler brukt siste 6 mnd:</u></b> (gjennomsnittlig 4,2)		<b><u>Foretrukket som nr 2:</u></b>	
2 rusmidler	1		6
3 rusmidler	1	<b>BZD</b>	2
4 rusmidler	6	Amfetamin	2
5 rusmidler	3	Cannabis	2
6 rusmidler	1	Opiater	
<b><u>Mest foretrukne rusmiddel:</u></b>		<b><u>Foretrukket som nr 3:</u></b>	
<b>Opiater</b>	7		6
BZD	2	<b>Cannabis</b>	3
Amfetamin	2	Opiater	2
Cannabis	1	BZD	1
		Amfetamin	

Tabell 3 Demografisk beskrivelse av pasientene i pilotgruppen

<b>Demografisk beskrivelse av pasientene i pilotgruppen</b>			
<b>Utdanning:</b>		<b>Juridisk sivilstatus:</b>	
- Ikke avsluttet grunnskole	1	- Ugift	12
- Grunnskole	3	- Gift	-
- Videregående skole	5		
- Faglig utdanning	2	<b>Samlivsforhold siste 4 uker:</b>	
- Høyere utdanning	1	- I parforhold	2
		- Ikke i parforhold	10
<b>Yrkesstatus:</b>		<b>Stabil bosituasjon siste 4 uker:</b>	
- I arbeid	1	- Ja:	7
- Uten beskjeftigelse	11	- Nei:	5
<b>Viktigste inntekt siste 4 uker:</b>		<b>Boligforhold siste 4 uker:</b>	
- Sosialhjelp	5	- Egen privat bolig	7
- Rehabiliteringspenger	3	- Ingen bolig	3
- Forsørget av andre	1	- Hybel	1
- Yrkesmessig attføring	1	- Hos andre	1
- Uførepensjon	1		

Tabell 4 Psykisk helse hos 12 pasienter i pilotgruppen

<b>Psykisk helse hos 12 pasienter i pilotgruppen</b>			
Har mottatt hjelp for psykiske problem	11	Har hatt tanker om selvmord	9
Brukt medikamenter for psykisk sykdom	12	Har tanker om selvmord	6
<b>Har eller har hatt:</b>		<b>Selvmondsforsøk:</b>	
Alvorlig depresjoner	10	Har ikke forsøkt selvmord	4
Alvorlig angst	11	Har forsøkt selvmord ved	5
Spenningsstilstand	9	overdose	
Vrangforestillinger/hallusinasjoner	4	Har forsøkt selvmord ved både	3
		overdose og andre rusmidler	

**Tabell 5 Overdose statistikk for pilotgruppen**

<b>Overdose statistikk for pilotgruppen</b>			
Har tatt gjentatte overdoser	10	Forsøkt overdose med alkohol	2
Har forsøkt 10 eller flere ganger	4	mer enn 2 ganger	2
Med narkotika	5	Kombinasjon av flere rusmidler	5
mer enn 10 ganger	2	mer enn 10 ganger	2
4-10 ganger	1	4-10 ganger	1
2-3 ganger	2	2-3 ganger	2

### **3.3 Mål**

#### **Primære endepunkter**

Retensjon i behandling

Urintester

#### **Sekundære endepunkter**

Endring i abstinenssymptomer

Endring i psykisk symptomatologi

Serumkonsentrasjonsmåling av buprenorfin og valproat alene og i kombinasjon for å avdekke mulig interaksjon (avd. for legemidler i Trondheim)

### **3.4 Måleinstrumenter**

**Nasjonalt kartleggings skjema** brukes rutinemessig for alle pasienter som behandles i russektoren. Det ble fylt ut før oppstart. Se vedlegg 3

#### **Symptom Check List (SCL-90-R) Derogatis et al. (21)**

Symptom Check List (SCL-90-R) Derogatis et al. (21) er et selvgraderings spørreskjema med 90 spørsmål, anerkjent og utprøvd for å kartlegge forskjellige nervøse symptomer i befolkningsundersøkelser for allmennpraksis og psykiatri.

I sitt arbeid med å utvikle spørreskjemaet tok Derogatis utgangspunkt i The Hopkins Symptom Check List, som igjen kan spores tilbake til The Cornell Medical Index. En foreløpig versjon ble publisert i 1973 (22) og på basis av psykometriske analyser og klinisk/teoretiske overveielser ble det så utarbeidet en revidert utgave (21) som er uforandret fram til i dag. En norsk oversettelse av første utgave har eksistert i mange år, laget av psykolog Geir Nilsen (personlig meddelelse) og har vært brukt i flere forskningsprosjekter. Skandinaviske

studier har tradisjonelt brukt første utgaven, og sammenligninger mellom resultater fra de to versjoner synes å være mulig, siden bare tre spørsmål er endret (23). Vest-Agder klinikkene har brukt SCL-90 rutinemessig siden 1987.

SCL-90-R gir et tilstandsmål (state) på psykologisk symptomstatus, den måler ikke personlighetstrekk (trait). Instrumentet er konstruert slik at det fanger opp psykologisk symptomstatus over et bredt spektrum, fra den ”normale”, ikke-symptomatiske person til pasienter med psykiatriske forstyrrelser. Hvert av de 90 spørsmål vurderes av respondenten på en 5-punkts skala (0-4). SCL-90-R skåres og tolkes på basis av 9 primære symptomdimensjoner (somatisering, tvang, interpersonal sensitivitet, depresjon, angst, fobisk angst, paranoide forestillinger og psykose. Global indikator er Global Symptom Index (GSI). GSI er gjennomsnittet av de 90 enkeltskalene. Reliabilitet og validitet av spørreskjemaet er undersøkt en rekke ganger og funnet tilfredsstillende (24). SCL-90-R ble fylt ut av pasienten før oppstart og ved avslutning av behandling. Se vedlegg 5.

#### **Subjektive opioid withdrawal scale (SOWS) Handelsman et al. (25)**

Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) til Handelsman et al.(21) ble brukt for å måle abstinensplagene. Det er et selvrappoteringskjema som inneholder en beskrivelse av 16 symptomer, rangert på en skala fra ”0” (ikke tilstede) til ”4” (ekstremt). SOWS ble fylt ut av pasientene en gang daglig til samme tid inntil urinen var fri for rusmidler. Maksimal skåre pr dag er 64. Se vedlegg 6.

#### **Skjema for skåring av benzodiazepinabstinens (ABA) Nielsen (26)**

er et 25-item observasjonsskjema med rangering fra 0=ingen symptomer til 10 = meget betydelige symptomer utviklet av JF Nielsen på bakgrunn av 8 europeiske studier av forskjellige forskere. (Petursson et al. 1981, Pecknold et al. 1982, Ashton 1984, Hallstrøm et al. 1981, Lader 1984, Fontaine et al. 1984, Tyrer et al.1983, Lader 1984, Tyrer et al. 1981). ABA måler endring i benzodiazepin abstinenssymptomer under behandling. Maksimal skåre pr. dag er 250. Vedlegg 1.

#### **Urin tester**

Urintester ble tatt annenhver dag med hurtigtest, Syva Rapid DAV fra Dade Behring. Det ble undersøkt på opiat, benzodiazepiner, amfetamin og cannabis. Dette er den vanlige metoden i klinisk praksis.

#### **Andre undersøkelser**

Serum analyser av buprenorfin og valproat ble tatt dag 3, 4 og siste dag i behandling (8-12). De ble analysert med Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (LC/MS) teknikk ved Avdeling for legemidler i Trondheim.

Laboratorieprøver av Hemoglobin (Hb), C-reaktivit protein (CRP), Gamaglutamyl transferase (GT), Alanin aminotransferase (ALAT) og Aspartataminotransferase (ASAT) ble tatt før oppstart og ved avslutning av behandling. Analysene ble gjort på klinisk/kjemisk avdeling, Sørlandets Sykehus, Kristiansand.

Puls- og blodtrykksmåling ble gjort daglig.

### **3.5 Medisinering**

#### **Pilotgruppe (n=12):**

Buprenorfin (Subutex), sublingvaltabletter, i 6 dager - 6,8,8,4,2,2 mg fordelt på 2 daglige doser.

Valproat (Orfiril long), depottabletter, 1200mg, fordelt på 2 daglige doser fra dag 3. Behandlingen ble avsluttet når urinen var negativ for opiater, benzodiazepiner, sentralstimulerende midler og alkohol. Det tok gjennomsnittlig ti dager.

Første dose med buprenorfin ble gitt under tilsyn ved tydelig opiatabstinens. Sublingvaltablettene ble knust for å sikre sikkert opptak og god "compliance".

#### **Kontrollgruppe (n=50) (historisk kontroll):**

Karbamazepin (Tegretol), tabletter, 200 mg x 3 i 10 dager.

Klonidin (Catapresan), tabletter, 50-100 mikrogram x 3 i 10 dager.

### **3.6 Statistikk**

Kategoriske variabler ble analysert med Fishers Exact test, kontinuerlige med Mann-Whitney U-test. Signifikans ble satt til 0,05. For å beregne retensjon i behandlingen brukte vi overlevelsesanalyse, Kaplan-Meier, og log rank test.



## 4 Resultat av egen studie

### 4.1 Retensjon i behandling

I pilotgruppen fullførte 8 av 12 pasienter, dvs. en retensjonsgrad på 67%. I kontrollgruppen fullført 25 av 50 pasienter, dvs. en retensjonsgrad på 50%. Forskjellen var ikke signifikant  $p=0,15$  (log rank test)

I pilotgruppen avbrøt to tidlig pga ”russug” og uro. Den ene hadde brukt metadon og fikk ved en feil buprenorfin for tidlig, noe som førte til økte abstinensplager. To avbrøt dag 9 av ukjent årsak.

I kontrollgruppen falt storparten av pasientene ut mellom dag 3 og 6.

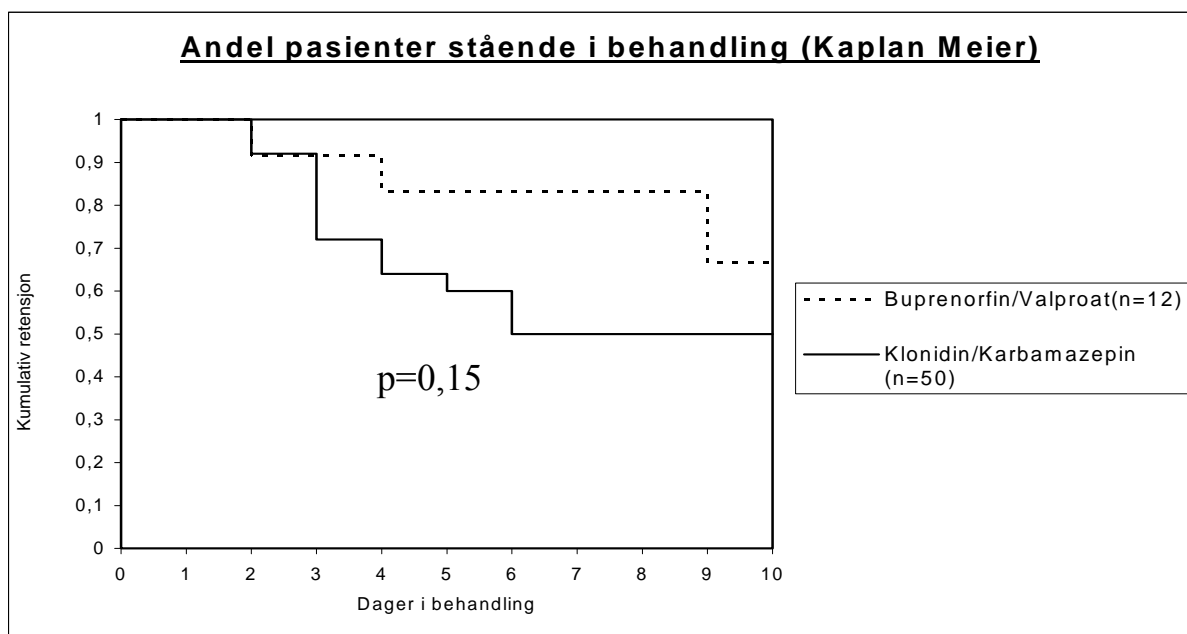


Fig 2 Kaplan-Meier overlevelses kurve

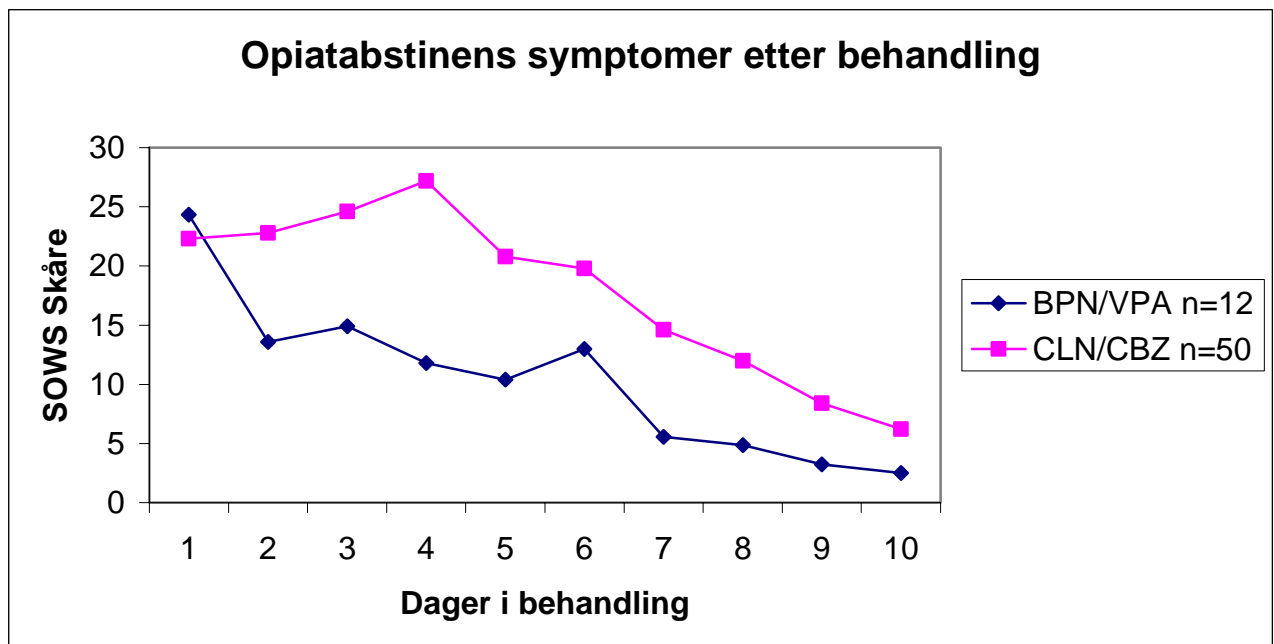
## 4.2 Lindring av abstinensplager

Både kombinasjonen klonidin/karbamazepin og buprenorfin/valproat reduserer abstinenssymptomene, men bare buprenorfin/valproat fra første dag. Buprenorfin/valproat gir en totalt mye raskere effekt.

