

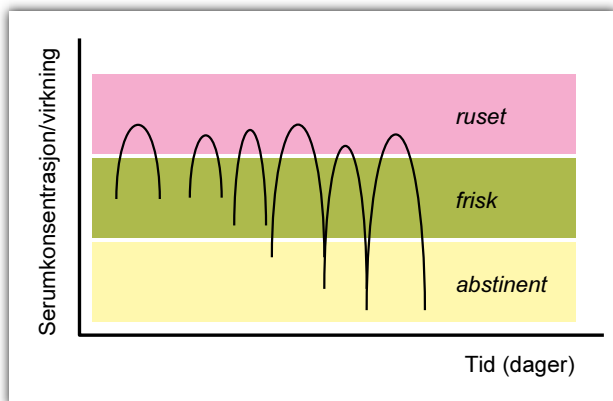
# LAR

## – medikamentelle aspekter

AV ANN-KRISTIN STOKKE

Legemiddelasistert rehabilitering (LAR) er en tverrfaglig rehabilitering av opiatavhengige rusmisbrukere – oftest heroinmisbrukere – der langtidsvirkende opiatere brukes som substitusjonspreparat for heroin eller andre (korttidsvirkende) opiatere. Hensikten er å kompensere for de nevrobiologiske forandringene av langvarig heroinmisbruk, slik at det i større grad blir mulig for den opiatavhengige pasienten å nyttiggjøre seg andre behandlings- og rehabiliteringstiltak. I Norge var det ved inngangen til 2008 4950 pasienter i LAR (1). De første prosjektene med metadon-assistert behandling ble startet i Oslo i 1987, den første pasientgruppen var heroinmisbrukere med HIV. I løpet av de vel 20 årene som er gått har LAR blitt en mer utbredt behandling, og behandlingen har gått fra å være et tilbud til den aller tyngste gruppen misbrukere med gjentatte mislykkede forsøk med rusfri behandling, til å bli en pasientrettighet for pasienter med opiatavhengighet. Pasientene kan henvises av lege eller sosialtjeneste. I dag foreskrives

FIGUR 1. Når ikke-tilvendte bruker heroin som rusmiddel, får de en kortvarig rusopplevelse, med normalisering av funksjon når virkningen avtar.



**Ann-Kristin Stokke**

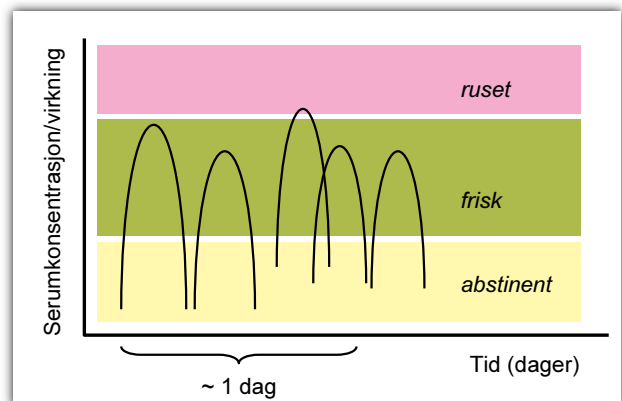
Lege, uteksaminert ved UiO 2002. Under spesialisering i allmennmedisin, jobber nå med rehabilitering av opiatavhengige ved Avdeling spesialiserte poliklinikker/LAR Øst, Klinikk rus og avhengighet, OUS Aker i Oslo.

omtrent 65 prosent av reseptene i LAR av fastleger (1). Når LAR blir et behandlingstilbud til stadig flere pasienter, vil også et økende antall allmennleger få behandlingsansvar for disse pasientene. Denne artikkelen skal forsøke å gi en oversikt over noen medikamentelle problemstillinger som er spesielle for pasienter i LAR.

### Medikamenter i LAR – langtidsvirkende opiatere

Heroin som rusmiddel utøver sin virkning i hjernens belønningssystem, og gir i starten en rusfølelse når det taes,

FIGUR 2. Personer som er tilvendt opiatere etter lang tids bruk, vil sjelden oppleve rus ved nytt inntak av heroin, men trenger regelmessig inntak av heroin for å unngå abstinens, føle seg frisk.



