



VEST-AGDER FYLKESKOMMUNE

RUSPOLIKLINIKKEN

Subutex/Metadon

Cross over intention to treat clinical study

in Kristiansand S 1999-2001

Preliminary report

Forord:

Denne undersøkelsen er utført av sjeflege Olav Espegren, overlege/forskningsleder Øistein Kristensen, tiltaksleder Reidun Åsland, sykepleier Else Jakobsen, sosionom Øystein Lie, alle Ruspoliklinikken, Kristiansand, og 1.amanuensis, Ph.D. Stephen Seiler, Agderforskning/Høgskolen i Agder.

Kostnytteanalysen er utført av sosialøkonomene Kenneth Andresen og Nina Jentoft, begge Agderforskning.

Undersøkelsen kom i stand på bakgrunn av et politisk initiativ fra sosialminister Borghild Meltveit Kleppa. Etter et vellykket besøk i Frankrike for å studere bruken av høydose buprenorfin, la hun forholdene til rette slik at medikamentet kunne utprøves i Norge. Dette var i mars 1999. Etter søknad ble utprøvingen lagt til 3 regionale sentre, Oslo, Bergen og Kristiansand. For å få ytterligere kunnskap om emnet buprenorfin i behandling av langvarig dokumentert opiatavhengighet, ble forskningsprosjektene gitt forskjellig utforming.

Metadonklinikken Bergensklinikkene skulle prøve ut buprenorfin som første valg i initialfasen til medikamentassistert rehabilitering. Pasientene fikk tilbud om poliklinisk oppstart med buprenorfin i et samarbeid mellom sosialsentrene, allmenpraktiserende lege og metadonklinikken.

MARIO/UIO skulle undersøke bruken av buprenorfin for å lette situasjonen for misbrukere som ventet på plass i medikamentassistert rehabilitering. En placebo kontrollert studie i fase 1, deretter en åpen klinisk studie for å følge utviklingen videre og i siste fase kunne pasienten selv velge mellom metadon og buprenorfin.

Vest-Agder klinikkene i Kristiansand skulle gjøre en sammenlikning mellom høydose buprenorfin og metadon i en åpen kontrollert randomisert kryss over studie. Målsettingen var å vurdere hvilket medikament som ga størst nytteverdi og størst pasienttilfredshet.

Etter utarbeidelse av forskningsprotokoll, pasientinformasjonsskjema og kontraktskjema, ble prosjektet godkjent i Regional etisk komité og Statens Legemiddelverk. Pasientforsikring ble tegnet i Legemiddelansvarsforsikringen. Første pasient ble startet opp 11. oktober 1999. Den kliniske delen av studien ble avsluttet 10. november 2001. Deretter har det vært et møysommelig arbeid å bearbeide data.

Kristiansand, 30. mai 2002

Olav Espegren

Øistein Kristensen

FORORD:	2
1. FARMAKOLOGI	5
1.1 Farmakologi og farmakokinetikk	5
1.2. Plasmakonsentrasjonsmålinger	6
1.3. Misbrukpotensiale	6
2. EGEN UNDERSØKELSE	7
2.1 Målsetting	7
2.2. Statistikk	8
2.3. Design	10
2.4. Deltakere	11
2.5. Målinger og måleinstrumenter	11
2.5.1. Effektmål	11
2.5.2. Måleinstrumenter	11
2.6. Intervensjon	14
2.7 Oppstart	15
2.8 Karakteristikk av 50 pasienter randomisert til Subutex (n=25) eller metadon (n=25)	15
3. RESULTATER PARALLELL STUDIE 1 (DE FØRSTE 26 UKER)	16
3.1. Primære	16
3.1.1. Mortalitet	16
3.1.2. Retensjon i behandling	16
3.1.3. Selvopplevd rusmestring	17
3.1.4. Resultater urinkontroll	18
3.2. Sekundære	20
3.2.1. Risiko adferd	20
3.2.2. Fysisk helse	21
3.2.3. Psykisk helse vurdert med SCL-90-R	22
3.2.4. Endring i livskvalitet	23
4. OVERKRYSSINGSSTUDIEN	25
5. RESULTATER - PARALLELL STUDIE 2	28
5.1 Mortalitet	28
5.2 Retensjon i behandling	28
5.3 Rusmestring (selvopplevd)	29
5.4. Urinkontroll	31
6. RESULTATER – KOMBINERTE DATA (PARALLELL STUDIE 1 OG 2)	32
6.1 Mortalitet	32
6.2 Retensjon i behandling	32
6.3 Urinprøvetaking	33
6.4 Risikoatferd	34
6.5 Fysisk helse	34
6.6 Psykisk helse	34
6.6 Kriminalitet	36
6.7 Livskvalitet	38
6.8 Arbeid og tryggestatus	39
7. BIVIRKNINGER	40
7.1. Vektøkning	40
7.2. Seksuelle bivirkninger	40
7.3. Alvorlige bivirkninger	41

8. KONSENTRASJONSBESTEMMELSE AV BUPRENORFIN OG METADON I BLOD.....	41
9. PASIENTENES VALG AV MEDIKAMENT ETTER BEHANDLING MED BEGGE MEDIKAMENTER (PASIENTTILFREDSHET).	43
Hvorfor velge Subutex?	43
Hvorfor velge Metadon?	43
10. KONKLUSJONER.....	43
11. ANBEFALINGER	45
12. VEDLEGG.	45
13. LITTERATUR	46

1. Farmakologi

1.1 Farmakologi og farmakokinetikk

Buprenorfin er et syntetisk opioid som utøver sin virkning ved å binde seg til my opiatreseptor på samme måte som morfin, heroin og metadon. Karakteristisk for buprenorfin er at det er en partiell agonist som binder seg meget sterkt til my opiatreseptoren (Dollery 1999, Walsh 1995), samtidig som det har en meget langsom assosiasjon/disosiasjonshastighet (Lewis 1985, Gal 1989). Som partiell agonist er buprenorfins egenaktivitet lavere enn opiat fullagonister som morfin, heroin eller metadon. Dermed vil den maksimale buprenorfineffekten være lavere enn den maksimaleffekten som kan oppnås ved bruk av fullagonister.

Tak-effekten skiller buprenorfin fra de andre morfinliknende preparater. Mens doseresponskurven for fullagonister som morfin eller metadon er lineær, det vil si at effekten øker med dosen, har buprenorfin en avtagende effektøkning ved doser over 8 mg. Dette ser i særlig grad til å gjelde effekter knyttet til regulering av autonome funksjoner og respirasjon, men også følelsen av rus og eufori (Walsh 1994). I praksis vil dette bl.a. si at buprenorfin er mindre toksisk og vil føre til mindre grad av respirasjonsdepresjon enn andre fullagonister ved høye doser.

Buprenorfinens evne til å skape avhengighet har blitt ansett for å være noe lavere enn for andre fullagonister. Forskningen på dette området baserer seg i stor grad på selvadministreringsstudier hos dyr (Jasinski 1979, Lewis 1985, Dum 1981, Leander 1983, Mello 1985).

Abstinens etter avbrutt buprenorfinbehandling er betydelig mildere enn ved andre opiater, noe som sannsynligvis skyldes den protraherte effekten (Fudala 1990, Lewis 1985, Kosten 1990, Leonard 1997).

Enkelte mener at partielle agonister er spesielt egnet til bruk i vedlikeholdsbehandling, fordi de generelt gir en mer avdempet klinisk effekt og er tryggere i bruk (Nutt 97). Så mens land ellers i verden siden 1965 hadde satset på fullagonisten metadon i langtidsbehandling av opiatavhengige, satset Frankrike på buprenorfin fra 1995. I dag mottar ca 80 000 pasienter denne behandlingen i Frankrike, mens bare ca 7000 mottar metadon..

Når det gjelder det *farmakokinetiske*, er buprenorfin i høy grad gjenstand for presystemisk metabolisme ved peroral administrasjon. På grunn av leverens first pass effekt er biotilgjengeligheten av en peroral dose bare 16%. Biotilgjengeligheten ved intramuskulær eller intravenøs administrasjon er 90-100%. Buprenorfin suges godt opp gjennom munnslimhinnen. I USA har en alkoholholdig løsning vært brukt i de fleste amerikanske studiene, mens en i Europa oftest har brukt sublinguale resoritabletter. Buprenorfinløsningen har en biotilgjengelighet på 30-50%, resoritablettene på rundt 20-40% (Mendelson 1995/97, Kuhlman 1996, Schuh 1999). Resoritablettene gir noe langsommere oppsuging (Mendelson 1995) og betydelig lavere maksimalkonsentrasjon enn løsningen. Resoritablettene er likevel en praktisk og egnet administrasjonsform, men forskjellen i biotilgjengelighet med resoritabletter og løsning har betydning når man sammenlikner studier.

Buprenorfin dealkyleres i leveren via enzymet CYP 3A4 til norbuprenorfin, men kan også glukoronideres og skilles ut via nyrene. Det skjer farmakokinetisk interaksjoner ved en del andre medikamenter som nedbrytes via CYP 3A4, slik som for eksempel enkelte antidepressiva som fluvoxamin og fluoxetin (Iribarne 1998). Nedbryting via CYP 2D6 og

2C19 er også vurdert. Norbuprenorfin blir også delvis glukoronidert. Både buprenorfin og norbuprenorfin utskilles via gallen og deltar i det enterohepatiske kretsløpet, noe som bidrar til den lange halvveringstiden. Halvveringstiden for buprenorfin angis ofte til 1.5 til 5 timer. Ved bruk av mer følsomme målemetoder har det blitt målt halvveringstider i eliminasjonsfase for buprenorfin på 30 til 40 timer og for norbuprenorfin på over 50 timer (Kuhlman 1998, Harris 2000).

I ekvivalente doser reduserer buprenorfin virkningen av my agonister i like lang eller lengre tid enn metadon (Walsh 1995). Dette forklares av de fleste ved en sterk binding mellom buprenorfinmolekylet og myreseptorene som gir en svært lang reseptorfrigjøring (Woods 1992). Nutt (1997) legger i tillegg vekt på at stoffet er lipofilt med mulig lagringsfunksjon i hjernens fettvev. Andre har påpekt en mulig lagring i underhuden i slimhinnen i munnhulen (Cone 1991, Kuhlman 1996, Mendelson 1997). Den totale effekten blir også forlenget av den aktive metabolitten norbuprenorfin, og den enterohepatiske resirkulering av både buprenorfin og norbuprenorfin (Kuhlman 1998, Dollery 1999).

Hovedpoenget er likevel at molekylene frigjøres langsomt fra reseptor. Flere studier har vist at en kan gi medikamenter hver annen dag uten at det oppstår abstinensreaksjoner (Rosen 1994, Armass 1994, Johnson 1995). Blokkeringseffekten er også bevart, men avtar over tid, og placebokontrollerte studier viser at pasientene på de medikamentfrie dagene har noe større opiattrang og noe større tendens til bruk av andre stoffer. Petry har undersøkt mulighetene for dosering hver 3. og 5. dag, og fant en signifikant økning i abstinenssymptomene ved bruk av femdobbel dose hver femte dag (Petry 2000).

1.2. Plasmakonsentrasjonsmålinger

Det har til nå ikke vært etablert noe internasjonalt terapeutisk konsentrasjonsområde for buprenorfin i substitusjonsbehandling. Studier som har undersøkt forhold mellom dose og plasmakonsentrasjon er få, har inkludert få pasienter og har ofte benyttet etanolløsning og ikke resoritabletter. Resoritablene, som brukes i Norge, har en lavere biotilgjengelighet enn løsningen (Schuh 1999). Studier av Kuhlman 1996, Harris 2000, Schuh 1999, Kuhlman 1998, synes å vise at en sublingualdose på 8 mg buprenorfin i etanolløsning, fører til en maksimal plasmakonsentrasjon på 8-25 nmol/l ca. 1-2 timer etter inntak og rundt 1-2 nmol/l 24 timer etter siste dose. Forskjellen mellom etanolløsningen og resoritablene er større for maksimal konsentrasjonen enn for konsentrasjonen målt rett før neste dose. Ved samme dose var den maksimale plasmakonsentrasjonen 50% mindre ved resoritabletter enn ved etanolløsning, men rett før neste dags dose var plasmakonsentrasjonen ca. 20% lavere ved resoritabletter enn ved etanolløsning (Schuh 1999). Studien viste imidlertid store interindividuelle forskjeller. Enkelte av forsøkspersonene hadde like høye plasmakonsentrasjoner ved begge administrasjonsformer. Produsenten har vært lite interessert i at det gjøres plasmakonsentrasjonsmålinger, ettersom de har ment at det er lettere å forholde seg til en fast dose og at konsentrasjonsmåling bare kunne virke forvirrende.

Imidlertid har Avdeling for legemidler i Trondheim på bakgrunn av blant annet serumprøver fra våre pasienter, anslått terapeutisk konsentrasjonsområde for buprenorfin ved vedlikeholdsbehandling til 2-10 nmol/l målt rett før neste dose, dvs. etter 24 timer.

1.3. Misbrukpotensiale

Buprenorfin kan også brukes i misbruksøyemed. Selv om dyreforsøk har vist at buprenorfins evne til å skape avhengighet er blitt ansett for å være noe lavere enn for andre fullagonister, finnes det tallrike studier som rapporterer om misbruk av buprenorfin hos mennesker. Siden

buprenorfin er mye brukt som smertestillende middel uten spesiell kontroll, vil man forvente et omfattende illegalt bruk. Denne bruken strekker seg i noen land helt ned til ungdomsmiljøene. Misbruk er rapportert fra land over hele verden. Blant de tidligste rapporter om intravenøst misbruk finner vi Quigly (1984) fra Australia, Strang (1985) fra Manchester i England og O Conner (1988) fra Irland. Misbruket er også tidligere beskrevet fra Norge (Waal 89) og India (Singh 1991). Morrison (1989) viste i Edinburgh at buprenorfin inngikk i et omfattende intravenøst misbruk sammen med benzodiazepiner som økte når det ble mindre heroin tilgjengelig. Torrens (1992) beskriver at buprenorfinmisbruk er vanlig blant sprøytenarkomane i Spania, at det er vanlig å gå over til ulovlig buprenorfinbruk fra for eksempel heroinbruk uten at dette endrer sprøyteadferden. Det synes å være tilgjengeligheten som avgjør hva som blir brukt i sprøytene. Robinson (1993) har beskrevet omfattende misbruksproblemer i New Zealand.

Undersøkelser i Frankrike hvor buprenorfin forskrives i betydelig omfang av allmennleger, viser at dette gir utstrakt bruk av injisert buprenorfin. Valenciano et al. (2001) har gjort undersøkelse over risikoadferd ved misbruk. De fant blant annet at 73% av 1004 sprøytebrukere brukte buprenorfin og av disse hadde 79% injisert preparatet siste måned. Obadia (2001) har gjort en undersøkelse blant kunder som kjøpte sprøyter i apotek og blant dem som hentet på utdelingsstedene. Av 343 pasienter brukte 34 % buprenorfin i injeksjon av og til og 24 % buprenorfin i injeksjon hele tiden. Konklusjonen er at den franske form for buprenorfinbruk i primærhelsetjenesten utgjør en betydelig risiko for økt intravenøst misbruk av buprenorfin. Egne observasjoner fra avrusningsavdelingen i Kristiansand, viser at av kvoteforskrevet buprenorfin, settes 95% intravenøst og gir på bakgrunn av betydelig høyere plasma konsentrasjon enn ved sublingualbruk en rask ruseffekt som vurderes høyt. Buprenorfin er et populært salgsobjekt og bytteobjekt mot heroin. Apotekansatte forteller at enkelte ber om å få utlevert litt av dagsdosen, som de er ute og selger for å få betalt apoteket, når de henter resten. Buprenorfin i form av Temgesic inngår i et kjent misbruk i kombinasjon med flunitrazepam eller andre høypotente benzodiazepiner som alprazolam og clonazepam. Alt dette tilsier at buprenorfin må tas under tilsyn og at man bør unngå "ta med hjem doser" inntil pasienten er stabilisert.

2. Egen undersøkelse

2.1 Målsetting

Hensikten med undersøkelsen var å forsøke å få svar på spørsmålet: "Hvilket medikament, metadon eller buprenorfin, er mest velegnet for eldre, tungt opiatavhengige pasienter, forutsatt en ekvivalent høydosebehandling over tilstrekkelig lang tid.- her 26 uker x 2" "Er høydose buprenorfin like effektivt som høydose metadon for pasienter som tilfredstiller de strenge norske krav for slik behandling?"

Tidligere undersøkelser har vist at både metadon og buprenorfin har dokumentert effekt i behandling av opiatavhengighet. Farmakologiske forskjeller i buprenorfins favør og utstrakt klinisk bruk i Frankrike, mot metadon dominans i resten av verden tilsier sammenlignende studier.

Tidligere sammenlignende studier er karakterisert av, for lave ikke optimale doser buprenorfin (2-8mg), kort observasjonstid (4-16 uker), ikke ekvivalente doser og dårlig bekrevet pasientutvalg. I USA har man først og fremst sammenlignet metadon med en alkoholisk oppløsning av buprenorfin mens man i Europa har brukt sublingual tabletter. Absorpsjonen er forskjellig og buprenorfindosene er ikke direkte sammenlignbare mg for mg.

Ut fra eldre studier skulle 60 mg metadon tilsvare 8 mg buprenofin og 120 mg metadon 16 mg. Nye undersøkelser viser at 1 mg metadon oppløst i saft tilsvarer 0,15mg buprenofin som resori tablett. Det vil si at 100 mg metadon skulle tilsvare 15 mg buprenofin. Behandlede pasienter i utenlandske studier har stort sett vært yngre og med kortere misbrukskarriere enn hva den norske modellen har gått inn for. De fleste sammenlignende studiene er amerikanske, bare et fåtall er europeiske (Uelinger 1998, Torrens 1998, Eder 1998, Pani 2000, Petjean 2001). Flere australske er på vei.