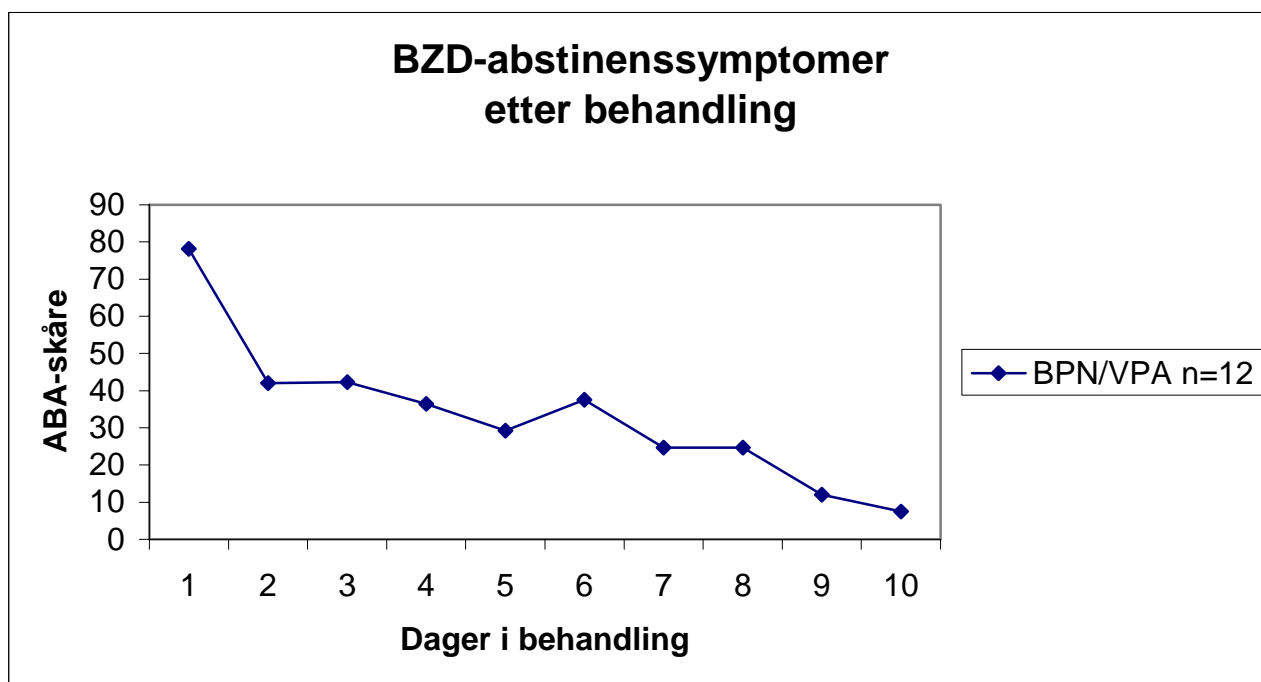
**Tabell 6** Selvpålevde opiatabstinenssymptomer (SOWS-skåre) i pilot- og kontrollgruppen

Dager i behandling	SOWS-skåre gjennomsnitt (SD)		Differanse p-verdi
	Pilotgruppen, n=12	Kontrollgruppen, n=50	
1	24 (13)	22 (3)	
2	14 (9)	23 (7)	<0,001
3	15 (12)	25 (12)	<0,05
4	12 (8)	27 (10)	<0,001
5	10 (6)	21 (11)	<0,01
6	13 (9)	20 (11)	n.s
7	6 (7)	15 (8)	<0,01
8	5 (3)	12 (8)	<0,05
9	3 (2)	8 (7)	n.s
10	3 (3)	6 (4)	n.s

Som tabellen viser er forskjellen signifikant for de fire første dagene samt dag 7 og 8. Legg også merke til at abstinensplagene ved tradisjonell behandling øker fra dag 2 til 4, og det er nettopp mens abstinensene er på sitt mest intense at pasientene forlater behandlingen. Ingen pasienter utviklet kramper eller psykose.



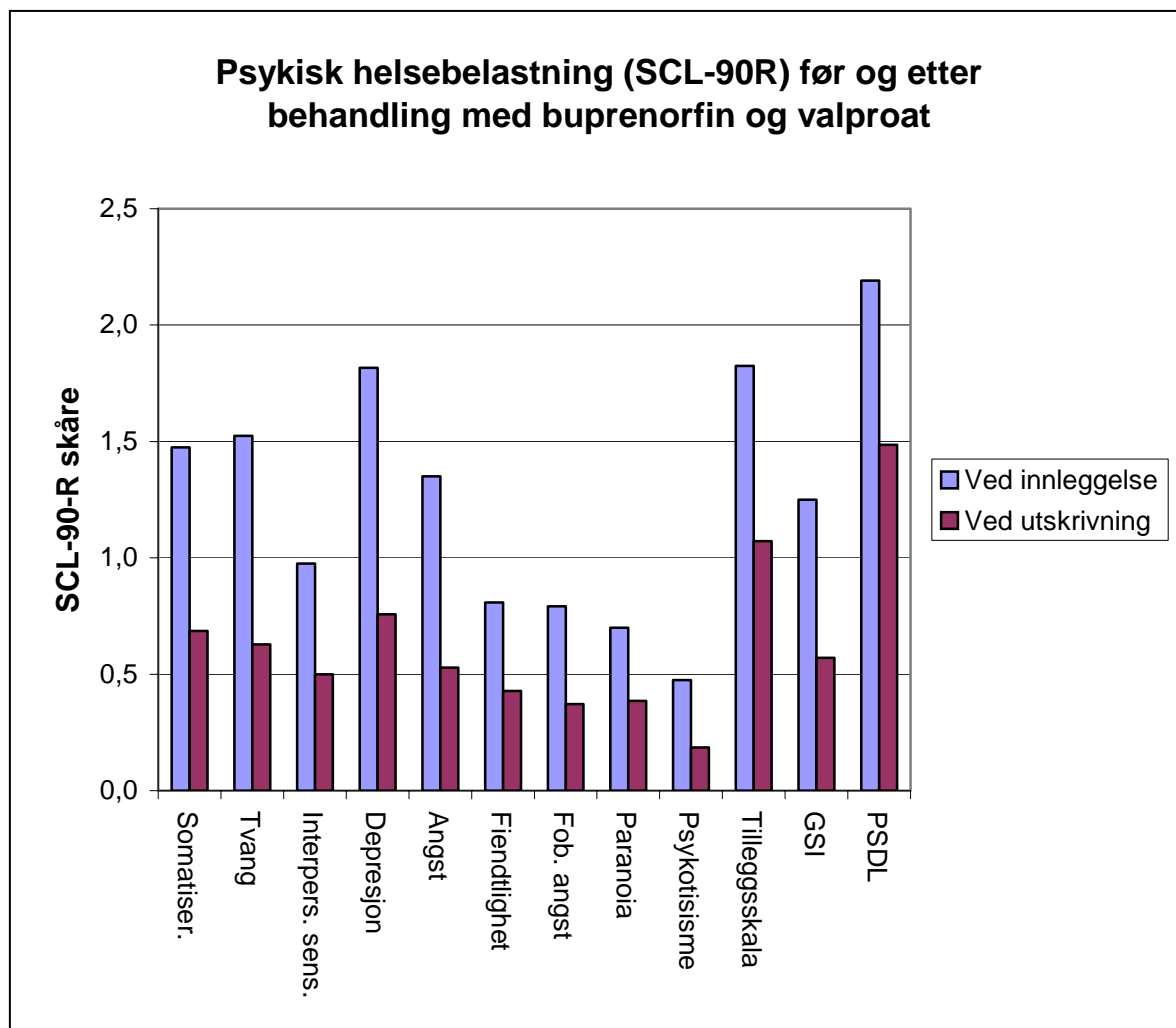
**Fig 3** Opiatabstinens symptomer etter behandling



**Fig 4 BZD-abstinenssymptomer etter behandling**

Figur 3 og 4 viser at det er en liten økning i abstinensplagene både for opiat- og benzodiazepinabstinensplager dag 6. Forklaringen antas å ligge i at benzodiazepinabstinensen da kommer for fullt.

### 4.3 Endring i psykisk helse



**Fig 5 Psykisk helse (SCL-90R) før og etter behandling med buprenorfin og valproat**

Som det fremgår av figur 5 ga buprenorfin og valproat en bedring i psykisk helse. Bedringen var signifikant,  $p < 0,05$ , både på globalskåre (GSI) og på subskalaene: somatisering, tvang, depresjon og angst (tabell 6).

**Tabell 7 Bedring i psykisk helse (SCL-90-R)**

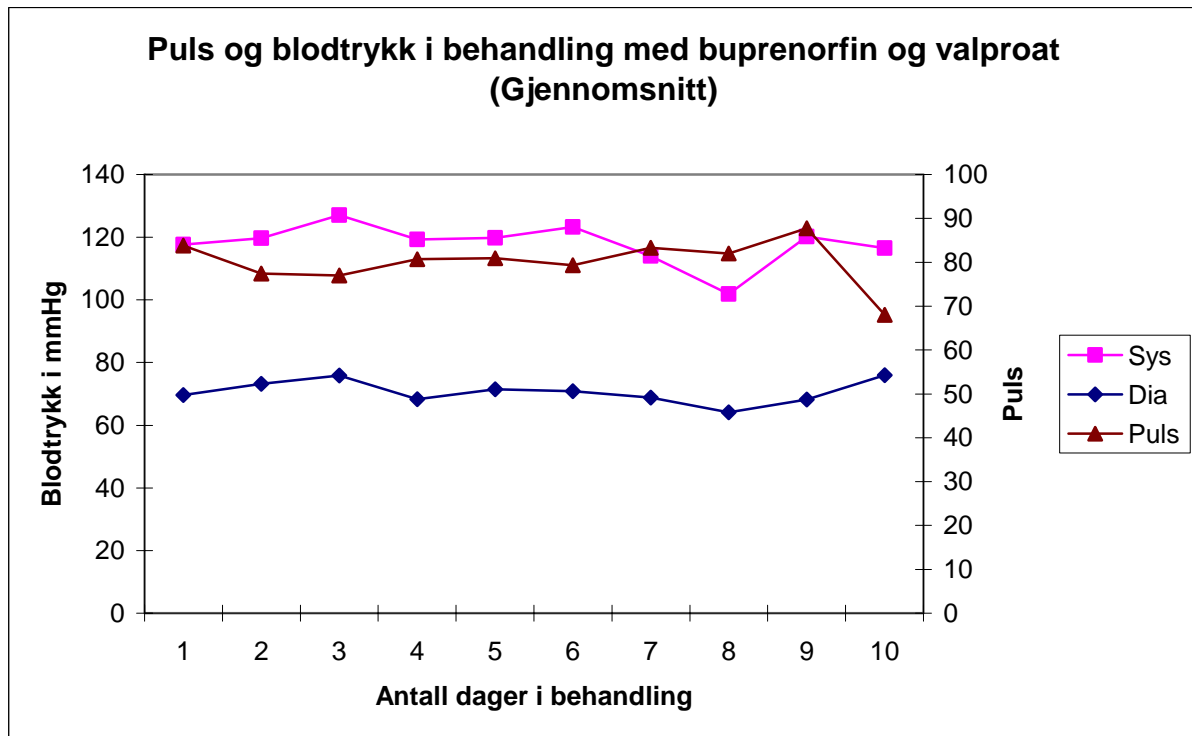
Bedring i psykisk helse (SCL-90-R) etter behandling med buprenorfin og valproat (gjennomsnitt)		
	SCL-90-R skåre	p-verdi
Somatisering	0,79	<0,01
Tvang	0,90	<0,05
Interpersonlig sensitivitet	0,48	n.s.
Depresjon	1,06	<0,05
Angst	0,82	<0,05
Fiendtlighet	0,38	n.s.
Fobisk angst	0,42	n.s.
Paranoia	0,31	n.s.
Psykotisisme	0,29	n.s.
Tilleggsskala	0,75	n.s.
GSI	0,68	<0,05
PSDL	0,71	<0,05
PST	39,7	n.s.

#### **4.4 Bivirkninger av behandlingen**

Det ble ikke rapportert alvorlige bivirkninger som førte til avbrud eller doseendring i buprenorfin og valproat gruppen. To pasienter klagde over kvalme gjennom mesteparten av behandlingen. Kvalme er en kjent bivirkning til buprenorfin. Ellers var noen i starten plaget av hodepine og søvnproblemer. Alimenazin, 20-40mg, eller trimipramin, 25-50mg, ble anvendte for søvnproblemer for fire av pasientene.

#### **4.5 Endring i puls- og blodtrykksmålinger**

Det var ingen tegn til blodtrykksfall eller endring i hjerterefrekvens under behandlingen med buprenorfin og valproat, se figur 6.



**Fig 6 Puls og blodtrykk**

#### **4.6 Endring i lab. prøver**

Resultat av lever- og blodprøver

Det var ingen endring i hemoglobin og CRP under behandlingen, bortsett fra en kvinne som fikk en infeksjon som ikke var behandlingsrelatert.

Leverfunksjonsprøvene (GT, ASAT, ALAT) bedret seg under behandling. Gjennomsnittsverdiene fremgår av tabellen.

**Tabell 8 Resultat av lever- og blodprøver**

Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter
GT	GT	ALAT	ALAT	ASAT	ASAT
50 U/l	40 U/l	93 U/l	83 U/l	67 U/l	46 U/l

#### **4.7 Er det noen interaksjon mellom buprenorfin og valproat?**

##### **Prosedyre**

For å undersøke om medikamentene virket inn på hverandre i kombinasjonsbehandling har vi tatt serumbestemmelser av buprenorfin og valproat alene og i kombinasjon. Bestemmelsene er gjort dag 3, dag 4 og dag 10. Serumprøven ble tatt 12 timer etter siste dose (delt dose).

**Serummålinger buprenorfin**

Buprenorfin 4 + 4 mg alene, snitt  $1,5 \pm 0,55$  nmol/l, variasjon 0,85- 2,86 nmol/l (n=10)

Buprenorfin 4 + 4 mg kombinert med valproat 600 + 600 mg, snitt  $1,55 \pm 0,35$  nmol/l, variasjon 0,83-1,95 nmol/l (n=8)

**Serummålinger valproat**

Valproat 600 + 600 mg alene, snitt  $512 \pm 59$   $\mu$ mol/l, variasjon 449-605  $\mu$ mol/l (n=5)

Valproat 600 + 600 mg kombinert med buprenorfin 4 + 4 mg, snitt  $367 \pm 56$   $\mu$ mol/l, variasjon 277-433  $\mu$ mol/l (n=7)

**Konklusjon - interaksjonsstudien**

Valproat synes ikke å interagere med buprenorfin. Serumspeilet for buprenorfin er likt eller lett øket. Det er tilsynelatende et fall i serumkonsentrasjonen av valproat fra gjennomsnittlig 512  $\mu$ mol/l til 367  $\mu$ mol/l dvs. et fall på 26 %. Buprenorfin har en halveringstid på fire timer. For å finne "steady state" konsentrasjon i serum må vi multiplisere med 7. Stabil serumkonsentrasjon er oppnådd allerede dag 2. Serumprøven er tatt dag 3. Begge prøver av buprenorfin er tatt etter at stabilt serumnivå er oppnådd. Dette gjelder ikke for valproat. Valproat har en halveringstid på 16 timer. Steady state oppnås først etter 4,2 døgn. Serumprøven av valproat kombinert med buprenorfin er tatt 24 timer etter første dose. Fram til steady state er oppnådd stiger serumkonsentrasjonen stadig. Den første serumprøven av valproat blir derfor lavere enn valproatprøven tatt alene dag 8-10.

**4.8 Diskusjon av resultater**

God abstinensbehandling er porten til videre behandling av selve avhengighetslidelsen. De fleste norske stoffmisbrukere er blandingsavhengige. Det foreligger ingen norske studier på feltet, noe som kan tyde på at slike studier er lavt prioritert. Man kan ikke uten videre anvende kunnskap fra studier av enkelt stoff. Ulike stoffer kompliserer abstinensprosessen og behandlingen av denne. Monoterapi er ofte ikke tilstrekkelig.

Det finnes lite i de store databaser om behandling av blandingsabstinens. Søk på polydrug abuse, multiple drug abuse, polydrug withdrawal i Medline og

Cochrane Library ga oss to studier. Begge var tyske. Schneider et al (27) sammenlignet kombinasjonen buprenorfin/karbamazepin med oxazepam/karbamazepin i en 19 dager studie og fant bedre retensjon i buprenorfingruppen (73% vs 67%). Buprenorfin dempet abstinenssymptomene raskere. Seifert et al (28) gjorde en sammenlignende studie over 14 dager med kombinasjonen buprenorfin/karbamazepin og metadon/karbamazepin og fant best retensjon (71% vs 42%) og mindre uttalt abstinenssymptomer de første dagene i buprenorfingruppen

Karbamazepin er imidlertid en induktor som interfererer med buprenorfin og metadon via cyp 3A4 og senker serumkonsentrasjonen av opioid med opptil 60%. (29-31). Teoretisk ville det derfor være bedre å bruke et antikonvulsivum som ikke interagerer, men som ellers har samme symptomatisk abstinensdempende effekt (20).

I denne pilotstudien over 10 dager undersøkte vi kombinasjonen buprenorfin 6 dager/valproat 10 dager for 12 inneliggende abstinente pasienter med omfattende blandingsavhengighet, lang misbrukskarriere og stor psykiatrisk komorbiditet. Kontrollgruppen var 50 blandingsabstinente pasienter tradisjonelt behandlet med klonidin og karbamazepin i 10 dager. Som pilotsstudie er tolv pasienter akseptabelt. Bruk av historisk kontrollgruppe med noe høyere gjennomsnittsalder, noe sterkere opiatdominert og med noe lengre ruskarriere kan kritiseres. Pasientene i kontrollgruppen hadde imidlertid samme diagnose og samme eksklusjons- og inklusjonskriterier. Med de nevnte svakheter blir sammenligningen likevel meningsfull.

Resultatene viste at kombinasjonen buprenorfin/valproat er en trygg og sikker behandling av abstinens etter blandingsmisbruk. Den reduserer abstinensplagene allerede fra dag 1, får flere til å gjennomføre abstinensperioden og dermed mulighet til å gå videre i behandling, sammenlignet med tradisjonell behandling. Bivirkningene er beskjedne ved så kort behandling. Den påvirker heller ikke blodtrykk, puls eller leverfunksjonsprøver. Dette er også en fordel i forhold til klonidin som senker blodtrykket. Valproat kan hos gravide gi fosterskade (spina bifida) i 2-4 %, mot 1-2 % for karbamazepin. Vi anbefaler å ta gravitetest hos fertile kvinner. Retensjonsraten er på høyde med de tyske studiene og bedre enn for tradisjonell norsk behandling med klonidin og karbamazepin.

Interaksjonsstudien med serumbestemmelser og adekvat metodikk bekreftet at det ikke forekom interaksjon mellom buprenorfin og valproat. En viss usikkerhet kunne blitt stående, fordi det bare ble tatt en måling av kombinasjonen pr. pasient. Her var "steady state" konsentrasjonen bare oppnådd for buprenorfin, men ikke for valproat. Siden dette var en klinisk studie med



fastsatt nedtrappings skjema, var det praktisk umulig å få gjort flere målinger på samme dose buprenorfin. Protokollen ble diskutert i forkant med spesialist i klinisk farmakologi, Trond Aamo, Avdeling for legemidler, Trondheim nettopp på dette punktet og ble akseptert av han. Imidlertid har vi også et annet klinisk materiale med gjentatte målinger, der pasienter har kombinert valproat og buprenorfin for behandling av dobbeltdiagnosene opioidavhengighet og bipolar lidelse eller opioidavhengighet og epilepsi uten å finne interaksjon mellom medikamentene, så vi føler oss rimelig trygge på konklusjonen.

Kortere tid i avgiftningsbehandling i forhold til metadon/karbamazepin og buprenorfin/oxazepam er samfunnsøkonomisk besparende.

Studien bør følges opp med en større randomisert dobbelt blind undersøkelse. Denne bør gjøres av andre, ettersom vi er så fornøyd med resultatene at vi allerede har implementert behandlingen i den kliniske hverdag.

#### **4.9 Konklusjon**

Resultatet av pilotprosjektet viste en tendens til bedre retensjonsrate dersom man bruker kombinasjonen buprenorfin/valproat (67 %) versus karbamazepin/klonidin (50 %), selv om forskjellen ikke var signifikant. For kombinasjonen buprenorfin/valproat fant vi signifikant symptomlette i abstinensplager allerede fra dag 1 og dette gjaldt for storparten av behandlingsperioden. Det var også for samme kombinasjonen en signifikant bedring i psykisk symptombelasting. Behandlingen påvirket ikke blodtrykk, puls og leverfunksjon. Bivirkningene var beskjedne og førte ikke til seponering og avbrudd i behandlingen. Serumkonsentrasjonsmålinger viste at det ikke er farmakologisk interaksjon mellom buprenorfin og valproat. Dette er en stor fordel. Både pasienter og personalet var meget godt fornøyd med medikamentkombinasjonen.

Totalt sett synes kombinasjonsbehandling med buprenorfin og valproat å være en lovende og effektiv metode for behandling av blandingsabstinens (opiat, benzodiazepiner og andre rusmidler) og bedre enn tradisjonell behandling med klonidin og karbamazepin.

Studien bør følges opp med en større randomisert studie.

## Litteraturliste

1. Kleber, HD. Ultrapid opiate detoxification. *Addiction*, 1998, 93, 1629-33.
2. Jaffe, JH. Pharmacological treatment of opioid dependence. Current techniques and new findings. *Psychiatric Annals*, 1995, 25, 369-75.
3. Mattcik, RP and Hall, W. Are detoxification programmes effective? *Lancet*, 1996, 347, 97-100.
4. Watten RG, Waal H. Avrusing fra vilje til medisin. SIRUS rapport 2001 nr 3.
5. Gowing I, Ali R, White J. Buprenorphine for management of opioid withdrawal. *Cochrane Library*, 2002, Issue 2, Oxford.
6. Statens beredning for medicinsk utvardering (SBU). Farmakologisk behandling av alkoholabstinenssyndromet. I behandling av alkohol och narkotikaproblem, 2001, rapport 156/1, 81-149, Stockholm.
7. Cheskin LJ, Fudala PJ, Johnson RE. A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opiodes. *Drug Alcohol Depend* 1994;36:115-21.
8. Nigam AK, Ray R, Tripathi BM. Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine. *J Subst Abuse Treat* 1993;10:391-4.
9. O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM, Schottenfeld RS, Kosten TR, Rounsaville BJ. Three methods of opioid detoxification in primary care setting. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1997;27:526-30.
10. Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Serretti A, Tempesta E. Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 1994;36:139-45.
11. Blenow G, Fergusson A, Medvedeo A. Buprenorfin nytt alternativ för avgiftning av heroinister. Ger lindrigare abstinensbesvär, som klingar av snabbare. *Läkartidningen* nr. 15, 2000;97:1830-3.
12. Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA* 1992;267:2750-5.
13. Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Johnson RE 1998. A clinical trial of buprenorphine: comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:72-8.
14. Nordli E, Vøyvik T, Aasland OG. Behandlingstilbud for medikamentavhengige. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 25, 2002;122:2455-7.
15. Garcia-Borreguero D, Bronisch T, Apelt S, Yassouridis A, Emrich H. Treatment of benzodiazepine withdrawal symptoms with carbamazepine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1991; 241(3):145-50.
16. Lambie DG, Johnson RH, Vayasanan ME, Whiteside EA. Sodium valproate in the treatment of alcohol withdrawal syndrom. *Austr N Z J Psychiatry*, 1980, 14, 213-5.