Det foreligger to metastudier av sammenlignende blind-studier. (Barnett et al 2001 og Farre et al 2002). Begge er basert på amerikanske studier med buprenofin i alkoholisk oppløsning. Farre har i tillegg tatt med en europisk med sublingual tabletter. Metastudiene viser at retensjonsraten er noe dårligere for buprenofin, men at rusmestringen målt med urin toksikologi for opiat er noenlunde lik.

2.2. Statistikk

Før oppstart lot vi en erfaren statistiker, ass. professor Stephen Seiler, Ph.D., Agder University College gjøre en beregning av kritisk utvalgsstørrelse og samtidig, hjelpe til med designet og de statistiske overveielser. Han skriver:

Sample size calculations

In practice, the upper limit for the sample of the two treatment groups is limited by the number of voluntary subjects who, live within the Vest-Agder region and meet all inclusion criteria. We estimate that 50 persons can be recruited using rolling inclusion over a period of 12 months.

This study employs a cross-over design. However, it is anticipated that some subjects will refuse the crossover treatment. Therefore the power analysis is conservatively based on a single two group randomized trial without cross-over. To the extent that the cross-over element of the study is successful, the statistical power will increase.

This study will generate several types of endpoints ranging from subjective scale measurements to drop-outs rates and records of criminal behaviour. The criterion measure chosen for the power analysis was "days in treatment". This measure has clear clinical significance. All subjects contribute to comparison, including early drop outs. The power to detect clinical relevant differences is also greater using "days in treatment" compared to a proportion measure as "percent drop out".

Data simulation were performed to determine the smallest difference in group means which would be detectable at the 95 per cent confidence level for a given group standard deviation. Likely group standard deviations were estimated based on a reasonable scenario of 15 to 45 percent early dropouts (30 to 90 days of completed treatment) combined with a large remaining proportion of subjects completing or nearly completing the full treatment period.

	Group 1	Group 2
Group size	25	25
Estimated mean days in treatment	120	150
Estimated standard deviation	55	45
Confidence level	96,00 %	

Subject Randomization

After a draw of "lodd" for the initial positions from the waiting list, subsequent subjects that volunteer would alternately be assigned to one of the two groups. A single coin flip would then in effect establish the order of group assignment for all following subjects. The randomness is a function of the fact that the researcher have no *a priori* information regarding who volunteers or in what order they enter the study. The drawing is unknown for the research group. This method will ensure an even number of subjects in each group

Evaluation of study results:

Retention rate for the two treatment groups – measured as mean days in treatment. Group means will be compared using the independent samples T-test. Because the data is not expected to be normally distributed an additional comparasion will be made using the Mann-Whitney U test.

Urine toxicology – percent positive urine test for:

- a. opiates
- b. benzodiazepines
- c. amphetamines
- d. cannabis

Urine test will be performed 2 times per week on each subject during each 180 day treatment period. Therefore a data material of 60 binominal measurements (positive results) per subject will be aquired during the initial 6 month treatment period. Assuming an overall study retention rate of 75%, each group comparison will be based on over 1100 tests. Differences between independent proportion will be compared. For the group size above, a difference in the proportion of positive testes (ekspressed as percent) of +/-3% will be detectable with over 95% confidence.

Given the data wil be non-normally distributed, group comparisons will be made using the Mann-Whitney U test. For the cross-over comparisons of percent postive urine test within the same subjects, the Wilcoxon signed ranks test will be employed.

Degree of illicit drug control based on the Visual analogue scale (VAS scale-10 pt) for:

- a. opiates
- b. other drugs

Despite being an ordinal level, a 10 point scale can be treated with parametric statistics i the results approximate a normal distribution. However, it is anticipated that VAS scale distribution will be significantly skewed. There for the Mann-Whitney test will be used to compare independet samples. The Wilcoxon signed-ranks test will be used for paired-sample comparisons (crossover group comparison) where appopiate.

Change in mental health factors based on the SCL-90-R (multiple 5 point scale battery).

The Mann-Whitney U test will be used to compare independent samples. The Wilcoxon signed-ranks test will be used for paired-samples comparisons (cross-over groups)

Intention-to-treat analysis

Intention to treat is a strategy for the analysis of randomized controlled clinical trials that compares patients in the groups to which they were originally randomly assigned. The analysis of treatment effect includes all randomized subjects, even if they drop out, or in other ways do not fulfill the treatment protocol as intended.

A full application of the intention to treat approach is only possible when complete outcome data are available for all the randomized subjects, whether they complete the treatment period or not. In cases where this is not possible, an alternative method is sometimes used when repeated measurements are being taken. Here the last observation before dropout is assumed to be most representative for the actual efficacy of the treatment. This observation (or some subset of observation) is then carried forward in the analysis. This approach is called LOCF – Last Observation Carried Forward. The LOCF approach helps to equate comparisons from treatment groups that have different dropout rates.

For the early drop outs, we will use the the principle of last observation carried forward (LOCF). For the urine toxicology we will use the last four tests (positive or negative and carry them to the endpoint). We conservatively estimate that the illicit drug control will not be better after drop out, than the last 2 weeks in treatment (4 tests).

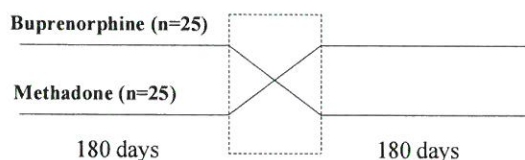
2.3. Design

Pasientene fikk ikke velge behandlingen selv, men ble eksternt, dvs. ukjent for oss, randomisert til enten buprenorfin eller metadon i en åpen, kontrollert, parallell komparativ, intention-to treat- studie design. Etter 26 uker i vedlikeholds behandling med enten buprenorfin eller metadon, ble den initiale behandling trappet ned og krysset over til det andre medikamentet for å fullføre ytterligere 26 uker av behandlingsperioden.

På denne måte får man mulighet til både en randomisert kontrollert studie (RCT) mellom to behandlingsgrupper, og på grunn av overkryssingen, også mulighet for å la den enkelte pasient bli sin egen kontroll.

Etter fullført behandling, fikk pasientene, på bakgrunn av egen tilfredshet med medikamentene, anledning til å velge medikament for fortsatt vedlikeholdsbehandling. Plasmakonsentrasjonsmålinger av medikamentene ble gjort under hele den kliniske studie. Modellen for designet fremgår av fig.1.

Design



Three clinical studies:

1. Parallel study 1
2. Cross-over study
3. Parallel study 2

2.4. Deltakere

50 opiatavhengige pasienter, regionalt godkjent for medikamentassistert rehabilitering, men enda ikke oppstartet, ble forespurt om å delta.

Inklusjonskriterier:

- alder over 25 år
- 10 år eller mer med veldokumentert intravenøst opiat misbruk
- gjentatte forsøk på medikamentfri behandling uten å lykkes

Eksklusjonskriterier:

- graviditet

Etter gjennomgang av skriftlig pasientinformasjon, skrev pasient og prosjektassistent under pasientinformasjonsskjema og samtykkeerklæring.

2.5. Målinger og måleinstrumenter

2.5.1. Effektmål

Primære endepunkter

1. Mortalitet
2. Retensjonsraten (=antall dager i behandling)
3. Rusmestring (Selvopplevd)
4. Urinkontroll (LC/MS teknikk)
 - a. Av opiater
 - b. Av andre rusmidler
5. Serumbestemmelser av buprenorfin og metadon (LC/MS teknikk)

Sekundære endepunkter

1. Risiko atferd
2. Fysisk helse
3. Psykisk helse
4. Kriminalitet
5. Foreldrefunksjon
6. Forhold til ektefelle/samboer
7. Forhold til familie og venner
8. Økonomi
9. Livskvalitet
10. Arbeid og trygdestatus

Pasientenes valg av medikament etter behandling med begge medikamenter (pasienttilfredshet).

2.5.2. Måleinstrumenter

1. Nasjonalt kartleggingsskjema
2. Symptom Check List (SCL-90-R)
3. Maudsley Addiction Profile (MAP)
4. Mestring og livskvalitet skjema
5. Serum- og urinprøver

Nasjonalt kartleggingsskjema brukes rutinemessig for alle pasienter som behandles i russektoren. Det ble fylt ut før oppstart.

Symptom Check List (SCL-90-R) 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 (Derogatis et al) og på basis av psykometriske analyser og klinisk/teoretiske overveielser ble det så utarbeidet en revidert utgave (Derogatis, 1992) 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 (Vassend et al, 1992). 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 (Malt et al 1990).

SCI- 90- R ble fylt ut av pasienten før oppstart, etter 3 måneder, 6 måneder på metadon vedlikehold og etter 3 måneder og 6 måneder på buprenorfinvedlikehold. Dersom pasienten avsluttet før tiden, ble SCL-90-R fylt ut ved avslutning. Oppstart og 6 måneder / avslutningsskjema ble brukt for å se på endring i psykisk helse.

Maudsley addiction profile (MAP)

MAP (Marsden, Gossop, 1998) er et kort, intervju-administrert spørreskjema for å få fram rusmiddelbruk, risikoatferd, fysisk og psykisk helse, samt sosiale aspekter som arbeid, familie, venner og kriminell atferd. Spørreskjemaet er utarbeidet og validert av Maudsley-gruppen i forbindelse med NTORS-studiene på oppdrag av det britiske helsedepartement. Det har tidligere ikke vært brukt i Norge. Det har enkelte likhetstrekk med Addiction Symptom Index (ASI eller EuroASI), som er mer brukt i Norge. MAP fylles ut før oppstart og etter 3 og 6 måneders behandling med metadon eller buprenorfin, eller ved utskrivning, dersom forsøket avbrytes før full tid. Pasienter som fullfører begge behandlinger vil fylle ut MAP i alt 5 ganger og kan dermed si oss noe om endringer.

Selvopplevd rusmestring (Visuell analog skala – VAS)

Pasienten skal på en kontinuerlig skala fra 0 til 10 angi graden av rusmestring.

0= daglig massiv rusing, 10=ingen rusing.

Skalaen fylles ut for både opiater og andre rusmidler(før oppstart, etter 3 og 6 måneder med vedlikeholdsbehandling av metadon eller buprenorfin eller ved utskrivning, dersom forsøket avbrytes før det er fullført), slik:

- selvopplevd rusmestring av opiater siste uke
- selvopplevd rusmestring av opiater siste 3 måneder
- selvopplevd rusmestring av andre rusmidler siste uke
- selvopplevd rusmestring av andre rusmidler siste 3 måneder

Selvopplevd mestring og livskvalitet

-er et egenrapporterings skjema, der pasientene blir bedt om å vurdere sin egen opplevelse av mestring/fungering innenfor arbeid, utdanning, parforhold, foreldrerollen, venner og utvidet familie, daglige gjøremål og økonomi på en 6 punkt skala. 0= svært god, 5= veldig mye nedsatt. I tillegg kommer en globalvurdering av livskvalitet rangert med tall på en 6 punkts skala. 0=veldig god, ingen mistilpasning, god funksjon på de fleste områder. Håndterer problemer godt, gode menneskelige relasjoner, fornøyd med tilpasningen. 5=alvorlig nedsatt funksjon – markert eller alvorlig nedsatt funksjon på de fleste områder. Skjemaet er et modifisert Wender og hentet fra kompetansesenteret for ADHD-utredning (personlig meddelelse). Skjemaet for mestring og livskvalitet fylles ut før inntak, etter 3 og 6 måneder med buprenorfin eller metadon vedlikeholdsbehandling, eller ved utskrivning, dersom forsøkes avbrytes før det er fullført.

Analyse av serum- og urinprøver

Serum- og urinprøvebestemmelsen er utført av laboratoriet ved Avdeling for legemidler i Trondheim. Avdelingen har gjennom flere år utført slike undersøkelser i forbindelse med større eller mindre kliniske studier i Norge og utlandet. Alle studier utføres med validert metodikk og eller i henhold til nasjonale og internasjonale retningslinjer for klinisk utprøving (ICH/FDA). Laboratoriet utfører alle rusmiddelanalyser i overensstemmelse med retningslinjene som er gitt i Statens Helsetilsyns retningslinje IK 28/95. Laboratoriet har utviklet og laget en prøvetakingskoffert som inneholder alle nødvendige prøveglass for urin og blodprøvetaking, prøvetakingsprosedyre, informasjon om prøvetakers rettigheter, eget rekvisisjonsskjema for misbruksanalyser i henhold til IK 28/95, tape for forsegling av prøveglass, samt ferdiglagede emballasje for forsendelse til laboratoriet. Emballasjen umuliggjør manipulering av prøver under forsendelsen fra Ruspoliklinikken til den åpnes på laboratoriet.

Avdelingen bruker massespektrometri som metode for screening av misbruksstoffer i urin, noe som gir en rekke forbedringer i forhold til tradisjonell screening med immunologisk metodikk. I praksis betyr screening med LC/MS at en i motsetning til et uspesifikt ”positiv opiat” svar ved immunologisk screening kan se spesifikt hvilke opiater som urinprøven inneholder. En kan med LC/MS se direkte om urinprøven inneholder folkodin eller etylmorfin fra et lovlig inntak av hostesaft (Tuxi eller Cosylan), eller kodein fra Paralgin Forte. Med tradisjonell immunologisk screening vil disse forbindelsene kun gi ”positiv opiat” som resultat på lik linje med inntak av morfin eller heroin. Følsomheten for morfin er med denne metoden ca 0.1 ng/ml, hvilket er 10-20 ganger bedre enn med tradisjonell metodikk. Likeledes vil en kunne se direkte om klienten har tatt efedrin (f.eks. fra Tuxidrin) som kan gi positiv amfetamin screening med immunologisk teknikk og en vil også se direkte om urinprøven inneholder amfetamin, metamfetamin, MDA eller MDMA (ecstasy). Benzodiazepingruppen er også sterkt forbedret med LC/MS sammenliknet med immunologisk teknikk ettersom en med immunologisk teknikk normalt bare påviser høydosebenzodiazepiner som diazepam og oxazepam, men bruk av lavdosebenzodiazepiner som flunitrazepam, nitrazepam og klonazepam risikerer ikke å bli oppdaget. Barbituratgruppen blir også analysert. Det samme er tilfalle for kokain, PCP (englestøv), metadon og buprenorfin med massespektrometrisk teknikk.

Urinprøver tas og undersøkes to ganger pr. uke i prøveperioden.

Serumbestemmelse av metadon og buprenorfin tas etter stabilisering (ca 1 måned,) og etter 3 og 6 måneder. I tillegg tas serumbestemmelse av metadon etter hver dosejustering.

Hensikten er å kvalitetssikre behandlingen og forsøke å komme fram til et terapeutisk referanseområde for buprenorfin. Til nå har man bare hatt referanseområde for metadon.

2.6. Intervensjon

Subutex 16 mg (fast dose) eller metadon 106 mg (80-160 mg – fleksibel dose) i 26 uker x 2.

Etter randomisering og avrusing fikk pasientene opptrappende doser av enten buprenorfin (Subutex) eller metadon. Det var utarbeidet i alt tre opptrapping skjemaer, to for metadon og ett for buprenorfin. Opptrappingen av metadon i fengslet gikk langsommere enn ved poliklinisk opptrapping. Forsiktighetsregelen ble tatt fordi pasientene i fengslet ofte hadde vært lengre tid uten heroin, opiatreseptorene var derfor mer følsomme.

Opiater, benzodiazepiner og amfetamin måtte være helt ute av kroppen, bekreftet med urin analyse, før behandlingen startet. Fallende verdier på cannabis ble godtatt. Avgiftingen kunne skje poliklinisk eller gjennom innleggelse i avrusingsavdeling. 50% av pasientene ble tatt inn uten innleggelse i avdeling. Opptrappingen til buprenorfin 16 mg, som var vedlikeholdsdosen, tok 15 dager. Fengselsopptrappingen på metadon startet med 20 mg dag 1 og endte på 90 mg den 19. dag. Opptrappingen utenfor fengslet startet med metadon 30 mg og kom opp til 90 mg etter åtte dager. Deretter skjedde en individuell tilpassing (se opptrappingsskjemaer).

Subutex ble gitt i form av resoritabletter og metadon i form av oppløsning i solbærsaft.

Ettersom det tidligere var slått fast at 8 mg ikke var den optimale dose og det foreløpig ikke forelå noe terapeutisk serumnivå, valgte man buprenorfin 16 mg som vedlikeholdsdose (fast dose).

Metadongruppen fikk en individuell tilpasset dose, gjennomsnittlig 106 mg (80-160 mg). Dosen ble fastlagt ut i fra serumkontroll og klinikk. Subutexpasientene fikk utlevert 16 mg daglig under påsyn. Etter en mnd. fikk de dobbel dose på lørdag, 0 på søndag og etter ytterligere 3 mnd. var det mulig med tre doble doser og en enkel dose i uken. Man tok inn buprenorfinpasientene i grupper på tre, tablettene ble inntatt sublingualt under påsyn.

Metadon ble drukket en gang daglig også under påsyn

Man ønsket ikke å bringe behandlingen i vanry, for eksempel ved at det kom legale opioider ut på illegale marked. Ta med hjem doser ble derfor ikke benyttet i hele forsøksperioden.

Etter at pasientene var kommet opp i vedlikeholdsdose på 16 mg buprenorfin eller 106 mg metadon fortsatte behandling i 180 dager, før man etter en overkryssingsperiode gikk over til motsatt medikament i ytterligere 180 dager.