17. Hillbom M, Tokola R, Kuusela V, Karkkainen P, Kalli-Lemma L, Pilke A et al. Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid. *Alcohol*, 1989, 6, 223-6.
18. Rosenthal RH, Perkel C, Singh P, Anand O, Miner CR. A pilot open randomized trial of valproate and phenobarbital in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Am J Addict*, 1998, 7, 189-97.
19. Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, Baer JS, Sloan KL. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Alcohol clin exp Res*, 2001, 25 (9), 1324-9.
20. Lølandsmo T, Kristensen Ø. Prevention and treatment of alcohol withdrawal symptoms (AWS) with valproate or carbamazepine. Paper presented at Think Bipolar Symposium, Bergen, 2002, March 19.
21. Derogatis LR. SCL-90-R. Administration, scoring and procedure manual. Clinical psychometric research, Baltimore 1992.
22. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90; an outpatient psychiatric rating scale – preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973;9:13-28
23. Vassend O, Lian L, Andersen HT. Norske versjoner av NEO-personality inventory, Symptom check list 90 revised og Giessen subjective complaints list. Del 1. *Tidsskr Nor Psykologfor* 1992;29:1150-60.
24. Malt U, Bech P, Dencher SJ, Elgen K, Ahlfors UG, Lingjærde O. Symptom check list (SCL 90) *Nor psykiatrisk tidsskr* 1990;2:118-9.
25. Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ, Kanof PD. Two new rating scales for opiate withdrawal. *Am J drug alcohol abuse* 1987; 13(3):293-308
26. Nielsen JF. Benzodiazepiner – klinisk aspekter ved brug og nedtrapping. *Månedsskr Prakt Lægegærn* 1997, nov: 1433-43
27. Schneider U, Paetzold W, Eronat V, Huber TJ, Seifert J, Wiese B, Emrich HM. Buprenorphine and carbamazepine as a treatment for detoxification of opiate addicts with multiple drug misuse: a pilot study. *Addiction Biology* 2000; 5: 65-9
28. Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Passie T, Wiese B, Rollnik J, Emrich HM, Schneider U. Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs. methadone. *Pharmacopsychiatry*. 2002 Sep;35(5): 159-64.
29. Bell J, Seres V, Brown P et al. The use of serum methadone levels in patients receiving maintenance. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43:623-9
30. Kuhn KL, Halikas JA, Kemp KD. Carbamazepine treatment of cocaine dependence in methadone patients with dual opiate-cocaine addiction. *NIDA Res Monogr* 1989; 95:316-7
31. Saxon AJ, Whittaker S, Hawker CS. Valproic acid, unlike other anticonvulsants, has no effect on methadone metabolism: Two cases. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50(6):228-9



## Vedlegg 2

# SOWS

## Subjectiv opiat withdrawal scale

(Handelsman, 1987)

### Selvevaluering

Muntlig svaralternativ:	Ikke i det hele tatt	Litt	Moderat	Ganske mye	Ekstremt
Poeng tilordnet svar:	0	1	2	3	4

1. Jeg føler meg engstelig					
2. Jeg føler at jeg må gjespe					
3. Jeg svetter					
4. Øynene renner					
5. Nesa renner					
6. Jeg har gåsehud					
7. Jeg skjelver					
8. Jeg har varmetokter					
9. Jeg har frostrier					
10. Jeg verker i bein og muskler					
11. Jeg føler meg rastløs					
12. Jeg føler meg kvalm					
13. Jeg føler at jeg skal kaste opp					
14. Jeg har krampe i muskler					
15. Jeg har magekramper					
16. Jeg føler meg høy					

Poengsum					
Total poengsum					

## Vedlegg 3 – Klientkartleggings skjema

# KLIENTKARTLEGGINGSSKJEMA

## til bruk for tiltak i rusfeltet

1.1. Tiltaksnummer

1.2. Kommunenummer

1.3. Avdelingskode

2. Klientens fødselsnummer

### A. HENVENDELSE / SØKNAD OM BEHANDLING

3. Kjønn

 0 = Kvinne  
 1 = Mann

4. Alder

5. Bosted som registrert i folkeregister

 (Kommunenummer, Statistisk sentralbyrå)

6. Dato henvendelsen ble mottatt

 dag måned år

7. Formell henvisende instans

 0 = Egen henvendelse, familie, venner, arb giver etc.  
 1 = Helse- og sosialtjeneste (1. linjetjenesten); Bamevern; A-etat; Trygdeetat  
 2 = Spesialtiltak for rusmiddelmisbrukere  
 3 = Annen spesialisttjeneste (2. linjetjenesten)

8. Hovedformål med henvendelsen

 0 = Veiledning, rådgivning  
 1 = Utredning, vurdering  
 2 = Akuttbehandling (krisehjelp, avrusning)  
 3 = Annen behandling  
 4 = Omsorg, botilbud eller annet

9. Har vært i behandling ved dette tiltaket tidligere?

 0 = Nei  
 1 = Ja  
 9 = Ukjent

10. Resultat av henvendelsen

 0 = Inntak  
 1 = Avslått  
 2 = Videreformidlet  
 3 = Satt på venteliste  
 4 = Søknaden trukket. → Registrer "0" i pkt 11, gå så til 43 og avslutt skjema

11. Hvis avslått/videreformidlet, hvorfor?

 0 = Ikke avslått/ikke videreformidlet  
 1 = Ikke plass/kapasitet  
 2 = Ikke gitt finansieringsgaranti  
 3 = Utenfor målgruppe  
 4 = Utenfor geografisk opptaksområde  
 5 = Tidligere dårlig behandlingserfaring  
 6 = Annet  
Hvis avslått/ videreformidlet gå til 43 og avslutt skjema

## B. SITUASJON VED BEHANDLINGSSTART

### 12. Møtt til behandling

- 0 = Nei → Gå til 13.1 og avslutt skjema  
 1 = Ja → Gå til 13.2 og videre i skjema

### 13.1 Dato for registrert ikke møtt (avslutt skjema)

Gå til 43 og avslutt  
dag måned år

### 13.2 Dato for behandlingsstart

dag måned år

### 14. Lovgrunnlag for inntak i behandling

- Frivillig:**  
00 = Frivillig uten lovgrunnlag  
01 = Lov om sosiale tjenester § 6-1  
02 = Psykisk helsevernloven § 2-1  
03 = Lov om barnevernstjenester § 4-4
- Tvang med samtykke fra klient:**  
04 = Lov om sosiale tjenester § 6-3  
05 = Psykisk helsevernloven § 2-2  
06 = Lov om barnevernstjenester § 4-26
- Tvang uten samtykke fra klient:**  
07 = Lov om sosiale tjenester § 6-2  
08 = Lov om sosiale tjenester § 6-2a  
09 = Psykisk helsevernloven §§ 3-1 til 3-8  
10 = Lov om barnevernstjenester § 4-24
- Annet:**  
11 = Straffegjennomføringsloven §§ 12, 43  
12 = Straffeloven § 53  
13 = Annet

### 15. Høyeste fullførte utdanning

- 0 = Ikke avsluttet grunnskole  
1 = Grunnskole  
2 = Videregående skole/gymnas/yrkesskole  
3 = Faglig yrkesutdanning  
4 = Høyere utdanning (universitet, høyskole)  
9 = Ukjent

### 16. Yrkesstatus

- 0 = Uten beskjeftigelse  
1 = Heltidsjobb  
2 = Deltidsjobb  
3 = Under utdanning  
4 = Deltidsjobb og under utdanning  
9 = Ukjent

### 17. Viktigste inntekt siste 4 uker

- 00 = Forsørget av andre  
01 = Arbeidsinntekt  
02 = Studielån/stipend  
03 = Dagpenger (arbeidsledig)  
04 = Sykepenger  
05 = Delvis sykepenger  
06 = Yrkesmessig attføring  
07 = Rehabiliteringspenger  
08 = Uførepensjon  
09 = Alderspensjon  
10 = Stønad til enslig forsørger  
11 = Sosialhjelp  
12 = Annet  
99 = Ukjent

### 18. Juridisk sivilstatus

- 0 = Ugift  
1 = Gift  
2 = Registrert partnerskap  
3 = Separert  
4 = Skilt  
5 = Enke/enkemann  
9 = Ukjent

### 19. Bodd alene siste 4 uker?

- 0 = Ingen bolig  
1 = Nei  
2 = Ja  
9 = Ukjent

### 20. Samlivsforhold siste 4 uker

- 0 = Bor ikke i parforhold  
1 = Bor i parforhold  
9 = Ukjent

### 21. Bodd med barn under 18 år siste 4 uker?

- 0 = Nei  
1 = Ja  
9 = Ukjent

### 22. Hatt en stabil bosituasjon siste 4 uker?

- 0 = Nei  
1 = Ja  
9 = Ukjent

### 23. Boligforhold siste 4 uker

- 0 = Ingen bolig  
1 = Hospits/hybelhus/hotell  
2 = Institusjon (vernehjem, rehabiliteringssenter, behandlingstinstitusjon, fengsel)  
3 = Hos foreldre  
4 = Hos andre  
5 = Egen privat bolig (eiet eller leiet)  
9 = Ukjent

### 24. Hvis bodd sammen med samlivspartner/kjæreste siste 4 uker, er denne misbruker?

- 0 = Ikke bodd med samlivspartner/kjæreste  
1 = Nei, samlivspartner er ikke misbruker  
2 = Ja, samlivspartner er misbruker  
9 = Ukjent

### 25. Er klienten gravid?

- 0 = Ikke kvinne  
1 = Nei  
2 = Ja  
9 = Ukjent

### 26. Statsborgerskap og etnisk bakgrunn

- 0 = Norge  
1 = Norden utenom Norge  
2 = Vest-Europa utenom Norden  
3 = Øst-Europa  
4 = Asia (inkl. Tyrkia)  
5 = Afrika  
6 = Sør- og Mellom-Amerika (inkl. Mexico)  
7 = Nord-Amerika  
8 = Oseania/Australia  
9 = Ukjent

Statsborgerskap Fødeland Mors fødeland Fars fødeland

### 27. Noen kroppslige skader eller sykdommer som påvirker livsførsel eller livskvalitet?

- 0 = Nei  
1 = Ja  
9 = Ukjent

### 28. Vet klienten at hun/han er kronisk bærer av blodsmittevirus

- 0 = Klienten vet ikke  
1 = Ja, er kronisk bærer  
9 = Ukjent om klienten vet

Hepatitt B Hepatitt C HIV



## B. SITUASJON VED BEHANDLINGSSTART

### 29. Hatt en lengrevarende periode hvor hun/han har:

Siste 4 uker i livet (Begge kolonner må besvares for hvert spørsmål).  
0 = Nei 1 = Ja 9 = Ukjent

- Hatt alvorlige depresjoner
- Hatt alvorlig angst
- Hatt alvorlige spenninger/smerter i kroppen
- Hatt vrangforestillinger/hallusinasjoner
- Blitt foreskrevet medisiner for et eller annet psykisk/følelsesmessig problem
- Hatt alvorlige tanker om å ta livet av seg

### 30. Har noen gang forsøkt å ta livet av seg?

- 0 = Nei  
1 = Ja, ved overdose  
2 = Ja, på annen måte  
3 = Både ved overdose og på annen måte  
9 = Ukjent

### 31. Har mottatt profesjonell hjelp for psykiske problemer

- 0 = Nei  
1 = Ja  
9 = Ukjent

### 32. Har vært i behandling i noen form for behandlingstiltak for rusmiddelbruk tidligere?

- 0 = Nei, aldri  
1 = Poliklinisk  
2 = Institusjon  
3 = Poliklinisk og institusjon  
9 = Ukjent

### 33. Hvis vært i noen form for behandling for rusmiddelbruk tidligere, hvor lenge er det siden siste behandling?

- Angi antall måneder siden siste behandling  
(Eks.: 1 mnd. = 001; 12 mndr. = 012; 12 år = 144)  
000 = Vært i behandling, men ukjent når sist  
888 = Ikke vært i behandling  
999 = Ukjent om noen gang vært i behandling

### 34. Antall rusmidler brukt siste 6 måneder

- Angi antall rusmidler  
00 = Ingen  
99 = Ukjent

### 35. Rusmiddelprofil siste 6 måneder

	Type rusmiddel (Bruk koden nedenfor)	Inntaksmåte (Bruk koden nedenfor)	Hvor ofte brukt siste 4 uker (Bruk koden nedenfor)	Alder brukt første gang	Hvor lenge problemyfylt bruk (Antall år)
Mest brukte rusmiddel	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Annet rusmiddel som brukes	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Annet rusmiddel som brukes	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Annet rusmiddel som brukes	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
	00 = Ingen 01 = Alkohol 02 = Cannabis 03 = Heroin/andre opiater 04 = Vanedannende medikamenter 05 = Sentral-stimulerende midler 06 = LSD og likn. 07 = Ecstasy 08 = Løsemidler 09 = Rødsprit o.l. 10 = Annet 99 = Ukjent	0 = Drikker/spiser 1 = Injiserer 2 = Røyker 3 = Sniffer 9 = Ukjent	0 = Ikke brukt 1 = Sjeldnere enn 1 gang i uken 2 = Omtrent ukentlig 3 = 2-4 dager i uken 4 = Daglig eller nesten daglig 9 = Ukjent	99 = Ukjent	00 = Ikke 01 = Ett år eller mindre 99 = Ukjent

### 36. Brukt sprøyter noen gang?

- 0 = Nei  
1 = Ja  
9 = Ukjent

### 37. Hvis brukt sprøyter, alder første gang

- Angi alder i år  
00 = Aldri brukt sprøyter  
99 = Ukjent

### 38. Sprøytebruk siste 4 uker

- 0 = Ikke brukt  
1 = Sjeldnere enn 1 gang i uken  
2 = Omtrent ukentlig  
3 = 2-4 dager i uken  
4 = Daglig eller nesten daglig  
9 = Ukjent

### 39. Overdose/livstruende forgiftning (intox)

- 0 = Nei, aldri  
1 = 1 gang  
2 = 2-3 ganger  
3 = 4-10 ganger  
4 = Mer enn 10 ganger  
9 = Ukjent

- Alkohol Narkotika Medikament Kombinasjon





## Vedlegg 4 – SCL-90-R

---

*Navn, fødselsnummer, adresse*

*Dato for utfylling:*

### SCL-90-R

INSTRUKSJON: På de følgende sidene finner du listet opp en rekke plager og problemer som man av og til har. Les nøye gjennom hvert enkelt spørsmål - eller påstand - én for én, og sett ring rundt det svaralternativet som best beskriver HVOR MYE HVERT ENKELT PROBLEM HAR PLAGET' DEG ELLER VÆRT TIL BESVÆR I LØPET AV DE SISTE 7 DAGER, i dag medregnet.