I tillegg til medikamenter fikk pasienten en oppfølgingsplan med et **rehabiliteringsprogram**. Poliklinikken gir alle pasienter som ikke er i jobb eller skole en times undervisning en gang pr uke. Her tar man opp emner som førerkort og bilkjøring, alkohol og vanedannende medikamenter, kontrakter og ferier, illegale stoffer og vedlikeholdsbehandling, depresjon og andre psykiske lidelser, hepatitt og fysisk sykdom, økonomi/gjeld, institusjonsbehandling, rehabilitering – hva er det? Fritid – hvordan få et nytt nettverk? osv. For dem som er i jobb/skole er det 2 timers psykoedukativ gruppeterapi en gang pr uke over ti uker. Følgende temaer tas oss: rus og følelser, krise, tap og sorg, selvrespekt, konfliktløsning, gjeldsanering, verdier, familie, sosialisering, nærhet og intimitet. Pasientene får videre hjelp til oppstart av

selvhjelpsgrupper (Anonyme metadonbrukere –MA). Pasientenes pårørende møtes to ganger pr. år.

For hver pasient var det utarbeidet en kommunal individuell oppfølgingsplan. Sosialkurator fra kommunen, fastlege og representant for poliklinikken møter pasienten i ansvarsgruppe en gang pr. måned. I en skriftlig tiltaksplan settes opp mål, tidsplan og ansvarsperson på livsområder som bolig, arbeid, skole, dagtilbud, omsorg for barn, økonomi, nettverk, fritid, åndelige behov osv. som man arbeider etter. Målet er full eller delvis rehabilitering.

2.7 Oppstart

Med unntak av de fem som ble startet i fengslet, hadde de aller fleste, før oppstart, fast kvote med opiat fra sin allmennpraktiserende lege. Noen hadde i tillegg også kvote på benzodiazepin. Opiatene som ble brukt var enten Temgesic eller Dolcontin, eller begge to samtidig. Dosestørrelsen varierte fra 0,2 mg x 2 til 0,4 mg x 8 for Temgesic og Dolcontin fra 200 mg til 800 mg per dag. Samtlige misbrukte opioid ved å løse dem opp i vann og sette den intravenøst. Det var også populært å løse opp Rohypnol/Flunipam og sette det i samme sprøyta. En pasient hadde aldri hørt at tablettene skulle legges under tunga. Andre hadde prøvd å legge dem under tunga i starten, men det fungerte dårlig, det var bedre å sette et skudd som gav effekt. En australsk undersøkelse (Olley et al. 1988) viste at konsentrasjonen i blodet steg opp til 70 ganger om Temgesic settes intravenøst. Apotekene fortalte også at mange kjøpte rene sprøyter sammen med Temgesic. Kvote var et problem for oss. Legal forskrevet opiat ble brukt som penger. Noe ble solgt for å få penger til heroin. Kontroll med overvåket urinprøver, oppfølging av ansvarsgrupper og rapport til fylkeslegen var også ymse og det var mye legal forskrevet opiat lekkasje til det svarte marked.

Pasienter som var godkjent for oppstart i prosjektet, betenkte seg derfor. De ville heller ha sitt kvoteopplegg og friheten til å sette sitt skudd når de ville, slippe urinkontroller og maset med de offentlig godkjente rekvireringsregler. Seks godkjente sa derfor nei takk. De hadde det greit som de hadde det og kunne gjøre som de ville. En skal ikke undervurdere sorgen over tap av sprøyta og ritualet omkring det. Seks nye pasienter, godkjent for MAR behandling; erstattet dem som trakk seg og ble randomisert til metadon eller buprenorfin etter fastlagte prinsipper.

2.8 Karakteristikk av 50 pasienter randomisert til Subutex (n=25) eller metadon (n=25)

Kjønnsfordeling: Menn 38 (76%)
Kvinner 12 (24%)
Alder 36 (26-44) år.

Diagnose: DSM-IV – Opiatavhengighet.

Misbruksanamnese:

Alder ved start intravenøs bruk =18 år.

Alder ved start med heroin =18 år

År med heroinmisbruk =18 år.

Tidligere kvote med Temgesic eller Delcontin: 85%

Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene

Legeundersøkelse

Alle pasientene hadde gjennomgått legeundersøkelse med blodprøvescreening.

Pasientenes helsetilstand ved oppstart (N=50)

Sykdom	Antall	Vaksinert
Hepatitt A	2 (4%)	15 (30%)
Hepatitt B	12 (24%)	10 (20%)
Hepatitt C	48 (96%)	
HIV/AIDS	0	

Psykisk helse	Antall	Fysisk helse	Antall
Depresjon	1	Hjerneskode	2
Psykisk utviklingshemming.	1	Cerebral cyste	1
ADHD	2	Epilepsi	2
		Meningomyelocoele	1
		Skiveprolaps og	
		fraktura columna	3
		Reumatoid artritt	2
		Insulinkrevende diabetes	1
		Astma	2
		Dyp venetrombose	1
		Døvhets/nedsatt hørsel	2

Helsetilstanden var betydelig nedsatt for over halvparten av pasientene og flere tilfredsstilte MARS kriteriene. 16 pasienter hadde uførepensjon.

3. Resultater parallell studie 1 (de første 26 uker)

3.1. Primære

3.1.1. Mortalitet

Ingen pasienter døde så lenge de stod i behandling. En mann i metadon gruppen sluttet å hente medisin og skrev seg ut etter tre mnd. Han flyttet senere til et annet fylke og døde i en trafikkulykke to mnd. senere.

3.1.2. Retensjon i behandling

Hensikten med den medikamentelle støtte er å få pasientene til å bli stående i behandling, slik at forholdene legges til rette for rusmestring og rehabilitering. Metadongruppen var helt overlegen her, med en retensjonsrate på 85% mot 36% for buprenorfin ($P < 0,005$). Frafallet fremgår av Kaplan Meier kurven fig.2.

Antall dager i behandling er også et mål for retensjonsraten. Også her var det en signifikant forskjell i favør av metadon, 167 versus 114 dager ($P < 0,001$).

Grunnen til ikke fullført behandling fremgår av tabell 1. Den største forskjellen mellom metadon og Subutex var selvvalgt avbrudd p.g.a. misnøye med medikamentet (terapi-svikt eller bivirkninger). Pasienter som avbryter Subutexbehandlingen klager over fortsatt "sug", ruseffekt av heroin, de føler seg oppgiret, finner ikke roen osv. eller det dreier seg om søvnproblemer, hodepine og utslett. Men det var aldri noe mas om høyere dosering. Et utenforliggende moment har vært vurdert. I Kristiansand var Subutex/metadonprosjektet ikke i noen monopolsituasjon. Det var temmelig enkelt å skaffe seg "kvote" hos enkelte leger med mindre kontrollrutiner. Det er sannsynlig at noen spekulerte i dette. Men den samme muligheten ville også være tilstede for dem som var i metadongruppa og disse benyttet seg ikke av denne.

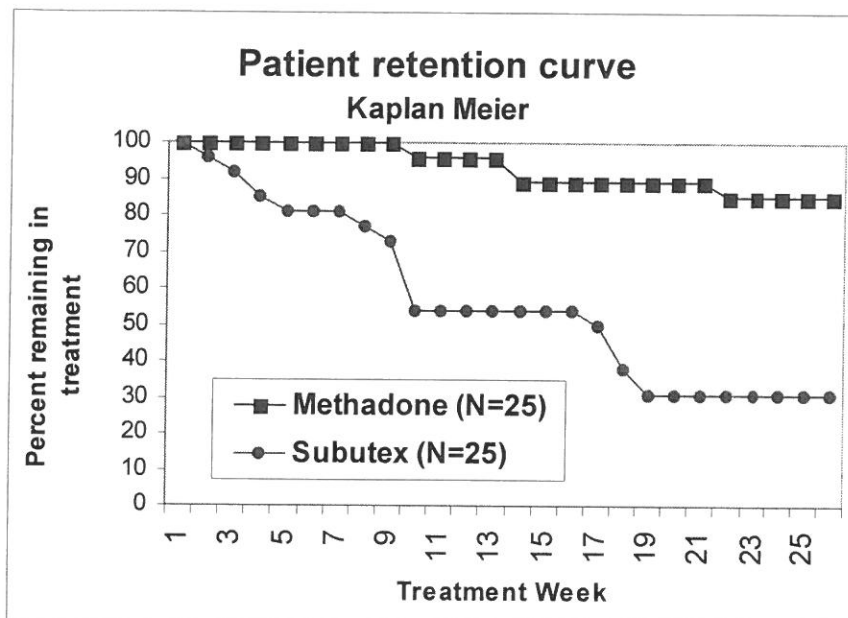


Fig. 2

End of treatment report

Reason for ending substitution treatment	Methadone (n=25)	Buprenorphine (n=25)
Completed 26 weeks	21	9
Excluded - not taken 4 consecutive doses	2	4
Excluded due to heavy abuse, cheating with urine tests, drug sale	0	2
Voluntary withdrawal (therapy failure, side effects)	1	10
Death of patient	0	0
Serious adverse affects	0	0
Moved to another county	0	0
Other reasons	1 Wanted to try without medication	0

15

Tabell 1

3.1.3. Selvopplevd rusmestring

Selvopplevd rusmestring er vurdert både med MAP og visuell analogskala (VAS). Resultatene fremgår av tabell 2. Rusfrihet=10, daglig massiv rusing=0. I tabellen er oppgitt gjennomsnittverdi og standard avvik (). Rusmestringen, vurdert av pasientene selv, er markert og tydelig bedret så lenge de er med i programmet. Dette gjelder opioider både i løpet av sist uke og de tre siste mnd. Det er ingen signifikant forskjell mellom Subutex og metadongruppen her. Når det gjelder andre rusmidler er det, som ventet, bare beskjedne endringer, ettersom Subutex og metadon bare har "blokkerende" effekt overfor opiater.

Changes in perceived control over drug use -VAS scale-

Treatment		Opiate use last week	Opiate use last 3 months	Use of other drugs last week	Use of other drugs last 3 months
Methadone N=24	Intake	4,1 (4,3)	4,3 (3,6)	9,2 (1,8)	6,7 (2,6)
	Exit	9,7 (0,9)	9,5 (0,9)	8,3 (2,6)	8,1 (2,3)
	Change	5,6	5,2	-0,9	1,4
Subutex N=24	Intake	3,4 (4,8)	2,9 (3,7)	8,5 (1,9)	7,9 (2,5)
	Exit	9,6 (0,8)	8,8 (1,9)	9,0 (1,2)	8,4 (1,9)
	Change	6,2	5,9	0,5	0,5

17

Tabell 2

3.1.4. Resultater urinkontroll

Alle pasienter ble testet to ganger i uka, til sammen ble det i løpet av første seks mnd. periode avlagt ca. 2000 urinprøver. Prøvene ble testet for opiater, amfetamin, benzodiazepiner og cannabis. Alle positive tester er inkludert i resultatene. Vi brukte et konservativt design hvilket innebar at ikke avlagt prøve ble betraktet som positiv på alle fire grupper. Compliance var over 95%, "Intention to treat" prinsippet ble brukt (LOCF). Resultatet fra de siste fire testene ble trukket videre til behandlingsslutt for tidlige "dropouts".

Det var signifikant forskjell mellom Subutex og metadon for opiater med 24,2% positive prøver i Subutexgruppa og 19,9% positive prøver i metadongruppa. Khi kvadrat testen viste $P=0,01$. Antall opiat positive prøver synes å øke noe i løpet av 6 mnd. perioden i begge grupper (Fig.3). Det var ingen forskjell for amfetamin positive prøver mellom de to gruppene, 20,2% i metadongruppen og 20% i Subutexgruppen. I løpet av 6 mnd. perioden var det en tendens til flere positive prøver i metadongruppen, mens antall positive prøver i subutexgruppen var temmelig stabil, se fig.4. Det var heller ingen forskjell mellom metadon og Subutexgruppene når det gjaldt benzodiazepiner. I metadongruppen var det 29,9% positive prøver, i Subutexgruppen 29,6%. I løpet av 6 mnd. perioden var det en økning i begge grupper fra ca 15% de første fire uker til 35% positive benzodiazepin-prøver siste uke i behandling (Fig.5). Antall positive cannabisprøver holdt seg stort sett høyt og konstant gjennom hele forløpet i begge grupper. Imidlertid var det signifikant forskjell mellom Subutexgruppen og metadongruppen her. I Subutexgruppen fant vi 44,9% positive prøver og i metadongruppen 32,5%. Khi kvadrat testen viste $P<0,001$. Pasientene forklarer forskjellen ved at de blir så oppgiret på Subutex og røker cannabis for å få sove (Fig.6).

Alle urintestene er analysert ved Avdeling for Legemidler i Trondheim med LC/MS teknikk.

Opiates

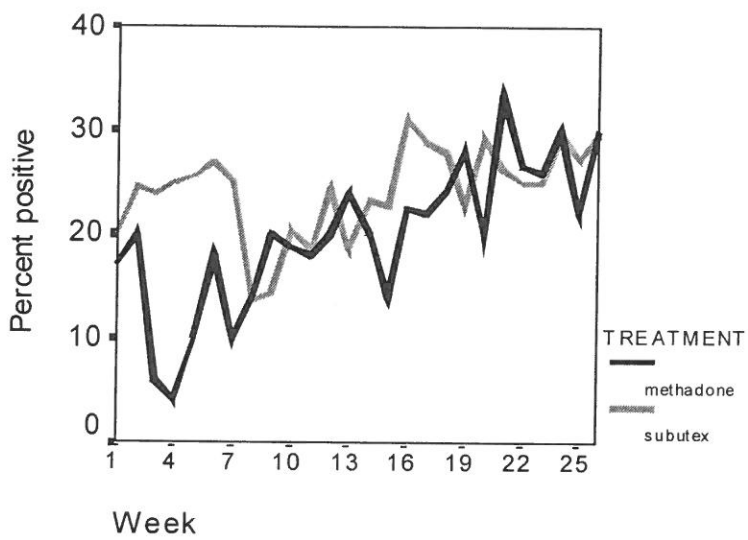


Fig. 3

Amphetamines

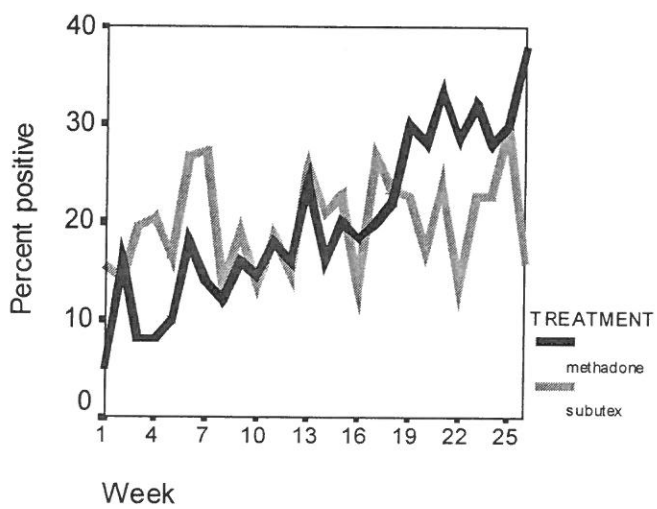
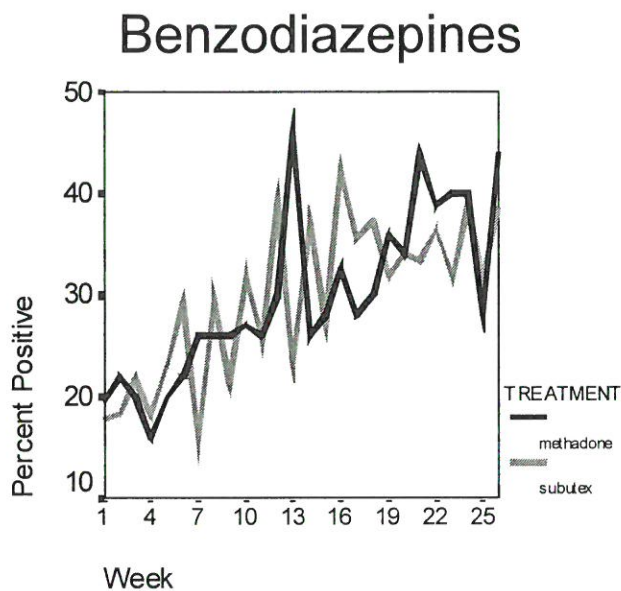


Fig. 4



24

Fig. 5

Cannabis

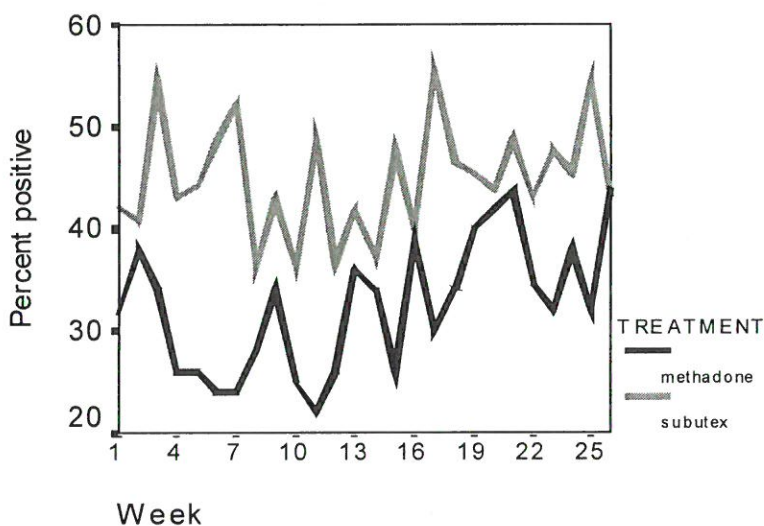


Fig. 6

3.2. Sekundære

3.2.1. Risiko adferd

Maudsley Addiction Profile (MAP) måler tre former for risiko adferd både før inntak i behandling og etter at behandlingen er fullført (se tabell 3).

Det er ikke vanlig å dele sprøyter lenger. Det er en betydelig reduksjon i bruk av injeksjoner i begge grupper, men det er fortsatt en del pasienter som fortsetter å injisere rusmidler i buprenorfingruppen. Forskjellen mellom metadongruppen og Subutexgruppen er signifikant ($P < 0,05$). Vi vil anbefale at Subutex medikasjonen tas under supervisjon. Det er ingen

forskjell i ubeskyttet sex hverken mellom gruppene og før/etter. Bruk av kondom er uvanlig, selv om vi oppfordrer til det. Bruk av kondom angis å være forbundet med prostitusjon, se ellers tabell.