Svarene du kan velge mellom er plassert over hver kolonne øverst på sidene. Du kan enten svare «ikke i det hele tatt» (0), «litt» (1), «måtelig» (2), «ganske mye» (3), eller «veldig mye» (4) på det enkelte spørsmål. Sett ring, rundt bare ett tall for hvert spørsmål.

Eksempel:

I løpet av de siste 7 dager, hvor mye har du vært plaget av:

	ikke i det hele tatt	litt	måtelig	ganske mye	veldig mye
Vondt i kroppen	0	1	2	3	4

I løpet av de siste 7 dager, hvor mye har du vært plaget av :

	ikke i det hele tatt	litt	måtelig	ganske mye	veldig mye
1. Hodeverk	0	1	2	3	4
2. Nervøsitet eller indre uro	0	1	2	3	4
3. Gjentatte ubehagelige tanker som ikke vil gi slipp	0	1	2	3	4
4. Matthet eller svimmelhet	0	1	2	3	4
5. Tap av seksuell lyst og interesse	0	1	2	3	4
6. Føler deg kritisk mot andre mennesker	0	1	2	3	4
7. Tror at en annen person kan kontrollere tankene dine	0	1	2	3	4
8. Føler at andre er skyld i de fleste av, dine problemer	0	1	2	3	4
9. Vansker med å huske saker og ting	0	1	2	3	4
10. Bekymringer over slurv og uforsiktighet	0	1	2	3	4
11. Blir lett forarget eller irritert	0	1	2	3	4
12. Smerter i hjerteregionen eller bryst	0	1	2	3	4
13. Føler deg redd for åpne plasser eller på gaten	0	1	2	3	4
14. Føler deg energifattig eller langsommere enn vanlig	0	1	2	3	4
15. Tanker om å ta ditt liv	0	1	2	3	4
16. Hører stemmer som andre ikke hører	0	1	2	3	4
17. Skjelvinger	0	1	2	3	4
18. Føler at mennesker flest ikke er til å stole på	0	1	2	3	4
19. Dårlig matlyst	0	1	2	3	4
20. Gråter lett	0	1	2	3	4
21. Føler deg blyg eller engstelig i forhold til det motsatte kjønn	0	1	2	3	4
22. Føler deg liksom lurt i en felle eller fanget	0	1	2	3	4

I løpet av de siste 7 dager, hvor mye har du vært plaget av :

	ikke i det hele tatt	litt	måtelig	ganske mye	veldig mye
23. Blir plutselig redd uten grunn	0	1	2	3	4
24. Ukontrollerbare raseriutbrudd	0	1	2	3	4
25. Føler deg engstelig for å gå hjemmefra alene	0	1	2	3	4
26. Klandrer eller bebreider deg selv for saker og ting	0	1	2	3	4
27. Smerter i korsryggen	0	1	2	3	4
28. Føler at det er vanskelig å få ting gjort	0	1	2	3	4
29. Føler deg ensom	0	1	2	3	4
30. Føler deg nedtrykt	0	1	2	3	4
31. Uroer og bekymrer deg for mye over saker og ting	0	1	2	3	4
32. Føler deg uten interesse for ting	0	1	2	3	4
33. Føler deg engstelig og redd	0	1	2	3	4
34. Føler deg lett såret	0	1	2	3	4
35. Føler at noen mennesker leser dine private tanker	0	1	2	3	4
36. Føler at andre ikke forstår deg eller bryr seg om deg	0	1	2	3	4
37. Føler at andre mennesker er uvennlige eller at de misliker deg	0	1	2	3	4
38. Må gjøre ting meget langsomt for å være sikker på at det blir riktig	0	1	2	3	4
39. Har hjertebank eller føler at hjerteslagene nærmest løper av gårde	0	1	2	3	4
40. Har kvalme eller urolig mage	0	1	2	3	4
41. Føler deg underlegen eller mindreverdige	0	1	2	3	4
42. Verk eller ømhet i musklene	0	1	2	3	4
43. Føler at andre iakttar eller snakker om	0	1	2	3	4

I løpet av de siste 7 dager, hvor mye har du vært plaget av :

	ikke i det hele tatt	litt	måtelig	ganske mye	veldig mye
44. Har vanskeligheter med å sovne	0	1	2	3	4
45. Må kontrollere det du gjør en eller flere ganger	0	1	2	3	4
46. Problemer med å kunne bestemme deg	0	1	2	3	4
47. Føler deg engstelig for å reise med buss, trikk, tog, o.l.	0	1	2	3	4
48. Pustebesvær eller besvær med å få luft	0	1	2	3	4
49. Varme- eller kuldetokter gjennom kroppen	0	1	2	3	4
50. Må unngå bestemte saker, plasser eller situasjoner fordi de gjør deg engstelig	0	1	2	3	4
51. Blir «tom» i hodet	0	1	2	3	4
52. Nummenhet og prikking i deler av kroppen	0	1	2	3	4
53. Klump i halsen	0	1	2	3	4
54. Føler håpløshet med henblikk på fremtiden	0	1	2	3	4
55. Konsentrasjonsproblemer	0	1	2	3	4
56. Føler deg svak i deler av kroppen	0	1	2	3	4
57. Føler deg ansent eller oppjaget	0	1	2	3	4
58. Føler deg tung i armer og ben	0	1	2	3	4
59. Tanker om døden eller hvordan det er å dø	0	1	2	3	4
60. Spiser for mye	0	1	2	3	4
61. Føler ubehag når andre mennesker iakttar eller snakker om deg	0	1	2	3	4
62. Har tanker som ikke er dine	0	1	2	3	4
63. Føler trang til å slå, skade eller gjøre andre vondt	0	1	2	3	4
64. Våkner tidlig om morgenen	0	1	2	3	4

I løpet av de siste 7 dager, hvor mye har du vært plaget av :

	ikke i det hele tatt	litt	måtelig	ganske mye	veldig mye
65. Føler en slags tvang mht. å måtte utføre visse handlinger flere ganger eller å måtte utføre dem på en helt bestemt måte – f.eks. berøre visse ting, telle eller vaske	0	1	2	3	4
66. Urolig eller forstyrret søvn	0	1	2	3	4
67. Kjenner impulser til å slå i stykker eller smadre ting	0	1	2	3	4
68. Har tanker eller ideer som andre ikke har, eller ikke forstår seg på	0	1	2	3	4
69. Føler deg meget sjenert eller forsagt når du er sammen med andre	0	1	2	3	4
70. Føler ubehag når du omgås mange mennesker på en gang, f. eks i butikker eller på kino	0	1	2	3	4
71. Føler det som om alt mulig er anstrengende	0	1	2	3	4
72. Angst eller panikkanfall	0	1	2	3	4
73. Føler ubehag ved å spise eller drikke ute blant folk, f. eks. på kafé, bar eller restaurant	0	1	2	3	4
74. Havner ofte i heftig diskusjoner eller i krangel	0	1	2	3	4
75. Føler deg nervøs når du må være alene	0	1	2	3	4
76. Synes at andre ikke setter nok pris på det du gjør	0	1	2	3	4
77. Føler deg ensom, selv når du er sammen med andre	0	1	2	3	4
78. Føler deg så urolig at du ikke kan sitte stille	0	1	2	3	4
79. Føler deg verdiløs	0	1	2	3	4
80. Føler at noe vondt eller leit vil komme til å hende deg	0	1	2	3	4
81. Skriker og kaster ting	0	1	2	3	4

I løpet av de siste 7 dager, hvor mye har du vært plaget av :

	ikke i det hele tatt	litt	måtelig	ganske mye	veldig mye
82. Er redd for å skulle besvime når du er ute blant folk	0	1	2	3	4
83. Føler at folk vil komme til å utnytte deg om de får sjansen til det	0	1	2	3	4
84. Har seksuelle tanker og forestillinger som bekymrer deg	0	1	2	3	4
85. Har tanker om at du bør straffes for syndige ting du har gjort	0	1	2	3	4
86. Har skremmende tanker og forestillingsbilder	0	1	2	3	4
87. Tanker om at det er noe alvorlig feil med kroppen din	0	1	2	3	4
88. Føler deg aldri nær noe annet menneske	0	1	2	3	4
89. Skyldfølelse	0	1	2	3	4
90. Tror at det er noe i veien med din forstand	0	1	2	3	4

## Vedlegg 5 – Samtykkeerklæring

### **Pasientinformasjon – Subutex/Orfiril prosjektet for behandling av blandingsabstinens (opioider, benzodiazepiner og andre rusmidler) – versjon 12.12.02.**

Dersom du er mellom 20 og 50 år og lider av abstinens pga avhengighet av opioider, benzodiazepiner og/eller alkohol, cannabis og amfetamin, vil vi spørre deg om å delta i en vitenskaplig undersøkelse av Subutex og Orfiril Long, mens du er innlagt i avdelingen. Undersøkelsen gjøres i regi av A-klinikken, Vest-Agder klinikkene. Avd.overlege Terje Lølandsmo, Kongsgård Alle 71, 4632 Kristiansand (tlf. 38148000) er prosjektansvarlig. Desitin Pharma som produserer Orfiril Long og Schering Plough som produserer Subutex, støtter prosjektet økonomisk.

Subutex har vist å kunne redusere opiatabstinensplagene i flere undersøkelser gjort i utlandet, men er ikke systematisk undersøkt i Norge for dette formål. Orfiril er et godt middel i forebygging av krampeanfoll, stabilisering av stemningsleiet og lindring av alkohol og benzodiazepinabstinens. Orfiril har vært brukt i 40 år, men foreløpig ikke for blandingsabstinens. Orfiril og Subutex synes å gå godt sammen. Vi har til nå ikke hatt gode nok midler for å behandler blandingsabstinens. Formålet med undersøkelsen går ut på å finne ut om kombinasjonen av Orfiril og Subutex er velegnet i behandling av blandingsabstinens. I så fall vil vi i neste omgang gjøre en sammenlignende studie med tidligere behandling. Undersøkelsen er vurdert av Regional etisk komité i helseregion Sør og Statens legemiddelverk.

1. Subutex tablettene gis under tilsyn. De skal ikke svelges, men legges under tunga og smelter der. Subutex tablettene skal inntas første dag når abstinensen melder seg og deretter daglig i til sammen seks dager etter fastsatt skjema. Tablettene er på 2 mg og du får en dose om morgenen og en om kvelden.
2. Orfiril skal først og fremst hjelpe mot benzodiazepinabstinensen, som kommer senere i forløpet. Du vil få første dose dag tre i mixturform, deretter depottabletter morgen og kveld Hver depottablett er på 600 mg.
3. Behandlingen går over 7-14 dager og vil bli avsluttet når urinen er fri for opiater, benzodiazepiner, alkohol og amfetamin.
4. Gravide og kvinner som ammer, samt pasienter som får behandling for epilepsi, kan dessverre ikke delta. Det samme gjelder om du har en alvorlig fysisk eller psykisk sykdom. Kvinner i fertil alder må ha sikker prevensjon etter samtale med lege.
5. Faste medisiner, som er utskrevet av lege kan benyttes. Benzodiazepiner ( Vival, Stesolid, Sobril, Rivotril, Somadril, Xanor, Rohypnol osv.) og andre A



og B-preparater som vil virke inn på undersøkelsen og kan ikke benyttes. Du må derfor straks slutte med dem.

6. Før oppstart gjøres undersøkelse av lege. Lege og sykepleier er tilgjengelig daglig , dersom det oppstår spørsmål.
7. Hver dag fylles ut skjema av deg og prosjektmedarbeider. Blod- og urinprøver tas flere ganger under oppholdet.
8. Bivirkninger er sjeldne og milde under så kort behandling. For Orfiril er hodepine, innsovningsvansker, tretthet og forbigående fall i blodplattetallet beskrevet. For Subutex er det beskrevet svette, våkenhet og hodepine.
9. Det er tegnet forsikring på alle i Legemiddelansvarsforsikringen.
10. Deltagelse i prosjektet er frivillig. Man kan trekke seg fra studien på et hvilket som helst tidspunkt uten å oppgi grunn. De som ikke ønsker å delta, vil få vanlig behandling med Catapressan og Tegretol.
11. Vi gjør oppmerksom på at kontrollmyndighetene (SLV) vil kunne ha behov for å sjekke at opplysninger gitt i studien, stemmer med opplysninger gitt i din journal for å kontrollere studiens kvalitet. Alle opplysninger vil bli behandlet konfidensielt.

### **SAMTYKKEERKLÆRING**

Jeg har lest gjennom og er kjent med pasientinformasjonen. Jeg samtykker i å delta i prosjektet.