MAP- Self-reported risk behaviours

	Intake		Exit	
	Methadone (n=25)	Subutex (n=25)	Methadone (n=24)	Subutex (n=24)
Days injecting drugs last 30 days	17 (11)	20 (12)	1 (2)	6 (11)*
Times unprotected sex, last 30 days	5 (8)	4 (7)	4 (7)	3 (6)
Times sharing needles/syringes	1,2 (6)	0,1 (0,4)	0,0 (0,5)	1,3 (6,3)

Values = means \pm (SD), * p= 0,05 for treatment comparison with methadone

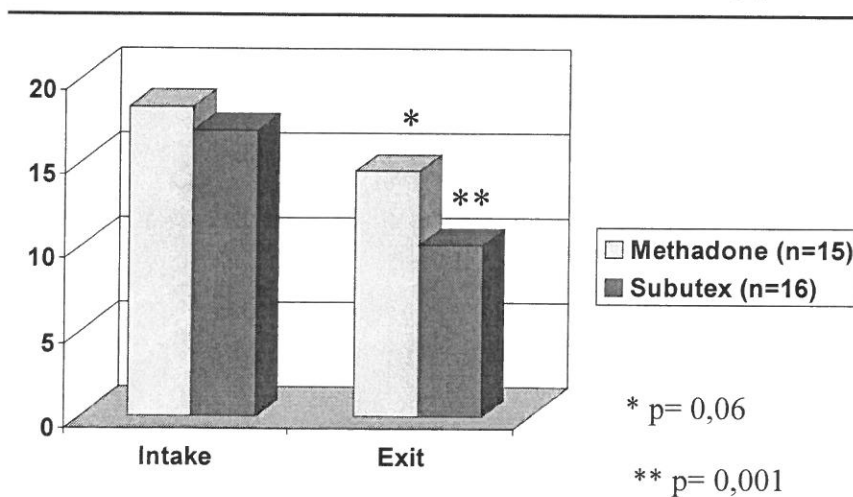
31

Tabell 3

3.2.2. Fysisk helse

Den fysiske helsa var i utgangspunktet skrøpelig, men bedret seg i begge grupper. Fysisk helse målt med MAP helse indeks viste størst bedring i Subutexgruppen (Fig. 7).

MAP- Physical health index- (index score ≥ 10 at entry)



32

Fig. 7

3.2.3. Psykisk helse vurdert med SCL-90-R

Psykisk helse viste ingen endring dersom vi så på alle pasienter under ett. Hvis vi derimot bare så på alle pasienter med psykiske plager og en global symptomindeks (GSI) på over 1 ved inntak, fant vi bedring i begge grupper. Den var signifikant mest uttalt ($P < 0,05$) for metadongruppen (Fig. 8). Signifikant forbedring ses på delskalaene sensitivitet, angst, depresjon, sinne, paranoiditet og psykose for metadongruppen ($P < 0,05$). Vi kan altså ikke bekrefte at Subutex er best til depresjoner som i to tidligere studier, se fig. 9.

Mental health

SCL-90-R results- all patients with $GSI \geq 1.0$
at intake

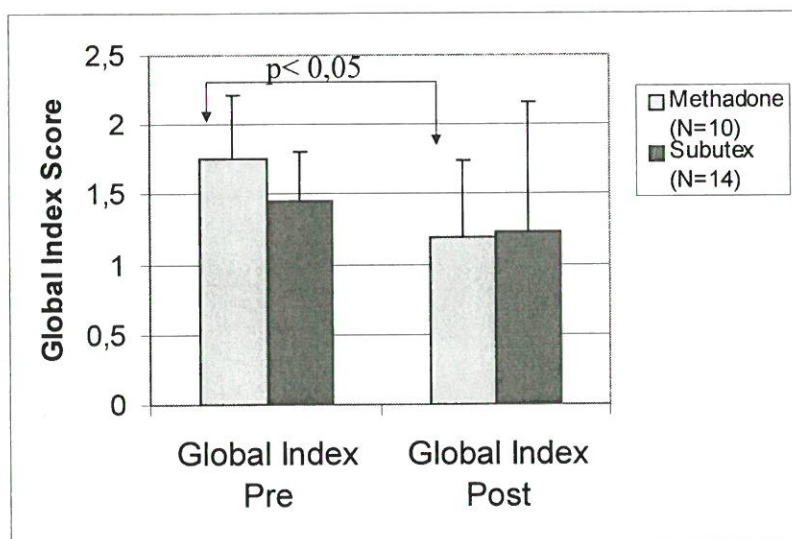


Fig. 8

Mental health

Change in SCL-90-R subscales (patients with $GSI > 1,0$)

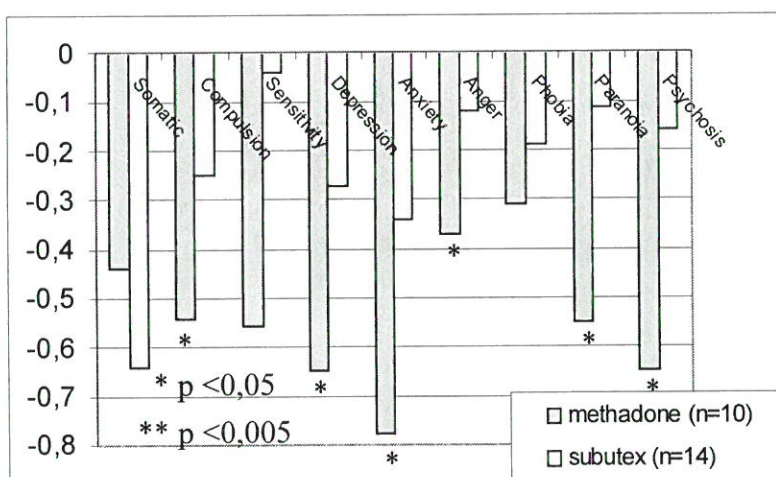


Fig. 9

3.2.4. Endring i livskvalitet

Pasientene rapporterer bedring i evne til å ta seg av sine barn, men den er ikke signifikant på gruppenivå og det er heller ingen signifikant forskjell mellom behandlingene (fig.10). I forhold til ektefelle/partner synes det å ha bedret seg best i metadongruppen. Den er også noe bedre i Subutexgruppen. Den er imidlertid ikke signifikant (fig.11). Det er en ikke signifikant bedring i personlig økonomi, ingen signifikant forskjell mellom gruppene (fig.12). Mange pasienter klager over at økonomien er dårlig, og vi synes det er forståelig når vi ser dere nåværende økonomi i forhold til den svarte økonomien som vi fikk innblikk i da vi studerte kriminaliteten.

Pasientens egen vurdering av total livskvalitet viser at de er på vei mot noe bedre. Bedringen synes å være mest uttalt i metadongruppen, men den er ikke signifikant p.g.a. stor spredning i svarene (fig.13). Det virker som det er metadongruppa pasienter trenger betydelig lengre tid enn 6 mnd. for å få store forbedringer i sin livskvalitet. Likevel gir enkelte spontant uttrykk for at livskvaliteten er blitt mye bedre, uten at man kan påvise de store forandringer i gruppen som helhet.

Perceived mastery and quality of life

Parenting (n=13-16)

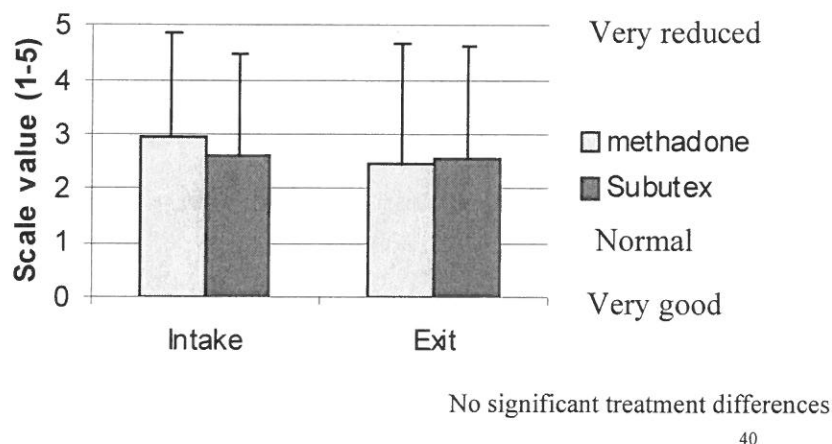


Fig. 10

Perceived mastery and quality of life

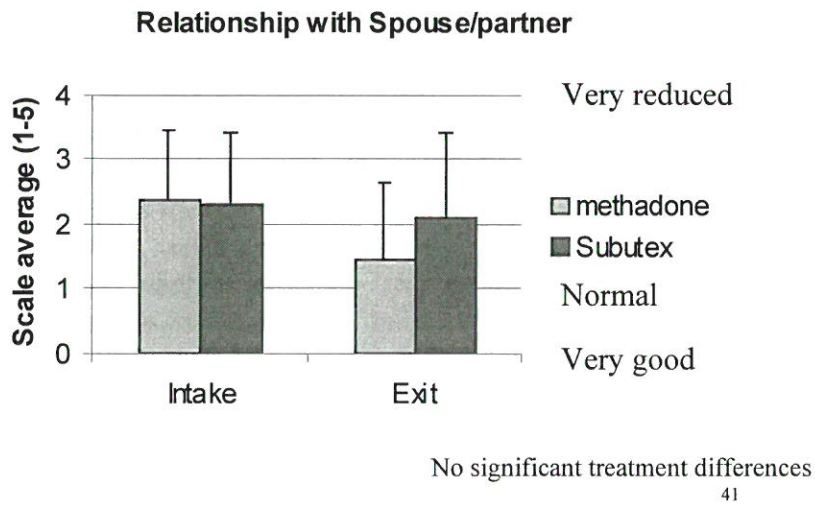


Fig.11

Perceived mastery and quality of life

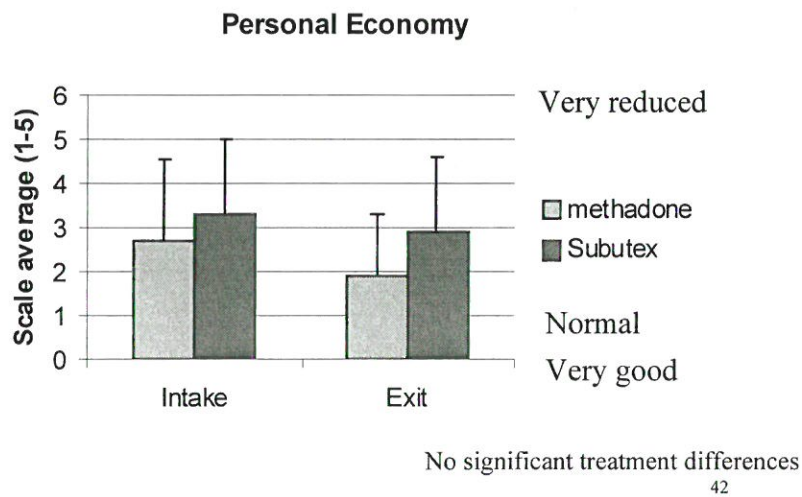
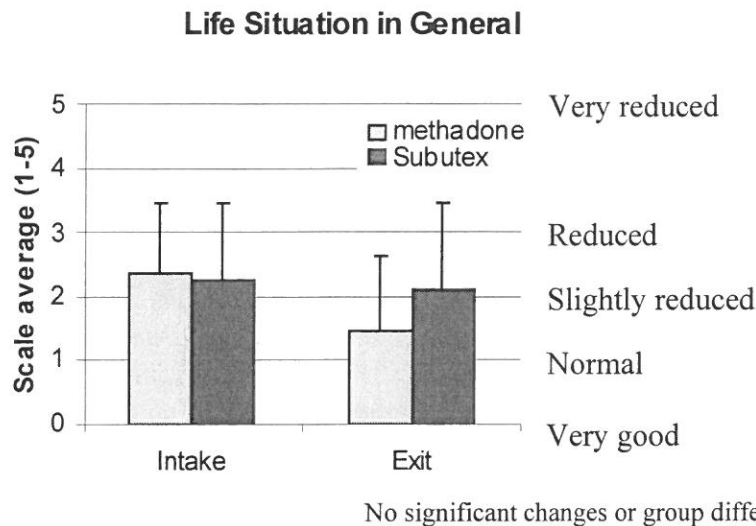


Fig. 12

Perceived mastery and quality of life



43

Fig. 13

4. Overkryssingsstudien

Overgang fra høydose buprenorfin til metadon går greit uten problemer poliklinisk. Vi har funnet det praktisk å gjøre det i løpet av en helg og gir da som vanlig; onsdag buprenorfin 16 mg, torsdag buprenorfin 8mg, fredag buprenorfin 4 mg, lørdag og søndag 0 og så starter vi på mandag med metadon 30 mg og trapper gradvis opp til vedlikeholdsdose.

Overgang fra metadon til buprenorfin er betydelig mer komplisert.

Siden buprenorfin er en partiell agonist som "limer seg" på reseptoren og tvinger bort fullagonisten metadon, oppstår abstinensplager.

Da vi drøftet vår protokoll for overgang med folk fra NIDA i Washington, fikk vi beskjed om at vi neppe ville lykkes, abstinensen ville bli for sterk. I tillegg bestemte vi oss for å ikke benytte benzodiazepiner i overgangen, både fordi våre opiatavhengige pasienter er blandingsmisbrukere som også misbruker benzodiazepiner. I tillegg interagerer benzodiazepiner med både metadon og buprenorfin på en ugunstig måte. Blant annet forsterkes respirasjonsdepresjonen med fare for død.

Det er få som har sett på overgang fra høydose metadon (mer enn 40mg/dag) siden dette alltid er blitt sett på som en mer eller mindre umulig oppgave. For noen pasienter er imidlertid behovet for en rask overgang ønskelig og retningslinjer har vært etterlyst.

Banys et al (1994) beskrev bruk av lavdose buprenorfin til pasienter på vedlikeholdsbehandling med metadon dose 35 mg til 60 mg. Så snart pasienten begynte å merke abstinens plager, 26 – 31 timer etter siste Metadon dose, fikk de gjentatte doser av sublingual buprenorfin, totalt opp til 1,8mg. 60 % fikk bare delvis eller ingen hjelp på abstinens symptomene.

Strain et al (1994) ga 8 mg buprenorfin intramuskulært 20 timer etter siste metadondose til pasienter som fikk 30 mg metadon daglig. Disse pasientene fikk bare minimale abstinensplager inntil 2 timer etter buprenorfin injeksjonen. I en lignende studie hvor

buprenorfin ble gitt 2 timer etter siste 30 mg metadon dose, oppsto betydelig abstinenssymptomer.

Walsh et al (1995) fant at den buprenorfininduserte abstinensen var avhengig av størrelsen på metadon vedlikeholdsdosen. For eksempel hadde pasienter med en vedlikeholdsdose på 30 mg betydelig mindre abstinensplager enn de som gikk på 60 mg, når 8 mg buprenorfin ble gitt 40 timer etter siste metadondose.

Konklusjonen var at for å få redusert abstinensplagene så mye som mulig skulle buprenorfin ikke gies for tett på siste metadondose. Sannsynligheten for abstinensplager var størst for dem med høyest metadon vedlikeholdsdose.

Levin et al (1997) utarbeidet den første protokollen for rask overgang fra høydose metadon til buprenorfin i alkoholisk oppløsning. Målet var å komme fram til praktiske retningslinjer. Levin la pasientene inn for observasjon og betalte dem for å delta i overgangen. Som tilleggsmedisasjon ved abstinens brukte han clonidin gjennomsnittlig 0,3 mg og oxazepam gjennomsnittlig 58 mg pr. dag.

Vi ønsket ikke å bruke benzodiazepiner, og betalte heller ikke, men fulgte ellers protokollen til Levin (Kristensen 2000). Gjennomsnittlig metadondose for våre pasienter var 106mg (80–160mg).

Poliklinisk ble dosen trappet ned med 5 mg daglig til 60 mg. Denne dosen ble brukt i 10 dager og behandlingen stabilisert. Overgang fra høydose metadon, uten nedtrapping og stabilisering, har ført til psykose (Blix, personlig meddelelse).

Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) til Handelsman et al.(1987) 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 4 ganger daglig (kl 0800, kl 1200, kl 1600 og kl 2000).

Selve overgangen foregikk i avrusningsavdeling over 7 dager (metadon 40,30,30,0 mg; Subutex 4,8,8 mg). Deretter ble pasienten skrevet ut og videre opptrapping til stabilisering på 16 mg skjedde poliklinisk.

Overgang var aktuell for 16 pasienter i studien. Av de opprinnelige 25 hadde en flyttet til annet fylke og døde senere i en trafikkulykke. To ble fritatt pga. graviditet og seks motsatte seg sterkt overgangen og ble fritatt på grunn av fysiske eller psykiske tilleggsplager. Disse fikk fortsette på Metadon. (Regional etisk komite hadde forlangt at pasientene hadde mulighet for dette.)