Kristiansand S:

Kristiansand S:

-----  
pasientunderskrift  
informasjon)

-----  
prosjektmedarbeider (har gitt

Kristiansand S:

-----  
prosjektleder (utprøver)





Research article

Open Access

## Treatment of polydrug-using opiate dependents during withdrawal: towards a standardisation of treatment

Øistein Kristensen\*<sup>1</sup>, Terje Lølandsmo<sup>1</sup>, Åse Isaksen<sup>1</sup>, John-Kåre Vederhus<sup>1</sup> and Thomas Clausen<sup>2</sup>

Address: <sup>1</sup>Addiction Unit, Sørlandet Hospital, Kristiansand, Norway and <sup>2</sup>Unit for Addiction Medicine, Institute of Psychiatry, University of Oslo, Norway

Email: Øistein Kristensen\* - oistein.kristensen@sshf.no; Terje Lølandsmo - terje.lolandsmo@sshf.no; Åse Isaksen - ase.isaksen@sshf.no; John-Kåre Vederhus - john-kare.vederhus@sshf.no; Thomas Clausen - thomas.clausen@medisin.uio.no

\* Corresponding author

Published: 15 November 2006

Received: 24 August 2006

BMC Psychiatry 2006, 6:54 doi:10.1186/1471-244X-6-54

Accepted: 15 November 2006

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/6/54>

© 2006 Kristensen et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### Abstract

**Background:** The growing tendency among opioid addicts to misuse multiple other drugs should lead clinicians and researchers to search for new pharmacological strategies in order to prevent life-threatening complications and minimize withdrawal symptoms during polydrug detoxification.

**Methods:** A non-randomised, open-label in-patient detoxification study was used to compare the short-time efficacy of a standardised regimen comprising 6 days Buprenorphine and 10 days Valproate (BPN/VPA) ( $n = 12$ ) to a control group ( $n = 50$ ) who took a 10-day traditional Clonidine/Carbamazepine (CLN/CBZ) regimen. Sixty-two dependent subjects admitted to a detoxification unit were included, all dependent on at least opioids and benzodiazepines. Other dependencies were not excluded.

**Results:** In the BPN/VPA group, 8 out of 12 patients (67%) completed treatment compared with 25 of 50 patients (50%) in the CLN/CBZ group; this difference between the groups was non-significant ( $p = 0.15$ ). Withdrawal symptoms were reduced in both groups, but only the BPN/VPA group achieved a reduction in withdrawal symptoms from day one. The difference between the two groups was significantly in favour of the BPN/VPA group for days 2 ( $p < 0.001$ ), 3 ( $p < 0.05$ ), 4 ( $p < 0.001$ ), 5 ( $p < 0.01$ ), 7 ( $p < 0.01$ ) and 8 ( $p < 0.05$ ). The BPN/VPA combination did not affect blood pressure, pulse or liver function, and the total burden of side-effects was experienced as modest. There appeared to be no pharmacological interactions of clinical concern, based on measurement of Buprenorphine and Valproate serum levels. Both the patients and the staff were satisfied with the standardised treatment combination.

**Conclusion:** Overall, the combination of Buprenorphine and Valproate seems to be a safe and promising method for treating multiple drug withdrawal symptoms. The results of this study suggest that the BPN/VPA combination is potentially a better detoxification treatment for polydrug withdrawal than the traditional treatment with Clonidine and Carbamazepine. However, a randomised, double-blind study with a larger sample size to confirm our results is recommended.

**Trial registration:** Clinical Trials.gov: NCT00367874

## Background

Withdrawal treatment appears to have no effect on long-term abstinence, so detoxification should lead to more definite drug-free treatment efforts. Nonetheless, detoxification can be a major obstacle for some patients, and the availability of managed and safe withdrawal is a prerequisite for long-term treatment.

There have been several studies on separate opioid or benzodiazepine withdrawal treatments [1-6]. However, studies that focus on polydrug detoxification are scarce, although benzodiazepine co-dependence is common in opiate abuse [7-9]. Other substances of abuse including stimulants, cannabis, hallucinogens and inhalants do not require specific treatment in patients who are being detoxified from sedative/hypnotics and/or opioids [10]. When opioid withdrawal is influenced by benzodiazepine co-dependence and withdrawal, the detoxification process becomes more complex with regard to both diagnosis and treatment regimen.

De Wet et al. report that opioid and benzodiazepine withdrawal syndromes have two distinct clinical symptoms/pathways, driven by different neurobiological mechanisms: noradrenergic activity in the locus coeruleus for opioid withdrawal and  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA-ergic) for benzodiazepine withdrawal [11]. However, there is a substantial overlap between the two in terms of clinical symptoms. These authors found that co-dependent patients concurrently detoxified from benzodiazepines and opioids reported more severe withdrawal symptoms than those detoxified from opioids alone, and concurrent benzodiazepine withdrawal exacerbated the opioid withdrawal symptoms. Benzodiazepine withdrawal diminishes the inhibitory GABA-ergic input to the locus coeruleus, hence the exacerbation.

There are traditionally two main regimens for opioid detoxification. The first uses opioid agonists such as Methadone (MET) or Buprenorphine (BPN) given in tapering doses. A meta-analysis showed no significant differences between BPN and MET in terms of retention in treatment and completers, but symptoms may resolve more quickly with BPN [12]. The second regimen uses non-opioids, medications not involved in the misuse pattern. There has been widespread use of  $\alpha$ -adrenergic antagonists such as Clonidine (CLN) because of their ability to reduce symptoms (e.g. tremor and restlessness) due to noradrenergic hyperactivity. Treatment with CLN has been standard in Scandinavia since 1980, mainly because there has been a "system culture" of resistance to the use of opioids in withdrawal regimes. However, studies that compare BPN and CLN conclude that BPN is associated with fewer adverse effects than CLN, and completion of withdrawal treatment is significantly more likely with BPN [12,13].

Benzodiazepine withdrawal has traditionally been treated by stepwise benzodiazepine (BZD) tapering or rapid discontinuation of BZD followed by symptom-reducing medication using antiepileptics e.g. Carbamazepine (CBZ) or Valproate (VPA). Zullino et al. showed that CBZ had proved efficient in several studies [14]. However, CBZ is a cyp 3A4 inducer that interacts with opioids such as MET and BPN. An up to 60% reduction in serum Methadone level has been reported when combined with CBZ [15,16]. Interaction of CBZ with the serum BPN level has so far received less attention, but our clinical experience has shown that this combination is troublesome.

In our clinical practice we have felt the need for a standardised and safe detoxification treatment regimen for our drug addicts, as dependence on multiple drugs is so common. A standardised regimen is viewed as an improvement over the previous practice of making individual adjustments in supplementary therapy during detoxification. The overall aim of this study was to establish a new safer standard treatment without interaction problems.

VPA is theoretically a promising candidate for treating sedative-hypnotic withdrawal because of its facilitating actions on GABA levels and GABA-A receptor function [17]. VPA does not interact with opioids and has shown good results in alcohol withdrawal [18-21]. However, studies of VPA in BZD withdrawal are scarce. Research has shown that VPA 150-1200 mg/day reduced the intensity of symptoms in protracted benzodiazepine withdrawal, as well as acting as an anticonvulsant [22]. In contrast, Rickels et al. could not confirm the positive effect of VPA on BZD withdrawal symptoms [23].

The objectives of the study were 1) to assess whether a novel standardised treatment regimen - Buprenorphine (BPN) combined with Valproate (VPA) - will result in fewer withdrawal symptoms during detoxification of opiate-polydrug users than the existing treatment regimen, i.e. Clonidine (CLN) combined with Carbamazepine (CBZ); 2) to determine whether there are differences in treatment retention between the BPN/VPA and the CLN/CBZ groups; and 3) to assess differences in clinical side-effects and biochemical interactions between the two treatment regimens.

## Methods

### Setting and participants

The study was conducted in an inpatient detoxification unit. All eligible patients admitted between February and November 2003 were invited to participate. Twelve patients were included. Inclusion criteria were opiate and benzodiazepine dependence according to the ICD-10 [24]. In addition, use of opioids and benzodiazepine was verified by urine analysis. Exclusion criteria were severe

mental illness, epilepsy and pregnancy. Co-dependence on other drugs (e.g. alcohol, cannabis, amphetamine or other stimulants) did not exclude individuals from participation. Mean number of dependence diagnosis per patient was 4.5 different drugs. The control group consisted of 50 patients admitted for detoxification before starting Medical-supported Maintenance Treatment (MMT) in 2000–2002; these patients met the same inclusion and exclusion criteria.

### **Ethics**

The study was approved by the National Committees for Research Ethics in Norway no. S-02165 and Norwegian Medicines Agency no. 02-09435. All patients in the intervention group gave written informed consent prior to treatment.

### **Treatment regimens**

Buprenorphine tablets (Subutex®) were administered sublingually for the first 6 days. The daily dosages were 6, 8, 8, 4, 2 and 2 mg, the first four days being divided into two daily doses.

Valproate (Orfiril long®) was given in dosage of 1200 mg, divided in two daily doses from day 3 onward. The medication was terminated when the urine was free of opiates and benzodiazepines.

The first dose of Buprenorphine was administered under supervision when the patient had obvious abstinence symptoms. The sublingual tablets were crushed to ensure good absorption and compliance.

### **Control group (n = 50)**

Carbamazepine (Tegretol®) tablets, 200 mg, 3 times daily (600 mg) for 10 days. Clonidine (Catapresan®) tablets, 50 – 100 µg, 3 times daily (150 – 300 µg) for 10 days.

### **Measurements**

#### **Treatment retention**

The primary outcome measure for determining the success of the treatment was the proportion of patients who were retained in treatment and followed the detoxification schedule.

#### **Questionnaires**

The *National Client Form for Addiction Treatment* [25] was administered prior to intervention to characterize the study population along sociodemographic (e.g. education, employment, social relation, housing), medical, substance use and psychiatric domains.

The *Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS)* [26] contains 16 symptoms, the intensity of which the patient rates on a scale of 0 (not at all) to 4 (extremely).

*Nielsen's Benzodiazepine Withdrawal Symptom Form* [27] was created on the basis of eight European studies; it measures abstinence symptoms during benzodiazepine withdrawal. It consists of 25 items, and the patient reports the intensity of the symptoms on a scale of 0 (not at all) to 10 (extremely). The instrument is also validated to measure changes in withdrawal symptoms during treatment.

### **Biochemical**

#### **Urine drug screening**

Urine samples were collected every second day. Urine drug screening results (Rhode Diagnostika, type Micro Screen Multi Drug Screen Cup) were coded qualitatively as positive or negative for metabolites of illicit opioids (cutoff = 300 ng/ml), benzodiazepine (cutoff = 200 ng/ml), amphetamine (cutoff = 300 ng/ml and THC (cutoff = 20 ng/ml).

#### **Blood analysis**

Serum levels of Buprenorphine and Valproate were measured in the mornings, 12 h after administration, on days 3, 4 and 10, and analyses were conducted in the Department for Clinical Pharmacology, St. Olavs Hospital, Trondheim, using LC/MS.

### **Statistical analysis**

The predetermined outcome measures were retention in treatment and reduction in withdrawal symptoms assessed by various rating scales. Retention in treatment (number of days staying in treatment) was determined by Kaplan-Meier survival analysis and a log rank test. Comparison between groups for SOWS was performed using the Mann-Whitney U-test. We analysed the data using SPSS for Windows, version 12.5.

### **Results**

#### **General characteristics**

Table 1 shows the background characteristics of the two groups. The control group (traditional treatment with CLN/CBZ) had the same diagnosis as the test group and had started using drugs at the same age, but was somewhat older and had a longer history of drug abuse, especially heroin and amphetamine. There were also fewer women in the control group.

#### **Treatment retention**

Figure 1 shows the proportion of patients in the two groups retained in treatment each day. Patients in the CLN/CBZ-group were less likely to complete the medical phase of detoxification than those in the BPN/VPA-group; retentions at the end were 67% (8 of 12 patients) in the BPN/VPA-group and 50% (25 of 50 patients) in the control group. The difference was not significant ( $p = 0.15$ , Kaplan-Meier survival analysis and log rank test). In the

**Table 1: Demographic data of patients treated with Buprenorphine/Valproate (BPN/VPA) n = 12, and Clonidine/Carbamazepine (CLN/CBZ) n = 50.**

	BPN/VPA – group	CLN/CBZ – group
Gender: Male (%)	42%	76%
Mean age (range)	28 (21–41)	38 (26–44)
Substance use:		
First time heroin use (mean age)	19	18
First time injected drugs (mean age)	20	18
Years of heroin use (mean years)	7	18
Years of BZD use (mean years)	13	19
Years of cannabis use (mean years)	14	22
Years of amphetamine use (mean years)	7	19

BPN/VPA group only two patients terminated treatment early. The reasons given were "craving" and restlessness. One of them was detoxified from Methadone. He had wrongly been given Buprenorphine too early, and this led to greater withdrawal distress. Two patients left the ward on day nine for unknown reasons. In the CLN/CBZ-group, 40% (20) of the patients terminated early (between days 3 and 6).