De resterende 16 pasienter fikk tilbud om overkryssing i institusjon. To valgte likevel overkryssing poliklinisk etter samme opplegg og klarte det med beskjedne abstinensplager. 14 ble lagt inn, 12 i avrusningsavdeling og to i en rehabiliteringsavdeling som lå 180 km fra poliklinikken. De to siste, en mann og en kvinne opplevde alvorlige abstinensplager som ga 42 på SOWS skalaen etter første inntak av 4 mg buprenorfin. Kvinnen kastet opp, hadde diare og frysninger og lå hele dagen i sengen. Mannen var meget kvalm og hadde oppkast og frysninger. Begge nektet å fortsette med buprenorfin etter en dags bruk og ønsket å komme tilbake til metadon så snart som mulig. Forsøk på beroligende samtale i telefonen om at plagene skyldtes at metadonen fortsatt satt i kroppen, og at alt ville bedre seg i løpet av en til to dager, ble verken forstått eller godtatt. I stedet ønsket de å bryte opplegget og skrive seg ut fra institusjonen. Samtalen endte med at pasienten knuste telefonrøret. Ytterligere en mannlig

pasient opplevde såpass sterkt abstinens på første dose buprenorfin, at han nektet å fortsette. De nevnte tre fikk gå tilbake til metadon og ble gradvis trappet opp til vedlikeholdsdose. De siste 11 gjennomførte overgangen med beskjedne til moderate plager som synes å nå sitt toppunktet den femte dag for så å klinge av.

De vanligste abstinensplager har vært rastløshet, hodepine, søvnproblem og frysninger. Som ventet økte symptomene på den dagen pasientene ikke fikk opiater og den første dagen på buprenorfin. Den gjennomsnittlige SOWS score er for hver dag går fram av fig.14. Alle 16 pasienter er tatt med.

Vi holdt oss helt borte fra benzodiazepiner, men ga tilbud om klonidin 0,3mg og alimenazin 40-50mg eller trimipamin 50-100mg for søvn. Disse hjalp.

Total gjennomsnittlig SOWS - score (0-64) registrert fire ganger daglig hos pasienter som krysser over fra høydosemetadon til Subutex.

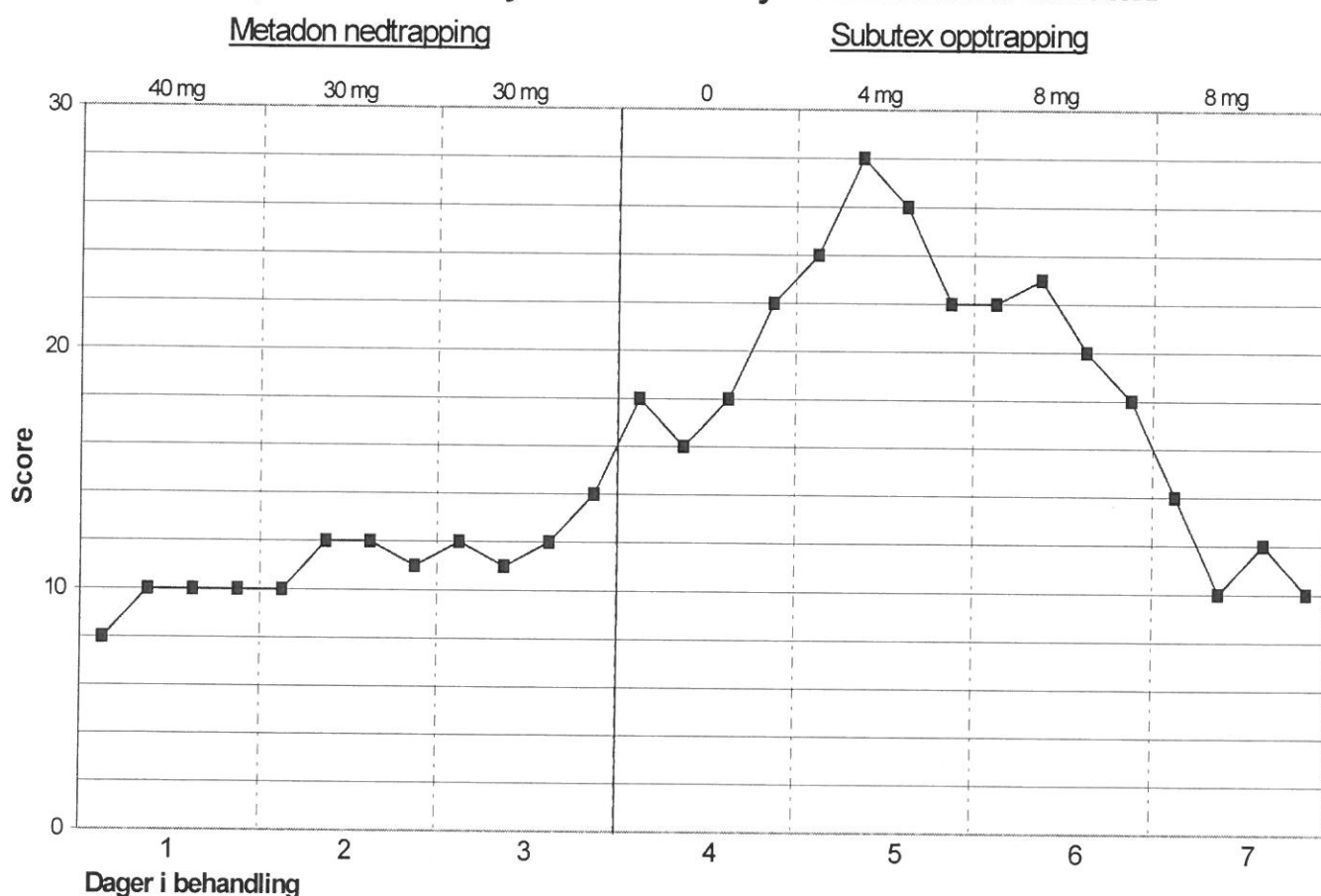


Fig.14

Også etter utskrivning kan situasjonen være litt problematisk. Buprenorfin gir ikke samme sedative virkning som metadon. Man blir våken og klar i hodet. Dette mistolker flere av pasientene som at de blir oppstemte ("høye" eller "gira"). En mente buprenorfin måtte inneholde amfetamin. Søvnproblemer og dysfori i 1-2 uker er vanlig. Likeså kan det bli kortvarig tilbakefall og krav om tilbakeføring til metadon.

Erfaringene våre til nå tilsier at rask overgang fra metadon til buprenorfin bør skje i institusjon, fordi eventuelle abstinensplager da lettere kan taes hånd om. Det går imidlertid også an å gjøre det poliklinisk, noe som bekreftes av to av våre pasienter.

Lintzeris (2000) har senere krysset flere pasienter poliklinisk ved Turning Point klinikken i Australia. Han anbefaler at metadon dosen reduseres til 40-60mg og stabiliseres på dette nivå en uke. Viktig er da at pasientene er godt forberedt på overgangen. Prosessen må diskuteres og pasienten må ha avtalt muligheten for støtte i de vanskelige dagene. Han anbefaler videre at den første dosen av buprenorfin ikke gis før abstinenssymptomer etter metadon er oppstått (2-4 døgn). Han starter med 4 mg buprenorfin og dersom det ikke opptrer abstinensplager etter 3-4 timer, gir han ytterligere 2 mg. Deretter skjer gradvis opptrapping til vedlikeholdsbehandling.

Alvorligheten av abstinensubehaget er i tillegg til det rent farmakologiske avhengig av pasientens forventninger og av den informasjon han har fått. God informasjon og oppfølging er helt sentral.

Kliniske retningslinjer for overgang fra høydose metadon til Subutex

(Modifisert etter Levin et al. 1997 -)

1. Gradvis redusering med 5 mg metadon daglig til 60 mg
2. Stabilisering i 10 dager på denne dose
3. Innleggelse i avrusingsavdeling for selve overgangen som tar 7 dager
4. Dag 1 : Metadon 40 mg
Dag 2: Metadon 30 mg
Dag 3: Metadon 30 mg
Dag 4: Metadon 0
Dag 5: Subutex 4 mg
Dag 6: Subutex 8 mg
Dag 7: Subutex 8 mg

Ved abstinens; tilbud om Catapressan 0,1 mg x 3, samt Vallergan 40-50 mg eller Surmontil 50-100 mg for søvn.

Videre opptrapping skjer poliklinisk

5. Resultater - Parallell studie 2

Parallell studie 2 dreier seg om de siste 180 dager etter overkryssing og opptrapping på medikamenter. Her deltok i alt 37 pasienter. 24 fikk metadon og 13 fikk buprenorfin (Subutex). Subutex dosen startet med 4 mg og ble etter fastlagt skjema opptrappet til 16 mg daglig i løpet av 15 dager. Vedlikeholdsdosen var deretter 16 mg (fast dose) i 180 dager. Metadondosen ble også opptrappet fra 30 mg til 90 mg etter samme skjema som i parallell studie 1. Deretter ble vedlikeholdsdosen fastlagt etter klinikk og serummåling. Gjennomsnittsdosen var 106 mg (80 – 160 mg). Denne dosen ble holdt uforandret i 180 dager.

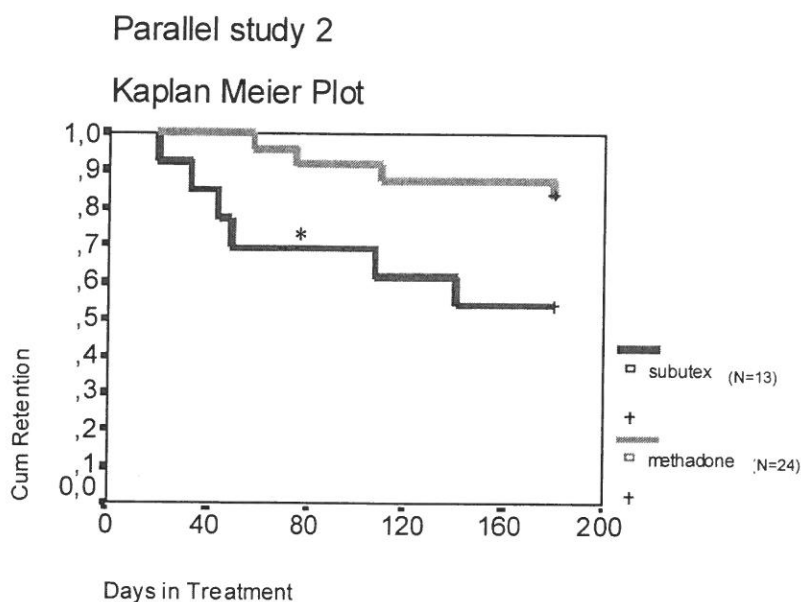
5.1 Mortalitet

Det var ingen dødsfall i noen av gruppene siste halvår av studien.

5.2 Retensjon i behandling

I metadongruppen fullførte 20 av 24 pasienter (84%) 26 uker. I Subutex gruppen fullførte 7 av 13 pasienter. (54%) 26 uker. Forskjellen er signifikant ($p < 0,05$) i metadons favør. Tendensen er den samme som i parallell studie 1, men det er altså prosentvis noen flere som fullfører Subutexbehandlingen i andre halvdel. Fullføringsprosenten for metadon er like høy som i første delstudie. Det største frafallet fra Subutex kom i løpet av de første 60 dager. Det

var ingen frafall fra metadon i denne periode. Det lille frafallet som var, kom senere. Retensjonen i behandling er fremstilt i Kaplan-Meier kurven i fig.15. Grunnen til avbrudd fremgår av tabell 4.



* $p < 0.05$ vs methadone group

Fig. 15

Tabell 4

Rapport om avbrutt behandling i parallell studie 2.

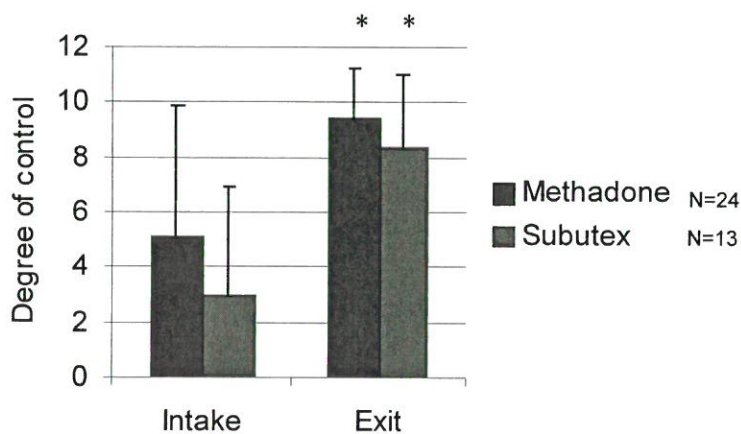
SLUTTÅRSÅK	METADON (n=24)	SUBUTEX (n=13)
Fullført 26 uker	20	7
Eksklusjon for ikke inntatt 4 etter hverandre følgende doser	2	1
Eksklusjon p.g.a. massivt rusmiddelbruk, fusk med urinprøver med mer	1	
Eksklusjon p.g.a. vold eller trusler om vold		
Flyttet til annet fylke		
Selvvalgt avbrudd p.g.a. misnøye med medikamentet	1	4
Pasienten er død, angi dødsårsak		
Alvorlig bivirkning		1 (lever- og nyresvikt)

5.3 Rusmestring (selvopplevd)

Uttrykt med VAS skala uttrykker pasientene en betydelig bedret rusmestring over illegale opiater, både for den siste uken og for de siste 3 måneder i forhold til tiden før behandling. Skalaen går fra 0=daglig massiv rusing til 10= fullstendig rusfrihet. Etter- målingen er gjort ved fullført behandling. For de som droppet ut før full tid, er målingen gjort på avbruddstidspunktet og fremført til full tid, i tråd med intention to treat prinsippet (LOCF). Bedringen i rusmestring er signifikant for begge behandlingene ($p < 0.05$). Det er ingen

signifikant forskjell mellom Subutex og metadon. Endring i selvopplevd rusmestring for illegale opiater fremgår av fig.16 og fig.17.

Perceived drug control- opiates last week (parallel 2)

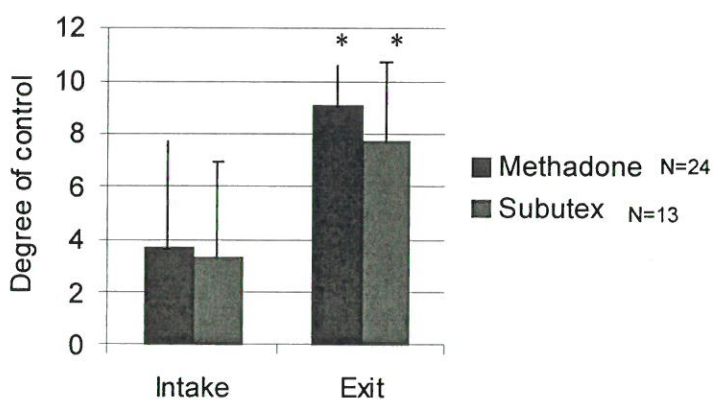


No between treatment differences

* $p < 0,05$ vs intake

Fig. 16

Perceived drug control- opiates last 3 months (parallel 2)



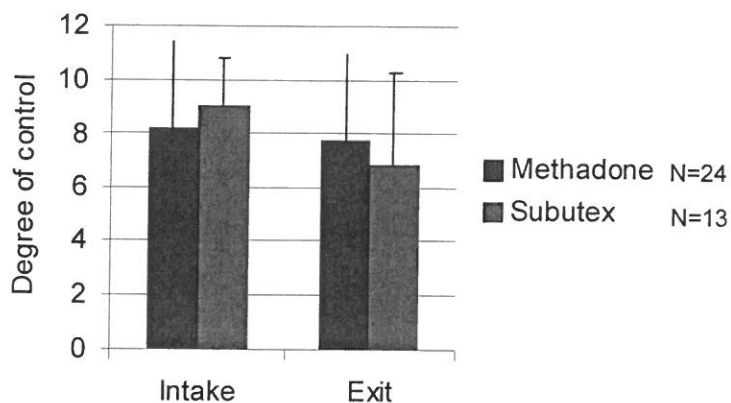
No between treatment differences

* $p < 0,05$ vs intake

Fig. 17

Når det selvopplevd rusmestring av andre illegale rusmidler siste uke er det ingen signifikant bedring verken i forhold til oppstart eller i forhold til behandling. Når det gjelder de siste tre måneder opplever metadongruppen en signifikant bedring også for andre rusmidler ($p < 0,05$) i forhold til tiden før oppstart i behandling. For Subutexgruppen er det uforandret. Se fig.18 og fig.19.

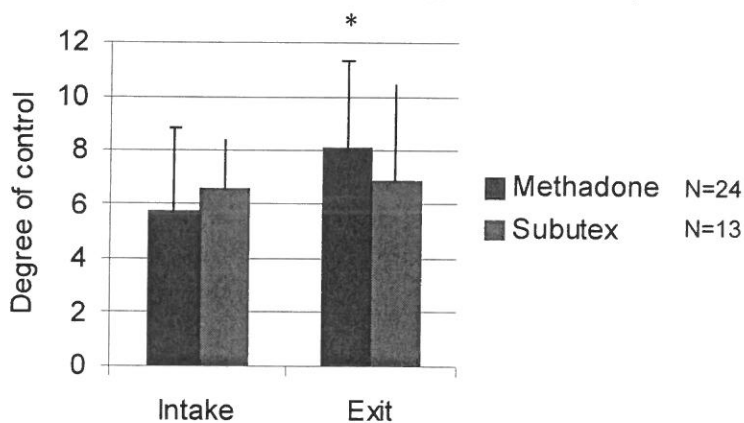
Perceived drug control- other drugs last week (parallel 2)



No significant treatment or time differences

Fig. 18

Perceived drug control- other illicit drugs last 3 months (parallel 2)



* $p < 0,05$ vs intake

Fig. 19

5.4. Urinkontroll

Også i siste perioden ble det tatt overvåkede urinprøver to ganger i uken. Dersom pasienten ikke møtte til urinprøvetagning, ble den regnet som positiv både for opiater, benzodiazepiner, amfetamin og cannabis. For dem som avbrøt behandlingen før tiden, ble resultatet av de siste fire urinprøver (dvs. de siste 2 ukers prøver) fremført til slutt-tidspunktet, i tråd med intention to treat prinsippet (LOCF). Samme prinsipp er gjennomført i hele studien. Det er en streng og konservativ, men klinisk korrekt metode. Vi sikrer oss at antall positive urinprøver ikke blir for lave, i stedet kan de muligens bli noe for høye. For eksempel vil en pasient som aldri

har brukt amfetamin, p.g.a. uteblivelse bli stående med en positiv prøve. Alle prøver er testet ved samme laboratorium, Avdeling for legemidler i Trondheim, og med samme teknikk (LC/MS).

Resultatene av 1512 urintester fremgår av tab.5.

Tabell 5: Parallell studie 2 – Urin testing

	Behandling	N=	Prosent positive prøver	Standard avvik	p-verdi
Opiater	Metadon	24	30	26	0,167
	Subutex	13	43	27	
Benzo-diazepiner	Metadon	24	36	28	0,005
	Subutex	13	63	24	
Amfetamin	Metadon	24	28	27	0,150
	Subutex	13	43	33	
Cannabis	Metadon	24	41	36	0,228
	Subutex	13	57	39	

Det er betydelig flere positive urintester i parallellstudie 2. Dette gjelder alle typer rusmidler. Når det gjelder forskjell mellom metadon og Subutex kommer metadon prosentvis best ut for alle fire rusmidler. Metadongruppen har 30% positive opiatprøver mot 43% for Subutexgruppen. På grunn av stor spredning, er forskjellen bare signifikant ($p < 0,005$) når det gjelder benzodiazepiner. Bruk av ikke legalt forskrevet benzodiazepin er et stort problem i Subutexgruppen og gir 63% positive urinprøver. Over halvparten av prøvene i Subutexgruppen er også positiv på cannabis. Ved nøyere eksaminering av data, finner vi at noen har rene urinprøver hele perioden, mens andre stort sett bare har positive prøver. Mellomgruppen er beskjeden. Ser vi på tidseffekten, økte antall positive prøver mot slutten av behandlingen for alt utenom amfetamin, som var temmelig stabil gjennom hele perioden.

6. Resultater – Kombinerte data (parallell studie 1 og 2)

Kombinert studien omfatter i alt 37 pasienter som hadde gjennomført overkryssing og prøvd behandling med begge medikamenter. Dermed ble hver pasient sin egen kontroll.

6.1 Mortalitet

Det var ingen dødsfall i denne gruppen.

6.2 Retensjon i behandling

Retensjonraten fremgår av fig.20.

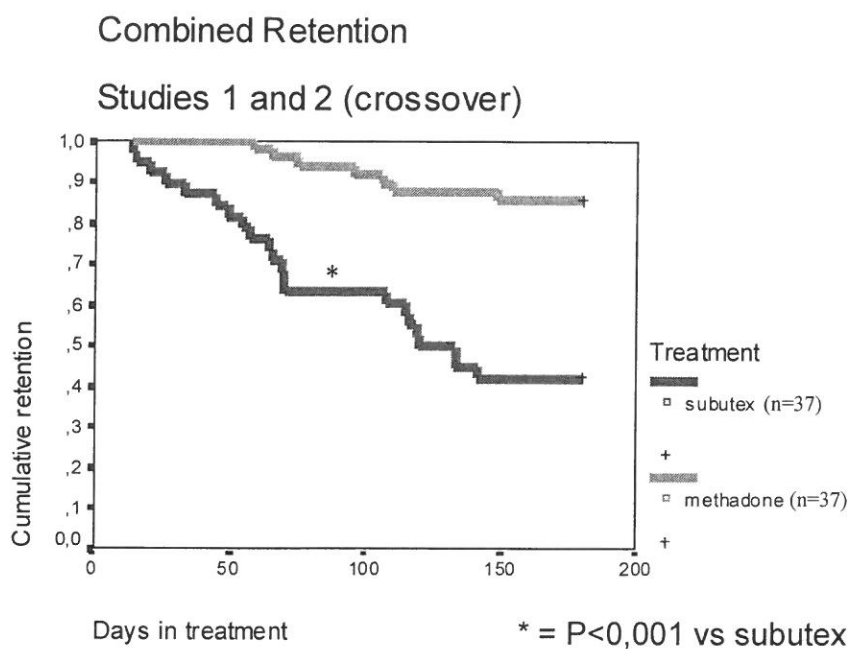


Fig.20

I Subutex gruppen fullførte 16 av 37 pasienter (43%) behandlingen i 180 dager. I Metadon gruppen fullførte 30 av 37 pasienter (81%), dvs. omtrent det dobbelte. Grunn til avbrutt behandling fremgår av tabell 6.

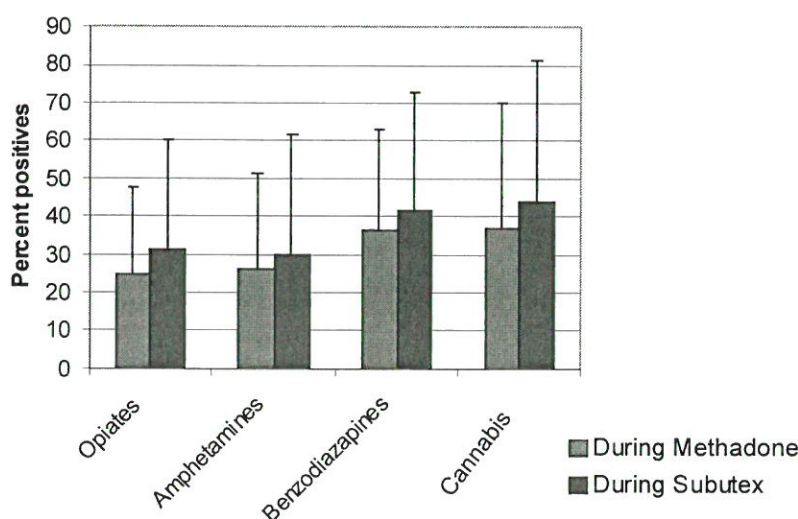
Tabell 6: Rapport om avbrutt behandling.

SLUTTÅRSÅK	METADON (n=37)	SUBUTEX (n=37)
Fullført 26 uker	30	16
Eksklusjon for ikke inntatt 4 etter hverandre følgende doser	4	5
Eksklusjon pga massivt rusmiddelbruk, fusk med urinprøver med mer	1	2
Eksklusjon pga vold eller trusler om vold		
Flyttet til annet fylke		
Selvvalgt avbrudd pga misnøye med medikamentet	1	13
Pasienten er død, angi dødsårsak		
Alvorlig bivirkning		1 (lever- og nyresvikt)
Annet	1	

6.3 Urinprøvetaking

Det var flere positive urinprøver for både opiater og andre rusmidler i Subutex-gruppen (32% vs. 25% for opiater, 30% vs. 25% for amfetamin, 42% vs. 32% for benzodiazepiner og 46% vs. 38% for cannabis), men forskjellen var ikke signifikant pga stor spredning, se fig.21.

Urine test results-restricted to successful crossovers (n=37)



No significant between groups differences

Fig. 21

Ser vi på tidseffekten av behandlingen, finner vi en økning av positive urin prøver i slutten av første parallell studie. Den økningen fortsetter i andre parallell studie og er uavhengig av medikament. En mulig forklaring kan være en glidende holdningsendring i både pasient og behandlerkiktet. Man aksepterer kanskje lettere tilbakefall, så lenge det ellers er positiv endring å spore. Da har vi også regnet som positiv prøve de dagene pasientene ikke har avlagt urinprøve. Vi har også brukt intention-to- treat prinsippet med LOCF for dem som droppet ut. Dette er klinisk og forskningsmessig mer korrekt, men gir selvsagt noe høyere tall, enn om man bare registrerte hver enkelt positiv prøve. Det viser at majoriteten hele tiden har negative prøver, mens andre stort sett bare har positive prøver, delvis fordi de ikke møter fram. De utregnede prosentene blir derfor maksimaltall.

6.4 Risikoatferd

Sterk reduksjon når det gjelder sprøytesetting og deling av sprøyter i løpet av behandlingen. Men det er fortsatt signifikant flere ($p < 0,05$) i Subutexgruppen som setter sprøyter, oftest amfetamin eller heroin, benzodiazepiner og amfetamin sammen.

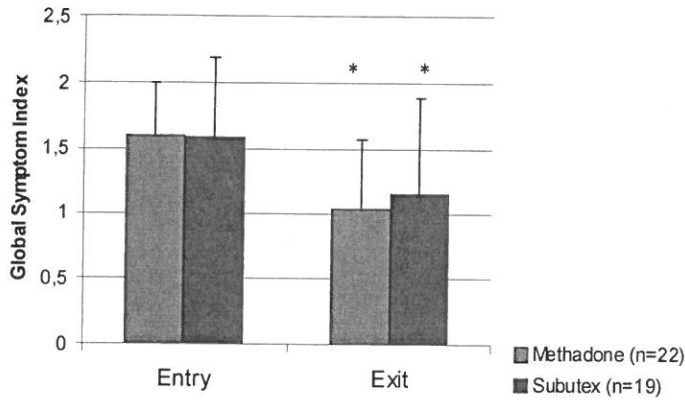
6.5 Fysisk helse

MAP- fysisk helse viser signifikant bedring i begge behandlingsgrupper ($p < 0,05$). Når rusingen forsvinner, kommer sykdommer tilsyne, som tidligere har vært maskert, men som i løpet av året er blitt behandlet. Eksempler på dette er lunge- og leverlidelser.

6.6 Psykisk helse

Psykisk helse er vurdert med MAP og SCL-90-R. Det er signifikant bedring for begge medikamenter, globalt vurdert, i løpet av behandlingen (fig.22).

SCL-90r Global Symptoms Index Combined data, restricted to GSI at entry >1.0



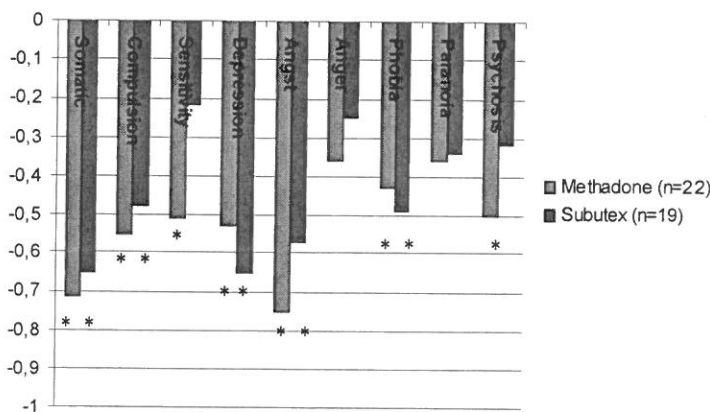
No significant between treatment differences

* $p < 0,05$ vs entry

Fig. 22

Symptomskalaene viser en signifikant før-etter forskjell mellom metadon og Subutex for to skalaer. Metadon synes å komme best ut for psykoser og sensitivitet. Det er imidlertid ingen signifikant forskjell mellom behandlingene, når det gjelder reduksjon i symptomer som angst, depresjon, fobisk angst, tvang og somatisering. (Fig.23).

SCL-90r subscales GSI at entry >1.0



No significant between groups differences

* $p < 0,05$ vs entry

Fig. 23

Vi har derfor ikke kunnet bekrefte undersøkelser som tyder i retning av at Subutex er mer effektiv i behandling av depresjon (Kosten 2002).

Depresjon blant opiatavhengige er ikke uvanlig. Den kan være vanskelig å avsløre, så lenge pasientene ruser seg. Når bedre ruskontroll oppnås under substitusjonsbehandling, trer ofte depresjonen klarere fram. Det er ikke alltid pasienten selv opplever det som depresjon. Plagene blir ofte satt i sammenheng med metadon eller Subutex og vi får klager over ”jeg får altfor lav dose – Metadon” eller ” Subutex er noe dritt- bare bivirkninger”. Noen ganger foreligger også suicidalfare og dramatikk. Eks. to av våre mannlige pasienter sluttet å hente medisinen, låste seg inne, sluttet å spise, nektet kontakt med omverdenen. Døra til leiligheten måtte sprenges med politiets hjelp. En kvinnelig pasient, kjøpte seg pistol, for å gjøre det slutt. Andre ganger er det mindre dramatisk. Søvnvansker, vekttap, nedsatt livslyst og mye tanker om døden.

Vi ønsket å undersøke om hvor vanlig suicidal tanker var blant våre pasienter og brukte svar fra selvrapporteringskjemaet SCL-90-R til dette. Tre av spørsmålene her er om selvmordstanker med en maximal total score på 12. Vi satte grensen nedad til 5. Det vil si at de som scoret mellom 5-12 (de mer alvorlige) ble tatt med:

Resultatet var slik:

SUBUTEX n=25		METADON n=25	
Før behandling	Etter substitusjonsbeh,	Før behandling	Etter substitusjonsbeh.
9 (8 menn, 1 kvinne)	5 (4 menn, 1 kvinne)	8 (5 menn, 3 kvinner)	5 (2 menn, 3 kvinner)

I Subutexgruppen hadde en mann fått suicidal tanker under behandlingen og hos fem menn var de blitt borte. I Metadongruppen var de forsvunnet hos tre menn. Det betyr at 20% av pasienten har gått med kroniske suicidal tanker gjennom behandlingen.

Ved statiske metoder har vi sett på delskalaen depresjon i SCL-90-R før og etter behandling og vi kan her påvise en signifikant bedring ($p < 0,05$) for begge medikamenter.

Vår konklusjon er at både metadon og Subutex gir noe bedring i depresjon, i den forstand at den bedrer den situasjonsutløste fortvilelse som ligger i det stadige stresset etter penger og stoff. Men verken buprenorfin eller metadon har noen egen antidepressiv effekt..

De 10 ble klinisk undersøkt mhp depresjon og 3 ble deretter behandlet med Mianserin. Resultatet for to kvinner var meget tilfredstillende. (Det er ikke gunstig å bruke SSRI preparater til denne gruppe, pga uheldig interaksjon med metadon og Subutex,. Serumkonsentrasjonen av opiat heves, med fare for forgiftning og overdose). For de resterende sju ble den depressive forstemning oppfattet som mer eksistensiell.

6.6 Kriminalitet

Regelmessig bruk av illegale rusmidler legger en tung økonomisk bær på brukeren, som i de fleste tilfelle ikke kan løses uten kriminelle metoder. For å skaffe penger er det vanligst med salg av stoff eller tyveri. I vår studie brukte vi Maudsley Addiction Profile (MAP) et kort, intervju-administrert spørreskjema for å få fram bl.a kriminalitet. For å få fram mer objektive data, har vi i tillegg fått anledning til å innhente utskrift fra politi og strafferegister for samtlige pasienter som er med i studien.

Salg av stoff synes å være noe man gjør i perioder. Den mest problematiske gruppen er proffselgerne. Disse, ofte mindre enn ti prosent står for 80% av salget (Gossop et al. 2000). Predikativt synes det også å være slik, at de som selger stoff ved start, har fem ganger større sannsynlighet for å selge stoff etter et år i behandling, i forhold til dem som ikke solgte. Det synes også å være en sammenheng mellom tyveri og stoffsalg. De som driver med stoffsalg, driver også med tyveri.

Resultatet fra MAP-intervjuet vårt viste at 10 av 37 hadde solgt stoff siste 30 dager før inntak i behandling. Etter et år i behandling var tallet redusert til tre, to i Subutexgruppen og en i metadongruppen. Se fig.24.

MAP - crime, sold drugs last 30 days.

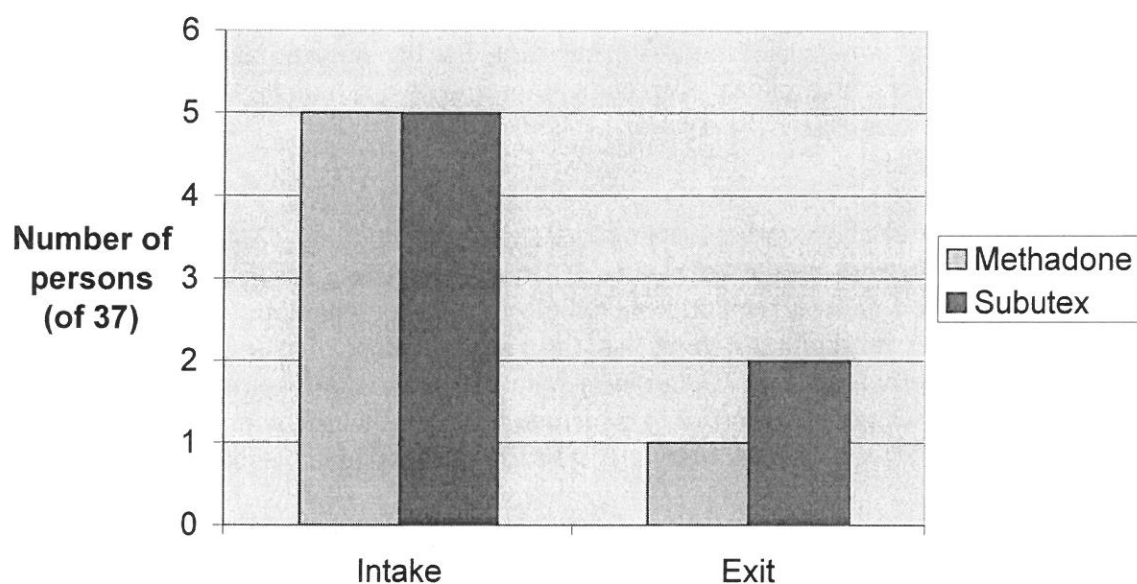


Fig. 24

Utskrift av Strafferegisteret viste at samtlige 50 pasienter var registrert. 39 hadde sonet fengseldommer på til sammen 42.388 dager eller 118 år. Soning i fengsel varierte fra 21 dager til 18 år 7 måneder. Gjennomsnittlig ble det ca 3 år på hver. Seks hadde betingede dommer på til sammen 9.914 dager eller 27,5 år. I tillegg hadde 40 pasienter bøter/erstatninger på i alt 1,4 mill. kroner. Minste bot var kr. 1.000.- Høyeste kr. 633.548.