#### Reduction of withdrawal symptoms

Figure 2 shows the mean SOWS scores for the two groups in a visual day by day comparison. Both combinations showed reduced withdrawal symptoms, but only BPN/VPA showed a reduction from the first day. The difference was significant in favour of BPN/VPA for the first four days and days seven and eight (Mann-Whitney U-test,  $p < 0.05$ ). Withdrawal symptoms in the control group increased from day two to four, before the symptom burden decreased. Those who left treatment early did so during the critical period when withdrawal symptoms were most intense. About 40% had discontinued by day four in the control group with CLN/CBZ.

For the BPN/VPA group, the *Nielsen's Benzodiazepine Withdrawal Symptom Form* showed a similarly good reduction from day one, as did the SOWS score for this group. From day one to day two the average score decreased from 80 to 40 points and thereafter decreased slowly, down to 5 points on day ten.

None of the patients in either group developed psychosis or convulsions.

#### Safety evaluation

No serious adverse effects were reported by the BPN/VPA group and none discontinued treatment owing to adverse events. Mild discomfort from nausea was reported by two persons during the treatment phase; nausea is a well-known side-effect of Buprenorphine. Two patients in the BPN/VPA group initially mentioned headache and four reported sleep disturbance, which disappeared after two

or three days. These side-effects may also be due to Buprenorphine. Sleep difficulties were treated with Alimemazine 20–40 mg or Trimipramin 25–50 mg. Drowsiness, dry mouth and fall in blood pressure were commonly reported in the CLN/CBZ group; blood pressure had to be measured every day before and after the medications were given, and the dose of Clonidine had to be regulated owing to the lowered pressure. Daily measurements in the BPN/VPA group showed that pulse and blood pressure were stable (see Fig. 3). Overall, BPN/VPA had a better adverse effect profile and was well tolerated by the patients.

#### Laboratory tests

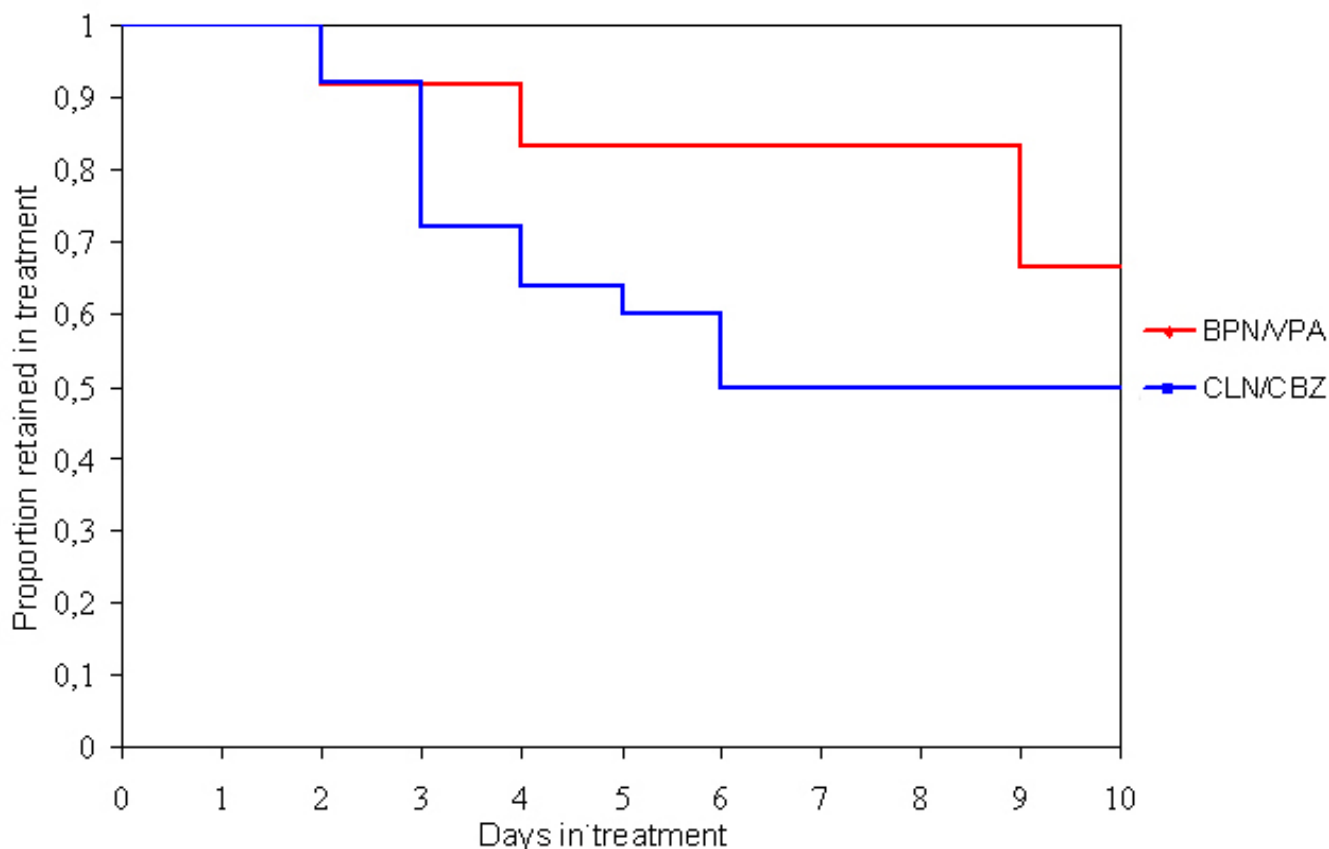
In the BPN/VPA group there was no change in haemoglobin, leucocytes or C-reactive protein (CRP) during treatment. Liver function tests (GT, AST and ALT) improved slightly (mean GT from 50 U/l to 40 U/l, mean AST from 67 U/l to 46 U/l and mean ALT from 93 U/l to 83 U/l).

#### Interaction study

Measurements of serum levels of Buprenorphine alone, and the combination Buprenorphine/Valproate after steady state, showed no interaction. The mean serum level ( $\pm$  SD) of Buprenorphine 4 mg  $\times$  2 was 1.50 ( $\pm$  0.55) nmol/l, and for the combination 1.55 ( $\pm$  0.35) nmol/l. The mean serum Valproate level decreased by 26% from 512 ( $\pm$  59)  $\mu$ mol/l for Valproate 600 mg  $\times$  2 alone to 367 ( $\pm$  56)  $\mu$ mol/l for Valproate 600 mg  $\times$  2 combined with Buprenorphine 4 mg  $\times$  2. We think this last finding is an artefact and will offer an explanation in the discussion section.

#### Discussion

The novel combination treatment, BPN/VPA, for opiate dependents with polydrug use proved to be significantly better than the previously established combination therapy, CLN/CBZ, in terms of reduced withdrawal symptoms during the observed 10-day detoxification period. Moreover, the BPN/VPA combination treatment did not involve



**Figure 1**

Proportion of patients retained in treatment. Kaplan-Meier analysis. Log rank test  $p = 0.15$ . Buprenorphine/Valproate group (BPN/VPA)  $n = 12$ , and Clonidine/Carbamazepine group (CLN/CBZ)  $n = 50$ .

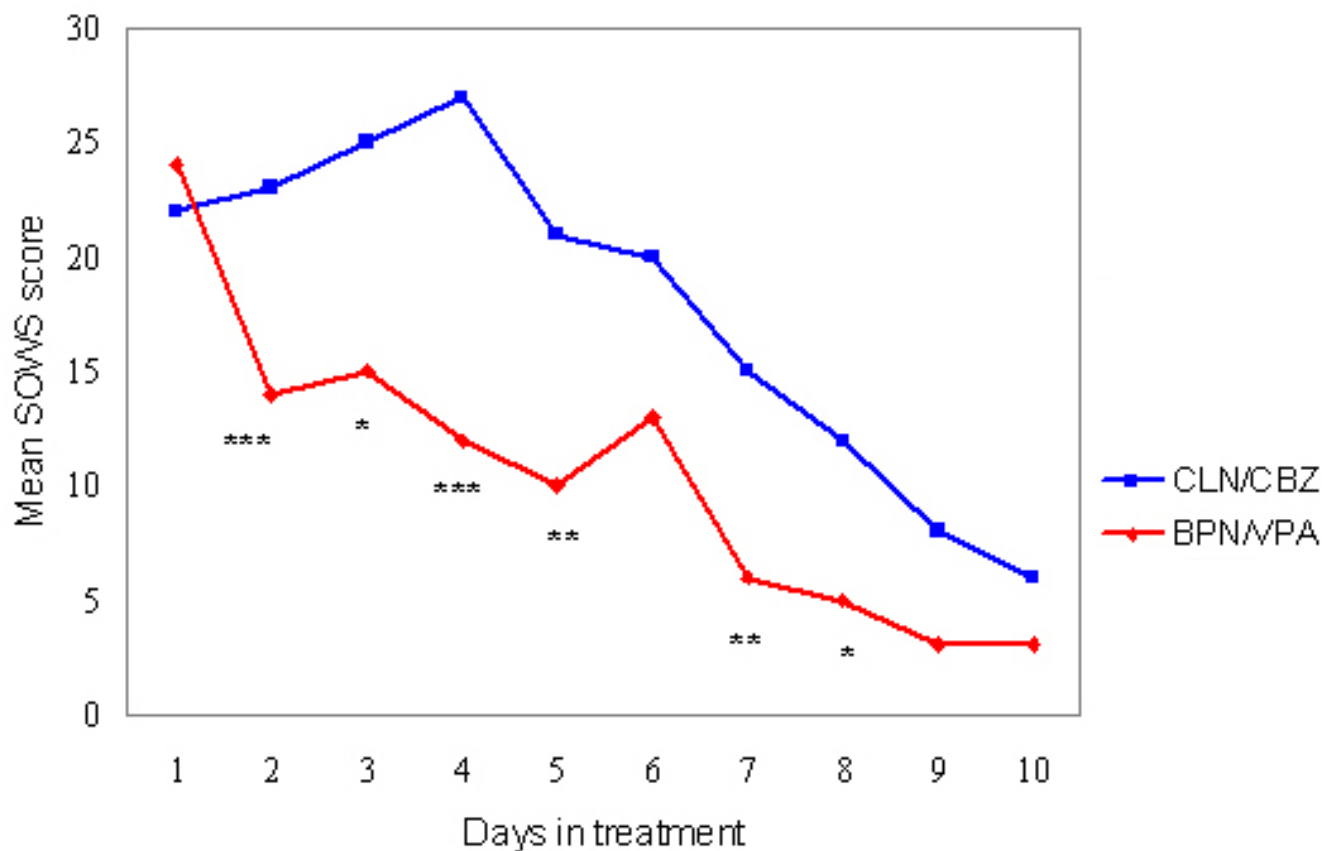
pharmacological interactions between BPN and VPA, and generally the therapy seemed to be safe, well tolerated and free of severe side-effects. Our results also indicate, although non-significantly, that retention in treatment was improved in the BPN/VPA group, probably as a result of the diminished total burden of withdrawal symptoms especially during the first days of detoxification. An additional advantage of our suggested standardised regimen is the cost-benefit aspect. Compared to BZD withdrawal with tapering doses, as De Wet et al. described [11], our regimen reduces the time needed for withdrawal treatment.

Polydrug withdrawal treatment has scarcely been investigated in the literature. However, careful examination of the addiction monotherapy literature reveals that co-dependency with other drugs is very common. For example, in the large NIDA Clinical Trials Network that studied 13 days of Buprenorphine-Naloxone for opioid detoxification, co-dependencies with cocaine, cannabis, alcohol etc. were observed [28]. Supplementary medications were

widely used to manage anxiety and restlessness (e.g. Oxazepam, Lorazepam, Phenobarbital and Hydroxyzine HCl), bone pain and arthralgias (e.g. Methocarbamol, Ibuprofen and Acetaminophen), nausea (e.g. Trimethoprimamide), diarrhoea (e.g. Loperamide and Donnatal) and insomnia (e.g. Zolpidem tartrate, Trazadone HCl, Doxepin HCl and Diphenhydramine). Most (80.3%) patients received at least one ancillary medication during the study, but the authors did not use a standard regime from the beginning.