Antall dommer	Antall personer
1-9	31
10-19	12
20-29	1
30-	1
Til sammen	45

Vi har gått gjennom Strafferegisteret for hver pasient fra 16 årsalder til dato for oppstart i behandling og funnet at hver pasient gjennomsnittlig har sittet 48 dager i fengsel hvert år (Fra 0 til 298 dager).

Et år etter behandlingsstart ser bildet betydelig lysere ut. 10 (fem på Subutex og fem på metadon) av 50 pasienter er anmeldt for i alt 36 nye forhold. (En metadonpasient står for i alt 13 anmeldelser alene). For fem av pasientene er saken avgjort. Ingen av disse har fått fengselsstraff, fire har fått bøter og en betinget dom. For de resterende (2 på Subutex og 3 på metadon) vil fem samlesaker (butikktyveri, besittelse og omsetting av narkotika og kjøring i påvirket tilstand) kunne resultere i en ubetinget dom på to til seks måneder, strengt vurdert. Regner vi et snitt på fire måneder, vil det si maksimalt 600 fengelsdøgn. Fordelt på 50 pasienter blir det 12 dager pr. år.

Det synes å være en klar relasjon mellom fortsatt misbruk og kriminalitet. De mest aktive har hatt vedvarende misbruk av opiater, med positive urin prøver 60 % av alle uker. I tillegg foreligger det også positive prøver på cannabis, benzodiazepiner og amfetamin. En ruser seg vedvarende på illegale benzodiazepiner og alkohol, men har stort sett opiatnegative urinprøver.

To pasienter med flest dommer før inntak i behandling, har ingen nyanmeldte forhold i løpet av året. De har satt personlig rekord. Den ene bruker Subutex, den andre metadon. De ruser seg heller ikke.

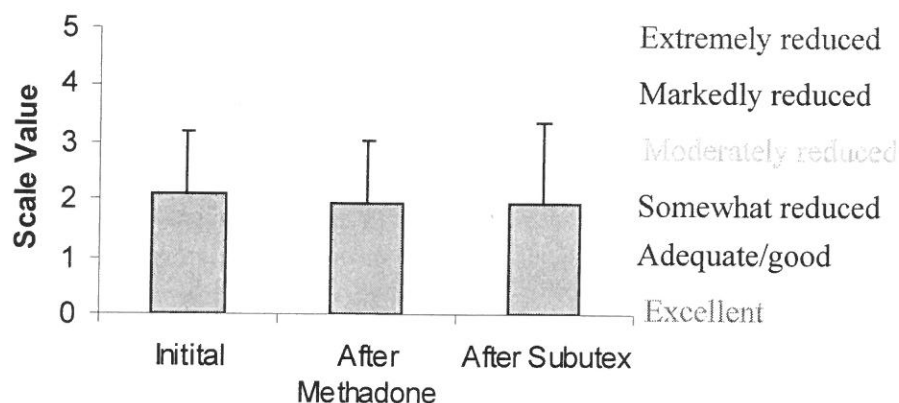
Kort oppsummert:

Pasienter som inngår i Subutex/Metadon studien i Kristiansand, er i utgangspunktet tungt kriminelt belastet. Ett år etter oppstart med vedlikeholdsbehandling har kriminaliteten falt dramatisk både vurdert med selvrapportering (MAP-intervju) og gjennom utskrift av politi og strafferegister. Det er vanskelig å stole på svar gitt i intervju alene. Utskrift fra strafferegisteret avslører mørketall. Det er en tydelig relasjon mellom vedvarende rusing og fortsatt kriminalitet. Det er neppe nok å gi pasienten Subutex eller metadon for å få dem bort fra kriminell atferd. De som fortsatt ruser seg, gjør fortsatt straffbare handlinger.

6.7 Livskvalitet

Endring i livskvalitet fremgår av fig. 25. Den er beskjeden og ikke signifikant for noen av medikamentene for gruppen som helhet. Observasjonstiden på tolv måneder er for kort for denne sterkt avhengige og helsesvekkede gruppe.

Perceived Quality of Life (all successful crossovers, n=37)



No significant treatment effects

Fig. 25

6.8 Arbeid og trygdestatus

Arbeid og trygdestatus før og etter behandling fremgår av tabell 7. Flere uførepensjonerte og sosialtrygdede utfører etter ett år i behandling noe arbeid (+). Størst endring er det i gruppen som har kommet på medisinsk og yrkesmessig attføring. Bare to er i fulltidsarbeid i det vanlige arbeidsliv.

Tabell 7: Yrkesaktivitet og trygdestatus i pasientgruppa ett år før og ett år etter behandlingsstart. Absolutte tall.

	Ett år før behandlingsstart	Ett år etter behandlingsstart	Endring
Arbeid	1	2	+ 1
Arbeidsledig	3	0	- 3
Sykepenger	1	0	-1
Medisinsk attføring	9	15	+ 6
Yrkesrettet attføring	1	4	+ 3
Uføretrygd	16	17 (6 +)	+ 1 (6 +)
Sosial trygd	19	11 (2 +)	- 8 (2 +)
Død	0	1	+ 1
Antall (N)	50	50	

7. Bivirkninger

De vanligste bivirkninger med buprenorfin skiller seg i all hovedsak ikke fra andre opiatere. De vanligste er svette, obstipasjon, kløe, utslett og vektøkning. Sjeldnere er kvalme og oppkast. Men mange klager over vond smak av resoritablettene. Siden buprenorfin er en partiell agonist, synes spesielt svette og vektøkning å være noe mindre uttalt enn for metadon. Hodepine og søvnproblemer, samt følelsen av å være oppgiret, synes i følge rapportene fra våre pasienter, å være mer spesifikk for buprenorfin, spesielt i oppstart og i forbindelse med overkryssing fra metadon.

7.1. Vektøkning.

Vektøkning i metadongruppen er et stort problem, spesielt for enkelte kvinner som i løpet av en 6 måneders periode har gått opp i vekt 20 til 50 kg. Det er også menn som har hatt vektøkning på inntil 20 kg. Et hardt liv på heroin hadde i utgangspunktet ført til at mange var undervektige, men når en kvinne går opp i vekt fra 50 kg til 100 kg, blir det et problem. Det skjer er vektøkning også i buprenorfingruppen, men den er på langt nær like stor. For disse pasientene synes buprenorfin å være et bedre alternativ.

7.2. Seksuelle bivirkninger.

Seksuell dysfunksjon er ikke uvanlig blant pasienter på metadonbehandling. Seksuelle bivirkninger blir sjelden spontant rapportert. Forekomsten er derfor vanskelig å bestemme. Goldsmith et al. rapporterte i 1984 en forekomst hos 21% og det var som oftest menn som klaget (80%). Plagene ble imidlertid ofte diskutert i miljøet og omfattet tap av libido, vansker med å få erksjon og manglende orgasme. Menn klaget over erektil dysfunksjon og ejakulasjonsproblemer, mens kvinner klaget over manglende lyst.

Problemene øker med alderen (forekomsten var 43% over 40 år, 18% under 40 år). Aldring kan sannsynligvis også forklare noe av forekomsten av 29% hos dem som hadde stått på Metadon i over 10 år.

Dosen synes også å bety noe. Muligens foreligger det et U-formet kurve. Pasienter med doser over 80 mg og pasienter med doser under 20 mg, rapporterte oftest denne bivirkning. En kvinne uttalte: "Hvis jeg er på høy dose, mangler jeg sex drive. Det er vanskelig å få orgasme". Liknende klager kom på lav dose: "Vil ikke røres, sex kanskje hver 6 måneder."

Det er vanlig blant pasientene å tillegge de seksuelle problemene metadonen, men det er sjelden at noen dropper behandlingen av den grunn. I stedet vil de heller redusere dosen en dag eller to før forventet samleie for å få litt mer lyst og få bedre funksjon. Andre resignerer, eller prøver med heroin eller kokain. Alkohol synes å forverre det hele.

En mulig forklaring kan være opiatindusert hyperprolaktinemi (for sterk utskillelse av prolaktin fra hypofysen). Shinderman og Maxwell (2000) fikk noen bedring hos menn (63% vz. 36%) med Parlodel som er en dopaminagonist. En av våre mannlige pasienter har fått utskrevet Viagra og har hatt nytte av det.

Vi har ganske mange par i vår studie og alle er på høydosebehandling. Grunnen til at vi begynte å undersøke saken, var at et ektepar klaget over at det seksuelle samliv var dødt, etter at de ellers hadde oppnådd full ruskontroll både på Subutex og Metadon. De lurte på om det kunne ha noe sammenheng med medisinen. Vi startet så med å sjekke selvrapporteringskjemaet SCL-90-R som alle fyller ut i alt 5 ganger i løpet av 1 år.

Her fant vi at av 25 metadonbrukere rapporterte i alt 16, (7 kvinner og 9 menn) om manglende seksuell lyst. De hadde da brukt metadon i 6 måneder. For Subutex vedkommende dreide det seg om 15 av 25, altså en mindre enn for metadon.

Vi var forbauset over de kjempehøye tallene. Siden vi også hadde samlet inn data om hvordan det forholdt seg før behandlingsstart, sjekket vi dette. Det viste seg da at 15 pasienter på metadon klaget over det samme problemet før oppstart, mens 10 (3 kvinner og 7 menn) i Subutexgruppen hadde problemet før oppstart.

Dvs. de som hadde seksuelle problem før oppstart, fortsatte med dem under substitusjonsbehandling. I tillegg kom det rapport fra ytterligere en mann på metadonbehandling og ytterligere 5 menn på Subutexbehandling..

Før oppstart hadde pasientene brukt heroin, morfin og Temgesic. Vi tolker derfor våre funn dit hen at manglende seksuell lyst kan være en generell opiatbivirkning, som sannsynligvis er vanligere enn tidligere rapportert.

De aller fleste kvinnene hadde mistet menstruasjonen mens de ruste seg på heroin. To hadde fått menstruasjonen tilbake etter 6 måneder på buprenorfin og en etter 6 måneder på metadonbehandling.

7.3. Alvorlige bivirkninger.

En kvinnelig pasient utviklet kombinert lever og nyresvikt kort tid etter at hun var krysset over fra metadon til buprenorfin med elendig allmenntilstand, icterus, firesifrete transaminaser og kreatininstigning til over 200 mmol/l. Hun ble innlagt sykehus i en uke og tilstanden normaliserte seg 4 uker etter seponering av buprenorfin. Tilstanden ble oppfattet som en allergisk reaksjon på buprenorfin og melding sendt bivirkningsnemda i Statens Legemiddelverk, samt produsenten. Pasienten ble tilbakeført til metadon og det gikk bra. Buprenorfinindusert hepatitt er sjelden ved standard sublingual dosering, men er tidligere beskrevet hos pasienter med underliggende leversykdom som hepatitt C og høy dosering (Petry 2000). Nyresvikt er ikke tidligere bekrevet under vedlikeholdsbehandling, men det finnes en rapport om kombinert lever og nyresvikt etter inntak av massiv dose (112 mg) buprenorfin (Houdret et al. 1999).

8. Konsentrasjonsbestemmelse av buprenorfin og metadon i blod

Alle prøver er analysert ved Avdeling for legemidler i Trondheim med LC/MS teknikk.

Metadon har et definert terapeutisk serumnivå på 600 til 1200 nmol/l. Serumbestemmelsene ble gjort en måned etter at stabiliseringsdosen på metadon var funnet.

Gjennomsnittlig metadondose var 106 mg (80-160). Da prøven ble tatt, forsikret vi oss om at det ikke forelå interaksjoner med kjente legemidler og at urinprøven var fri for rusmidler. Metadon konsentrasjonen 24 timer etter peroralt inntak av i gjennomsnitt 106 mg metadon (80-160 mg) hos 37 pasienter var i gjennomsnitt 1090 nmol/l (624-1357 nmol/l).

Plasmakonsentrasjonsmålinger av buprenorfin som ble tatt en mnd. etter stabilisering på 16 mg Subutex, inntatt under påsyn, kontrollert for interagerende medikamenter og med urin fri for rusmidler og målt 24 timer etter siste dose, viste en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon

på 3,8 nmol/l. Det var imidlertid store interindividuelle variasjoner. Laveste målte plasmakonsentrasjon var 0,6 og høyeste 8,6 nmol/l, d.v.s. variasjonen med en faktor på 14. Fordelingen fremgår av fig. 26.

Plasma levels of buprenorphine after stabilisation

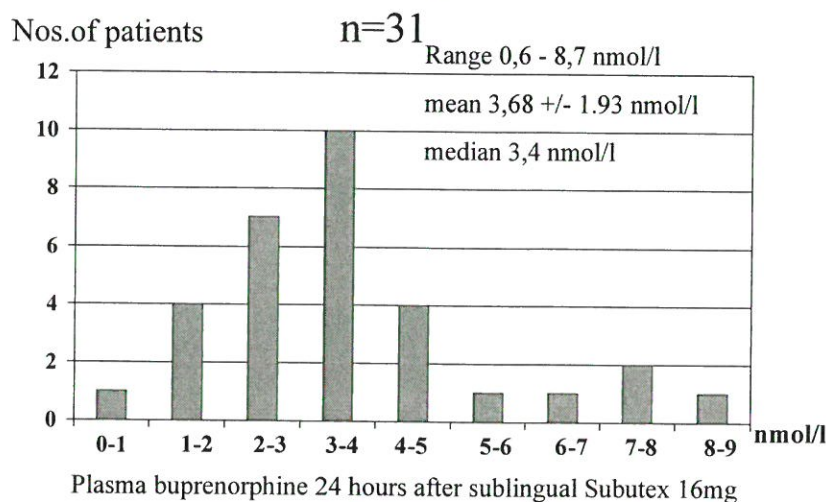


Fig. 26

Undersøkelsen er gjort med moderne veskekromatografi/massespektrometri og stemmer meget bra med undersøkelser fra California (Walter Ling, personlig meddelelse). Variasjonen må forklares ut i fra forskjell i absorpsjon og forskjell i metabolisering som går over cyp 3A4. Kvinner hadde tendens til lavere plasmakonsentrasjon enn menn, muligens p.g.a. forskjell i antall opiat reseptorer, eller hormonelt betinget raskere eliminasjon. Det samme har vi tidligere påvist for metadon (Kristensen 2000). I kryssoverstudien viste det seg at de som hadde lave plasmakonsentrasjoner på metadon, også hadde lave konsentrasjoner på ekvivalente doser buprenorfin. Det var også tendens til at liten pasient tilfredshet til en viss grad korrelerte med lavt plasmanivå. Vi har også sett at noen pasienter som hadde lav maksimalkonsentrasjon en til to timer etter inntak, også hadde lav plasmakonsentrasjon 24 timer etter siste dose, som tegn på dårlig absorpsjon.

Cyp 3A4 synes å være viktigst for metaboliseringen av buprenorfin. Aktiviteten av cyp 3A4 i leveren varierer fra person til person med opptil 30 ganger. Aktiviteten synes ikke å være genetisk betinget. Cyp 3A4 er også involvert i metabolisering av andre medikamenter, som buprenorfin-pasientene kan ha brukt. Epilepsimidler, antibiotika, antivirale midler (inkludert interferon og HIV proteasehemmere) og SSRI preparater. Noen fører til øking og noen fører til senking av buprenorfinkonsentrasjonen i blodet. Også alkohol og benzodiazepiner har innvirkning. Vi har funnet lave serumkonsentrasjoner når benzodiazepiner har vært involvert, høye konsentrasjoner etter alkoholinntak. Benzodiazepinene forsterker respirasjonsdepresjonen og er uansett uheldige å bruke. I tillegg er de fleste pasientene også avhengig av benzodiazepiner. For SSRI preparatene er det påvist stigning i buprenorfinkonsentrasjonen ved samtidig bruk av fluvoksamin og fluoxetin.

For metadon vet vi, at det etter en tid, kan bli nødvendig med doseøkning pga. toleranseutvikling og fall i serumnivå. Vi ble overrasket at det samme ikke synes å være tilfelle for buprenorfin. Vi fulgte 11 pasienter som fikk 16 mg med konsentrasjonsmåling etter en, tre og seks måneder. Seks fikk fall i serumnivået, fem fikk stigning. Fall og stigning opphevd hverandre. Det synes derfor ikke å være toleranseutvikling ved bruk av Subutex.

Vi anser at konsentrasjonsbestemmelse i fremtiden blir viktig, både for kvalitetssikring av behandling og for utredning av raske metaboliserere og dårlige absorberere. Konsentrasjonsmålinger sammen med klinisk vurdering og pasientrapportering vil danne grunnlaget for en mer individuell tilpasset dosering.

9. Pasientenes valg av medikament etter behandling med begge medikamenter (pasienttilfredshet).

Etter fullført behandling med metadon i 6 måneder og Subutex i 6 måneder eller omvendt kunne pasientene velge medikament for vedlikeholdsbehandling. Av 37 pasienter valgte 7 Subutex (19%). De resterende 30 pasienter (81%) valgte metadon som sin vedlikeholdsbehandling. Av disse 30 var det 4 som rangerte Subutex og metadon likt. De valgt likevel metadon p.g.a. administrasjonsmåten. I tillegg var det 11 pasienter som ikke krysset. Også disse fortsatte med metadon vedlikeholdsbehandling.

Ved utgangen av prosjektperioden stod vi igjen med 48 pasienter av 50, hvor 7 fortsatte med Subutex og 41 med metadon. En var død og en ventet på ny behandling. To ønsket senere å redusere Subutexdosen, bare en ønsket høyere dose. I dag får pasientene fra 6 mg til 24 mg Subutex.

Hvorfor velge Subutex?

- Fordi metadon gir kraftig vektøkning. (2 pas.)
- Metadon fikk meg til å føle meg som en "zombie" – jeg ble trett og sløv og kunne ikke konsentrere meg om jobben.
- Med Subutex føler jeg meg våken og klar i hodet. (5 pas.)

Hvorfor velge Metadon?

- Fordi metadon gir meg en indre ro.
- Med Subutex klarte jeg aldri å slappe av, jeg ble oppgira og urolig. Det var vanskelig å få sove.
- Med Subutex hadde jeg fortsatt rustring. Jeg tenkte på "nåla" hele tiden.

10. Konklusjoner.

Både metadon og Subutex er sikre medikamenter dersom de benyttes innenfor en ramme av rehabilitering og kontroll som den norske modellen tilsier. Mortaliteten i prosjektet første året var null.

Kriminaliteten er falt, både selvrapportert og ved innsyn i politiets strafferegister. Pasientene som deltok i buprenorfin/metadon-studien var i utgangspunktet sterkt kriminell belastet. Etter i behandling falt den kriminelle aktiviteten dramatisk. Det er umulig å stole på intervju/-

selvrapportering alene. Strafferegisteret viser mørke tall. Det synes å være en klar sammenheng mellom fortsatt kriminell aktivitet og fortsatt illegal bruk av rusmidler. De som fortsetter å ruse seg, fortsetter med kriminell aktivitet. De som ikke ruser seg, slutter for en stor del med kriminell aktivitet. Subutex og metadon alene er ikke nok til å redusere den kriminelle aktivitet.

Rusmestringen er bedre. Vurdert av pasientene selv, bruker de mye mindre heroin og illegale opiater enn før, så lenge de er med i programmet. Det er ingen signifikant forskjell mellom Subutex og metadongruppen her. Rusmestringen er ikke blitt bedre for andre rusmidler, bortsett fra i noen enkelte tilfeller. Dette er naturlig da vedlikeholdsbehandling med metadon/Subutex bare har effekt på opiater.

Det er en sikker signifikant forskjell mellom gruppene når det gjelder dager i behandling. Metadongruppen kommer best ut (167 mot 114 dager). Femten av 37 (41%) Subutexpasienter fullførte 180 dager. 41 av 49 (84%) metadonpasienter fullførte 180 dager.

Overvåkede urinprøver viser 25% tilbakefall på opiater i metadongruppen, 32% i Subutexgruppen. Forskjellen er ikke signifikant. Illegalt bruk av amfetamin i metadongruppen er 25% og 30% i Subutexgruppen. Når det gjelder benzodiazepiner er det en ikke signifikant forskjell i metadons favør, 32% positive prøver i metadongruppen, 42% i Subutexgruppen. Ingen signifikant forskjell når det gjelder illegalt bruk av cannabis. Det er 38% positive prøver i metadongruppen og 46% positive prøver i Subutexgruppen. Da har vi også medregnet som positiv prøve de dagene pasienten ikke har møtt og avlagt urinprøve. Vi har også brukt "intention to treat" prinsippet med "last observation carried forward" for dem som tidligere har droppet ut. Dersom vi bare ser på dem som har krysset begge veier er tendensen den samme med noe flere positive prøver i Subutexgruppen for alle rusmidler. På grunn av stor spredning er forskjellen ikke signifikant. Det vil si at det er pasienter som hele tiden har rene prøver, mens andre stort sett bare har positive prøver, blant annet fordi de ikke har vært så flinke til å møte frem.

Det er en signifikant bedring i fysisk og psykisk helse for begge medikamenter. Det er ingen signifikant forskjell mellom gruppene på globalindeksen. Når det gjelder delindeksen er det derimot en forskjell. Metadon synes å komme best ut på psykose og psykosensære tilstander, samt på sensitivitet. Det er ingen forskjell mellom behandlingene når det gjelder reduksjon i symptomer for depresjon, angst, fobisk angst, tvang og somatisering. Vi har derfor ikke kunnet bekrefte ferske undersøkelser som tyder på at Subutex er mer effektiv i behandling av depresjon. (Kosten, 2002)

Det er ingen signifikant bedring i sosial fungering, foreldrefunksjon og økonomi frem til nå for noen av behandlingene, vurdert ved selvopplevd livskvalitet skala. Det er imidlertid stor spredning i svarene, noe som tilsier at noen har fått det mye bedre, mens andre er temmelig uforandret.

Yrkesaktiviteten var svært lav i pasientgruppen før behandlingsstart. Bare en person var i arbeid mens tre var arbeidsledig og en var sykemeldt. De to største gruppene finner vi imidlertid på uføretrygd og sosialtrygd, henholdsvis 32% og 38%.

Ett år etter behandlingsstart med Subutex/metadon er andelen uførepensjonister omtrent den samme. Imidlertid har 6 av 17 uføretrygdede nå fått litt arbeid ved siden av pensjonen. Antall sosialtrygdmottakere er gått ned fra 19 til 11 og to av disse har noe arbeid ved siden av

sosialtrygden. De største økningene finner vi på medisinsk og yrkesrettet attføring. Disse to kategoriene har til sammen økt med 9 personer eller 90%. Det er ellers ikke skjedd vesentlige endringer med yrkesaktiviteten i løpet av behandlingstiden. Kun to personer er nå i fullt arbeid, mot en person året før behandlingen startet.

Den yrkesmessige situasjonen ble litt bedre i løpet av dette året, men svært få utfører et vanlig lønnet arbeid. Flere har imidlertid etter behandlingen startet, fått tilbud om oppfølging i medisinsk og yrkesrettet attføring. En person har "frosset" uførepensjonen sin for tre år og er nå i fullt arbeid. Det har også skjedd positive ting for flere andre, men ett års observasjonstid er for kort for denne gruppen av tunge opiatavhengige, hvor mange har svekket helse som følge av rusmisbruket. De fleste mangler også den kompetansen som kreves i arbeidslivet, og arbeidsgivere er forsiktige med å ansette personer med et rusproblem.

Undersøkelser som ble gjort av rusmisbrukere vedrørende forventninger før oppstart av vedlikeholdsbehandling, sier lite om et ønske om arbeid. Det de ønsket var å kunne leve et godt, tilbaketrukket liv, en "pensjonisttilværelse" hvor de i det alt vesentlige kunne klare seg med metadon/Subutex og legalt foreskrevne piller, men uten kriminalitet.

11. Anbefalinger

1. Høydose metadon synes å være mest velegnet og første alternativ for eldre, sterkt opiatavhengige pasienter.
2. Høydose metadon synes også å være første valg hos opiatavhengige med tilleggdiagnosen psykose og psykosenære tilstander.
3. Subutex er et godt 2. alternativ med terapivikt og bivirkninger i metadonbehandlingen. Subutex synes også å kunne være et primært alternativ for spesielle sub-grupper.
4. Analyse av risikoadferd viser at noen pasienter fortsatt injiserer rusmidler i Subutexgruppen. Vi anbefaler derfor at medisinen tas under påsyn inntil stabilitet er inntrått (ca. 1 år). Suboxone (buprenorfin + nalokson) og Buprel (buprenorfin i depotform) vil være et fremskritt.
5. Subutexdosen må individualiseres på samme måte som metadon. Klinikk og pasientrapportering bør kombineres med plasmakonsentrasjonsmålinger
6. Andre indikasjonsområder for buprenorfin bør undersøkes i Norge. For eksempel buprenorfinstøttet avgifting av opiatavhengige.

12. Vedlegg.

Pasientinformasjon

Kontrakt

Opptrappingsskjema for metadon (2) og Subutex (1)

Overgang metadon til Subutex

Overgang Subutex til metadon

Medikament-assistert rehabilitering i Vest-Agder (Maria)

Resymme på engelsk

13. Litteratur

Armass L, Bickel WT, Higgins ST, Badger GJ.

Alternate-day dosing during buprenorphine treatment of opioid dependence.
Life Sci 1994; 54: 1215-28.

Barnett PG, Rogers JH, Bloch DA.

A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence.
Addiction 2001; 96: 683-690.

Banys P, Clark HW, Tusel DJ, et al.

An open trial of low-dose buprenorphine in treating methadone withdrawal.
J Subst Abuse Treat 1994; 11: 9-15.

Cone EJ, Dickerson SL, Darwin WD, Fudala P, Johnson RE.

Elevated drug saliva levels suggest a depot-like effect in subjects treated with sublingual buprenorphine. In problems of drug dependence, Inc. L Harris Ed. U.S: dept of health and human services.

NIDA res monogr ser 105, 169, 1991

Derogatis LR, Lipman RS, Covi L.

SCL – 90; an outpatient psychiatric rating scale – preliminary repost.
Psychopharmacol Bull 1973; 9: 13-28.

Derogatis LR.

SCL – 90 – R. Administration, scoring and procedure manual.
Clinical psychometric research, Baltimore 1992.

Dollery, C., Ed.

Therapeutic Drugs.
Toronto, Churchill Livingstone.1999.

Dum JE, Hertz A.

In vivo Receptor Binding of the Partial Agonist, Buprenorphine, Correlated with its Agonistic and antagonistic actions.
Br J Pharmac 1981; 74: 627-33.

Eder H, Fischer G, Gombas W, Jagseth R, Stühlinger G, Kasper S.

Comparison of Buprenorphine and Methadone Maintenance in Opiate Addicts.
Eur Addict Res 1998; 4: 3-7.

Farre M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Cami J

Retention rate and illicit opioid use during Methadone maintenance interventions; a meta-analysis. Drug and alcohol dependence; 2002; 65: 283-290.

Fisher G, Peternell A.

The use of Buprenorphine in pregnancy.
Reseach and clinical forum 1999; 21(3); 17-28.

Fudala PJ, Jaffe JH, Dax EM, Johnson RE.

Use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. II. Physiologic and behavioral effects of daily and alternate-day administration and abrupt withdrawal.
Clin Pharmacol Ther 1990; 47: 525-34.

Gal TJ.

Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression.
Clin Pharmacol Ther 1989; 45: 66-71

Goldsmith DS, Hunt DE, Lipton DS, Strug DL.

Methadone Folklore: Beliefs about Side Effects and Their Impact on Treatment.
Human organization, 1984, vol 4, 330-340.

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

Harris D, Jones RT, Welm S, Upton RA, Lin E, Mendelson J.

Buprenorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine. Drug Alcohol Depend 2000; 61: 85-94

Houdret N, Asnar V, Szostak-Talbodec N, Leteurte E, Humbert L, Lecomte-Houcke M, Lhermitte, M, Paris JC.

Hepatonephritis and massive ingestion of buprenorphine.
Acta Clinica Belgica, 2000; 51: 29-31.

Jasinski DR, Pevnik JS, Griffith JD.

Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine.
Arch Gen Psychiatry 1978; 35: 501-16.

Kosten TR, Krystal JH, Chrney DS, Price IH, Morgan CH, Kleber HD.

Opioid antagonist challenge in buprenorphine maintained patients.
Drug Alcohol Depend 1990; 25: 73-8.

Kosten TR.

Methadone vs Buprenorphine for Opioid Dependence – Pharmacology and Novel Uses
Paper presented at the 5th EUPOPAD- Oslo 2002

Kristensen Ø.

Vedlikeholdsbehandling av opiatavhengige.
Tidsskr Nor Lægeforening 2000; 120: 3816

Kuhlman JJ, Lalani S, Magluilo J, Levine B, Darwin W.

Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine.
J Analyt Toxicol, 1996; 20: 369-78.

Kuhlman JJ, Levine B, Johnson R, Fudala P, Cone EJ.

Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine.
Addiction 1998; 93(4): 549-59.

Leonard BE.

Fundamentals of psychopharmacology 2nd edition.
London, Wiley 1997

Leander JD.

Opioid agonist and antagonist behavioural effects of buprenorphine.
Br J Pharmacol 1983; 78: 607-15.

Levin FR, Fischman M, Connerney I, Foltin RW.

A protocol to switch high-dose, methadone-maintained subjects to buprenorphine.
Am. J Addiction 1997; 6: 105-116

Lewis JW.

Buprenorphine.

Drug Alcohol Depend 1985; 14: 363-72

Lintzeris N, Clark N, Ritter A, Mahleisen P.

Tranferring from methadone maintenance to buprenorphine maintenance: a clinical guideline.
Paper presented at 4th EUROPAD conference, Arezzo 2000.

Malt U, Bech P, Dencker SJ, Elgen K, Ahlfors UG, Lingjærde O.

Symptom check list (SCL.90).

Nor psykiatrisk tidsskr 1990; 2: 118-9.

Mello NK, Mendelson JH.

Behavioral pharmacology of buprenorphine.

Drug Alcohol Depend 1985; 14: 283-303.

Mendelson J, Upton R, Jones RT.

Buprenorphine pharmacokinetics: Bioavailability of an 8mg sublingual tablet formulation.

NIDA. "Problems of Drug Dependence 1995": Proceedings of the 57th Annual Scientific Meeting. The college on Problems of Drug Dependence. Inc. Reseach Monograph series 162. Rockeville; NIDA, 1995.

Mendelson J, Upton RA, Everhart ET, Jacob III P, Jones RT.

Bioavailability of sublingual buprenorphine.

J Clin Pharmacol 1997; 37: 31-7.

Morrison V.

Psychoactive substance use and related behaviors of 135 regular illicit drug users in Scotland.

Drug Alcohol Dependence 1989; 23: 95-101.

Nutt DJ.

Receptor pharmacology of buprenorphine.

Research Clinical Forums 1997; 19: 9.16

Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D, Moatti JP.

Injecting misuse of buprenorphine among French drug users.

Addiction 2001; 96(2): 267-72.

O'Connor JJ, Moloney E, Travers R, Campbell A.
Buprenorphine Abuse Among Opiate Addicts.
Br J Addiction 1988; 83: 1085-87.

Olley JE, Tiong GKL,
Plasma levels of opioid material in man following sublingual and intravenous administration of buprenorphine: Exogene/endogene opioid interaction?
J Pharm Pharmacol, 1988; 40: 666-7.

Quigley AJ, Bredemeyer DE, Seow SS.
A case of buprenorphine abuse.
Med J Aust 1984; 140: 425-26.

Pani PP, Maremanni I, Pirastu R, Tagliamonte A, Gessa GL.
Buprenorphine: a controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence.
Drug Alcohol Depend 2000; 60: 39-50.

Petijean S, Stohler R, Déglon J-J, Livoti S, Waldvogel D, Uehlinger C, Ladewig D.
Double blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence.
Drug Alcohol Depend 2001; 62: 97-104.

Petry NM, Bickel WK, Piasecki D, Marsch LA, Badger GJ.
Elevated liver enzyme levels in opioid-dependent patients with hepatitis treated with buprenorphine.
Am J Addict 2000; 9(3): 265-9.

Petry NM, Bickel WK, Badger GJ.
Examining the limits of buprenorphine interdosing interval: daily, every-third-day and every-fifth-day dosing regimens.
Addiction 2001; 96(6): 823-34.

Robinson GM, Dukes PD, Robinson BJ, Cooke RR, Mahoney GN.
The misuse of buprenorphine and a buprenorphine-naloxone combination in Wellington, New Zealand.
Drug Alcohol Depend 1993; 33: 81-6.

Rosen MI, Wallace EA, McMahon TJ et al.
Buprenorphine: duration of blockade effects of intramuscular hydromorphone.
Drug Alcohol Depend. 1994; 35: 141-49.

Schuh KJ, Johanson CE.
Pharmacokinetic comparison of the buprenorphine sublingual liquid and tablet.
Drug Alcohol Depend 1999; 56(1): 55-60.

Shinderman MS and Maxwell S;
Sexual Dysfunction Associated with Methadone Maintenance: Treatment with Bromocryptine. Heroin Add & Rel clin Probl, 2000, 2(1); 9-14

Singh RA, Mattoo SK, Malhotra A, Varma VK.
Cases of buprenorphine abuse in India. Acta Psychiatrica Scand 1992; 86: 46-8.

- Strain EC, Preston KL, Liebson IA, Bigelow GE.*
Acute Effects of Buprenorphine, Hydromorphone and Naloxone in Methadone–Maintained Volunteers. *J Pharmacol Experiment Ther* 1994(a): 261: 985-993.
- Strain EC, Preston KL, Liebson IA, Bigelow GE.*
Buprenorphine Effects in Methadone–Maintained Volunteers : Effects at Two Hours after Methadone. *J Pharmacol Experiment Ther* 1994(b): 272: 628-38.
- Strain E. C., Preston K. L., Liebson I. A.*
Buprenorphine effects in Metadone – maintained volunteers. *J.pharmacol Expther* 1995; 272: 628-634
- Strang J.*
Abuse of buprenorphine. *Lancet* 1985; 11: 725.
- Tracqui A, Kintz P, Ludes B.*
Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: a report on 20 fatalities. *J Anal Toxicol* 1998;22: 430-34.
- Torrens M, San L, Cami J.*
Buprenorphine Versus Heroin Dependence: Comparison of Toxicologic and Psychopathologic Characteristics. *Am J Psychiatry* 1993: 150: 822-4.
- Uehlinger C, Déglon J-J, Livoti S, Petitjean S, Waldvogel D, Ladewig D.*
Comparison of Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence. *Eur Addict Res* 1998; 4: 13-8.
- Petry NM, Bickel WK, Piasecki D, Marsch LA, Badger GJ.*
Elevated liver enzyme levels in opioi-dependent patients with hepatitis treated with buprenorphine. *Am J Addict* 2000, 9 (3): 256-9.
- Valenciano M, Emmanuelli J, Lert F.*
Unsafe injecting practice among attendees of syringe exchange programmes in France. *Addiction* 2001; 96: 597-606.
- 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.
- Walsh SH, Preston KL, Bigelow GE, Stitzer ML.*
Acute Administration of Buprenorphine in Humans: Partial Agonist and Blockade Effects. *J Pharmacol Experiment Ther* 1995; 274: 361-72.
- Walsh SL, June HL, Schuh KJ, Preston KL, Bigelow GE.*
Effects of buprenorphine and methadone in methadone-maintained subjects. *Psychopharmacology* 1995(b); 119: 268-78.
- Waal H.*
Buprenorfin (Temgesic). Et nytt misbruksmiddel. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 1326-27.