A search of Medline and Cochrane Library using the keywords "polydrug addiction", "multiple drug addiction", "detoxification" and "withdrawal treatment" revealed only two relevant studies; both were combination studies from the same centre in Germany. Schneider et al. compared BPN/CBZ with Oxazepam/CBZ and found better retention rates in the BPN/CBZ group (73% vs. 67%) [29]. BPN/CBZ also resulted in a faster reduction of withdrawal symptoms. Seifert et al. compared BPN/CBZ with MET/CBZ and found best retention (71% vs. 42%) and propor-





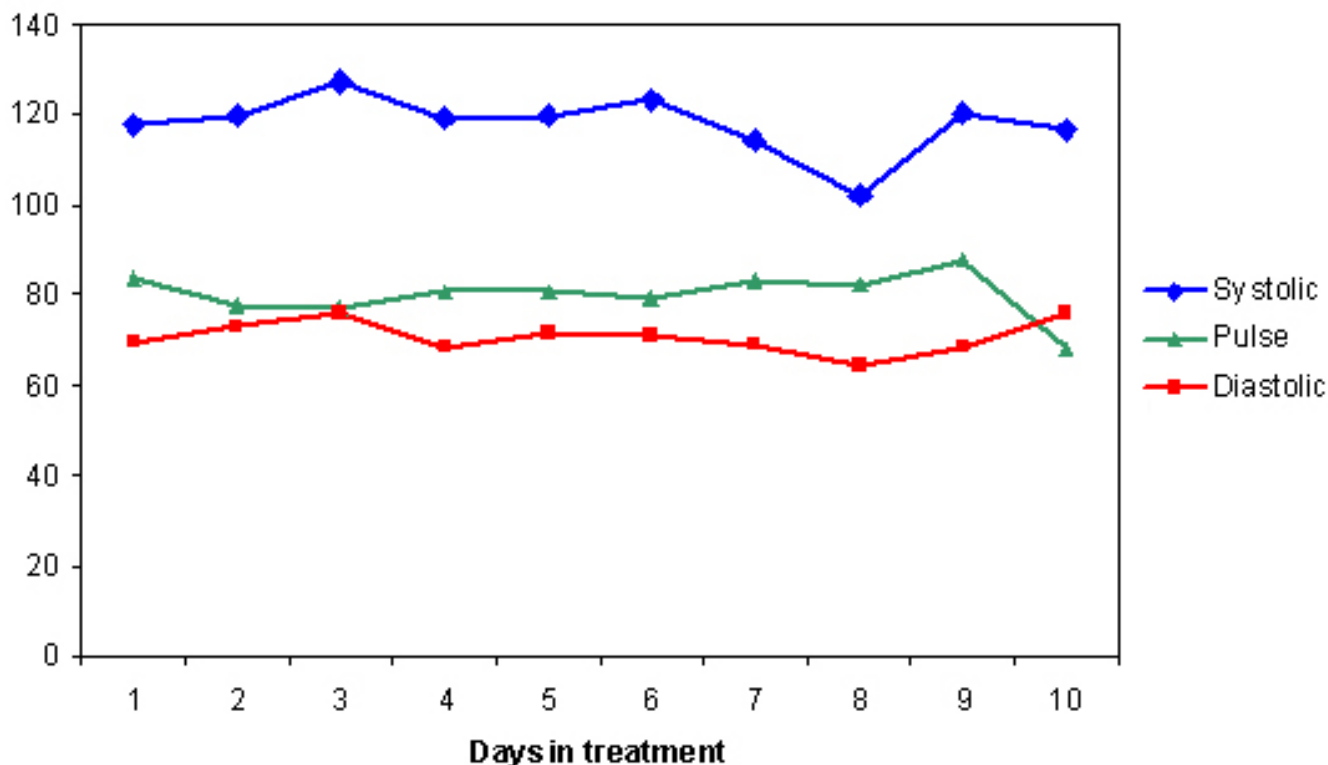
**Figure 2**  
 Opiate Withdrawal Symptoms during treatment with Clonidine/Carbamazepine (CLN/CBZ) n = 50, and Buprenorphine/Valproate (BPN/VPA) n = 12. Mean change in SOWS score from baseline. Lower score indicates fewer withdrawal symptoms. \* p < 0.05 versus CLN/CBZ. \*\* p < 0.01 versus CLN/CBZ. \*\*\* p < 0.001 versus CLN/CBZ.

tionally fewer withdrawal symptoms the first days of treatment in the BPN/CBZ group [30]. These studies gave retention rates similar to those in our study and support our finding that BPN is the most suitable opioid agonist for treating polydrug withdrawal. However, these authors did not take into account the problem of interaction between CBZ and opioids and they did not measure serum levels, as we have done.

In our clinical practice most opioid-dependent patients abuse benzodiazepines and other drugs such as CNS stimulants and cannabis. Polydrug dependency complicates the detoxification process. Monotherapy is often not sufficient. A strict monotherapy approach (BPN or MET) also exposes patients to possible life-threatening complications such as seizures etc. The medical combination BPN/VPA has been our standard procedure since this clinical study. The patients are satisfied and so are the members of staff. For clinical practice one has to be aware of a slight increase in withdrawal symptoms on day six, representing

the full breakthrough of benzodiazepine withdrawal symptoms. The symptoms decrease from day seven without supplementary medication; no one left treatment at this stage. Valproate treatment incurs some risk of birth defects (1 – 5% vs. 0,5 – 1% for Carbamazepine) [31]. We therefore recommend a pregnancy test for fertile women before the start and alternative treatment regimens for pregnant patients.

The finding of reduced serum Valproate levels requires an explanation. Buprenorphine has a half-life of 4 h; a stable serum level is achieved on day two. The blood test is taken on day three, i.e. after steady state. Both tests for Buprenorphine are therefore conducted after steady state. However, Valproate has a half-life of 16 h. Steady state requires 4–5 days of treatment. The combined medicine blood test was taken only 24 h after the first dose. Until steady state, the serum level of Valproate will increase. We therefore assume that the low serum level of Valproate measured in this combination treatment does not indicate



**Figure 3**  
Daily measurement of blood pressure and pulse for the Buprenorphine/Valproate group (n = 12).

any interaction. It rather indicates that steady state had not yet been achieved for VPA at the time of sampling. This explanation is supported by serum level measurements in a few of our patients who had a dual diagnosis of epilepsy and opioid dependence: maintenance treatment with Valproate and Buprenorphine led to no interaction with the serum level of Valproate.

#### Limitations

The small number of patients included in the BPN/VPA treatment group limits the possibility of drawing firm conclusions from this study. We compared the BPN/VPA group with a historical control group of patients, and this kind of comparison introduces methodological weaknesses. For example, there may have been different motivations among the two groups. In addition, we showed that the two groups did not match perfectly in certain general characteristics (i.e. greater mean age and longer history of opiate abuse in the control group). Therefore these results must be viewed with caution and should ideally only be the precursor of a more detailed investigation, preferably a randomised controlled trial.

#### Suggestions for future research

At the time of our study, it was reasonable to compare Buprenorphine with the current standard practice for the management of opioid withdrawal (CLN). However, there is now clearer evidence that Buprenorphine is more effective than Clonidine [12]. As for the adjunct medication for benzodiazepine withdrawal, Valproate was chosen due to the expectations of less pharmacological interaction with Buprenorphine.

Future research should aim to determine the additional contribution of Valproate to the management of combined opioid/benzodiazepine withdrawal. Our suggestion for appropriate comparison in future randomised controlled trials is to compare Buprenorphine alone with Buprenorphine + Valproate. Because a number of countries have Diazepam in tapering doses as a standard approach to benzodiazepine withdrawal, it would also be an alternative to include Buprenorphine + Diazepam in the comparison.

#### Conclusion

The novel combination treatment, BPN/VPA, for opiate dependents with polydrug use proved to be significantly better than the previously established combination ther-

apy, CLN/CBZ. Overall, the results indicate that BPN/VPA combination therapy is a promising, effective and safe standard treatment regimen for detoxification of opiate-dominated polydrug users. A more detailed evaluation of this new combination treatment is required before a general recommendation can be made. However, in our clinic we have already adapted this standardised BPN/VPA treatment regimen as the treatment of choice when opioid and benzodiazepine dependence has been verified.

### Competing interests

The author(s) declare that they have no competing interests.

### Authors' contributions

ØK participated in study design and interpretation, performed the analysis and drafted the manuscript.

TL and ÅI participated in study design and coordination.

JKV participated in the analysis, interpretation and drafted the manuscript.

TC participated in interpretation and drafted the manuscript.

All authors read and approved the final manuscript.

### Acknowledgements

The study was funded by Sørlandet Hospital HF. We thank Schering Plough and Desitin Pharma AS for providing the research drugs.

### References

- Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Johnson RE: **A clinical trial of buprenorphine: comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts.** *Clin Pharmacol Ther* 1988, **43**:72-78.
- Cheskin LJ, Fudala PJ, Johnson RE: **A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids.** *Drug Alcohol Depend* 1994, **36**:115-121.
- Garcia-Borreguero D, Bronisch T, Apelt S, Yassouridis A, Emrich HM: **Treatment of benzodiazepine withdrawal symptoms with carbamazepine.** *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991, **241**:145-150.
- Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Serretti A, Tempesta E: **Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine.** *Drug Alcohol Depend* 1994, **36**:139-145.
- Nigam AK, Ray R, Tripathi BM: **Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine.** *J Subst Abuse Treat* 1993, **10**:391-394.
- O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM, Schottenfeld RS, Kosten TR, Rounsaville BJ: **Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. A randomized trial.** *Ann Intern Med* 1997, **127**:526-530.
- Bleich A, Gelpkopf M, Weizman T, Adelson M: **Benzodiazepine abuse in a methadone maintenance treatment clinic in Israel: characteristics and a pharmacotherapeutic approach.** *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2002, **39**:104-112.
- Rooney S, Kelly G, Bamford L, Sloan D, O'Connor JJ: **Co-abuse of opiates and benzodiazepines.** *Ir J Med Sci* 1999, **168**:36-41.
- San L, Tato J, Torrens M, Castillo C, Farre M, Cami J: **Flunitrazepam consumption among heroin addicts admitted for in-patient detoxification.** *Drug Alcohol Depend* 1993, **32**:281-286.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration: **Detoxification and Substance Abuse Treatment. Treatment Improvement Protocol.** 2006.
- de Wet C, Reed L, Ghasper A, Moran P, Bearn J, Gossop M: **Benzodiazepine co-dependence exacerbates the opiate withdrawal syndrome.** *Drug Alcohol Depend* 2004, **76**:31-35.
- Gowing L, Ali R, White J: **Buprenorphine for the management of opioid withdrawal.** *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002025.
- Ling W, Amass L, Shoptaw S, Annon JJ, Hillhouse M, Babcock D, Brigham G, Harrer J, Reid M, Muir J, Buchan B, Orr D, Woody G, Krejci J, Ziedonis D: **A multi-center randomized trial of buprenorphine-naloxone versus clonidine for opioid detoxification: findings from the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network.** *Addiction* 2005, **100**:1090-1100.
- Zullino DF, Khazaal Y, Hattenschwiler J, Borgeat F, Besson J: **Anti-convulsant drugs in the treatment of substance withdrawal.** *Drugs Today (Barc)* 2004, **40**:603-619.
- Bell J, Seres V, Bowron P, Lewis J, Batey R: **The use of serum methadone levels in patients receiving methadone maintenance.** *Clin Pharmacol Ther* 1988, **43**:623-629.
- Kuhn KL, Halikas JA, Kemp KD: **Carbamazepine treatment of cocaine dependence in methadone maintenance patients with dual opiate-cocaine addiction.** *NIDA Res Monogr* 1989, **95**:316-317.
- Harris JT, Roache JD, Thornton JE: **A role for valproate in the treatment of sedative-hypnotic withdrawal and for relapse prevention.** *Alcohol Alcohol* 2000, **35**:319-323.
- Hillbom M, Tokola R, Kuusela V, Karkkainen P, Kalli-Lemma L, Pilke A, Kaste M: **Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid.** *Alcohol* 1989, **6**:223-226.
- Lambie DG, Johnson RH, Vijayasenan ME, Whiteside EA: **Sodium valproate in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome.** *Aust N Z J Psychiatry* 1980, **14**:213-215.
- Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, Baer JS, Sloan KL: **Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial.** *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25**:1324-1329.
- Rosenthal RN, Perkel C, Singh P, Anand O, Miner CR: **A pilot open randomized trial of valproate and phenobarbital in the treatment of acute alcohol withdrawal.** *Am J Addict* 1998, **7**:189-197.
- Apelt S, Emrich HM: **Sodium valproate in benzodiazepine withdrawal.** *Am J Psychiatry* 1990, **147**:950-951.
- Rickels K, Schweizer E, Garcia EF, Case G, DeMartinis N, Greenblatt D: **Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome.** *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **141**:1-5.
- World Health Organization: *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders diagnostic criteria for research* Geneva, World Health Organization; 1993.
- Lauritzen H, Astrid S: **Det nasjonale dokumentasjonssystemet innen tiltaksapparatet for rusmiddelmissbrukere.** web; 2004.
- Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ, Kanof PD: **Two new rating scales for opiate withdrawal.** *Am J Drug Alcohol Abuse* 1987, **13**:293-308.
- JF N: **Benzodiazepines - clinical aspects on use and withdrawal.** *Månedsskr Prakt Lægegærn* 1997, **75**:1433-1443.
- Amass L, Ling W, Freese TE, Reiber C, Annon JJ, Cohen AJ, McCarty D, Reid MS, Brown LS, Clark C, Ziedonis DM, Krejci J, Stine S, Winhusen T, Brigham G, Babcock D, Muir JA, Buchan BJ, Horton T: **Bringing buprenorphine-naloxone detoxification to community treatment providers: the NIDA Clinical Trials Network field experience.** *Am J Addict* 2004, **13 Suppl 1**:S42-S66.
- Schneider U, Paetzold W, Eronat V, Huber TJ, Seifert J, Wiese B, Emrich HM: **Buprenorphine and carbamazepine as a treatment for detoxification of opiate addicts with multiple drug misuse: a pilot study.** *Addict Biol* 2000, **5**:65-69.
- Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Passie T, Rollnik J, Wiese B, Emrich HM, Schneider U: **Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs. methadone.** *Pharmacopsychiatry* 2002, **35**:159-164.
- Perucca E: **Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs.** *Lancet Neurol* 2005, **4**:781-786.

### Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:

<http://www.biomedcentral.com/1471-244X/6/54/prepub>

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

*"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."*

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:  
[http://www.biomedcentral.com/info/publishing\\_adv.asp](http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp)