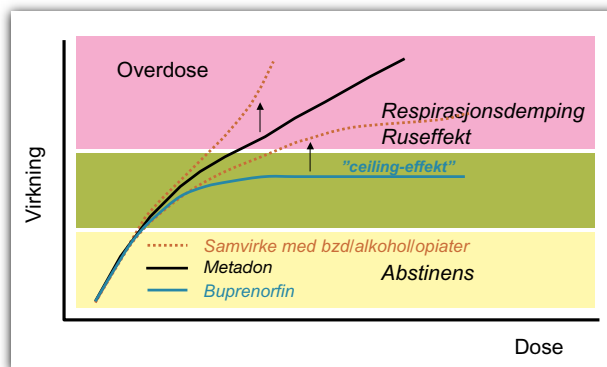
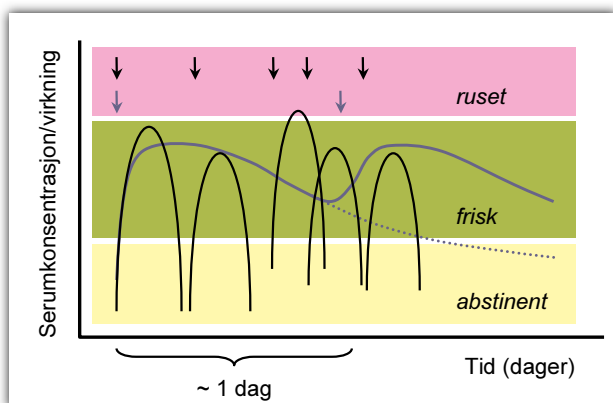
og mellom inntakene opplever personen å være normalt frisk (FIGUR 1). Etter lengre tids bruk vil det skje en nevrobiologisk tilpasning (toleranseutvikling) med bl.a. en nedregulering av opiatreseptorer i hjernen, og personen går gradvis fra å føle seg frisk uten rusmiddel og få rus ved bruk av heroin, til en tilstand der heroin eller annet opiat er nødvendig for å føle seg frisk, og fravær av opiat gir abstinens, pasienten føler seg syk (FIGUR 2).

En opiatmisbruker trenger to til tre doser heroin daglig for å holde seg «frisk», enten denne injiseres intravenøst, intramuskulært, eller røykes/sniffes. Ved oppstart i LAR erstattes heroin av de langtidsvirkende opiatene metadon eller buprenorfin. Det man gjør, er altså å erstatte et avhengighetsskapende middel med et annet avhengighetsskapende middel med enklere og sikrere administrasjon og lengre virketid. Både metadon og buprenorfin inntas per os og har abstinensdempende effekt ved administrasjon en gang daglig. Administrasjon per os reduserer de akutte komplikasjonene relatert til injisering, hovedsakelig blodpropp, infeksjoner eller sepsis, og bruk av preparater med lengre virketid gir jevnere serumkonsentrasjon av opiater. Pasientene kan innta medikament kontrollert en gang daglig uten ruseffekt og uten å bli abstinent før inntak av neste dose (FIGUR 3). Målet er at pasienten skal oppleve seg frisk og dermed ha bedre muligheter for rehabilitering. For de aller fleste pasientene vil LAR være en livslang behandling.

### Buprenorfin og metadon – hva er forskjellene?

Metadon lindrer abstinens ved å virke som agonist på myreseptorene i hjernens endorfinsystem. Buprenorfin er en partiell agonist på de samme reseptorene. Dette innebærer at metadon ved økende dosering, eller ved bruk av heroin i tillegg, også hos tilvendte opiatbrukere vil gi en økende respirasjonsdempning, og i verste fall overdose. Dyrestudier har vist at buprenorfin har avflatet dose-virkningskurve slik at ytterligere doseøkning ikke gir økende

FIGUR 3. Metadon og buprenorfin (blå pil/curve) vil ved riktig bruk holde pasienten abstinentfri («frisk») uten å gi rus ved administrasjon en gang i døgnet.



FIGUR 4. Alene har buprenorfin liten respirasjonsdempende effekt hos opiattilvendte pasienter. Ved metadoninntak er den respirasjonsdempende effekten økende med inntatt mengde. Virkningen av begge medikamenter blir forsterket ved samtidig inntak av andre sentraldempende midler, samvirkningen er betydelig større for metadon enn for buprenorfin.

respirasjonsdempende effekt og dermed mindre fare for overdose av buprenorfin alene (FIGUR 4). I pasientbehandling gjør dette at stabile pasienter kan bruke doble eller triple buprenorfindoser henholdsvis hver annen eller tredje dag. Dersom en pasient stabilisert på buprenorfin bruker heroin, er overdosefaren betydelig mindre enn hos en pasient stabilisert på metadon. Dette skyldes at buprenorfin har en svært sterk reseptorbinding, sterkere enn andre opiater, og derfor virker blokkerende for andre opiater.

Ved inntak av andre sentraldempende stoffer, som alkohol og benzodiazepiner, vil den respirasjonsdempende effekten i kombinasjon med metadon øke ytterligere, med økt fare for overdose. Denne synergieffekten er vesentlig mindre uttalt for buprenorfin, selv om også dette legemiddelet i kombinasjon med alkohol og/eller benzodiazepiner kan føre til overdose (FIGUR 4).

I Norge ble det i årene 2001–04 registrert mellom 20 og 60 overdosedødsfall per år der metadon var et av stoffene som har bidratt til dødsfallet (2), for buprenorfin er dette tallet usikkert, men antas å være betydelig lavere. Dette illustrerer sannsynligvis medikamentenes ulike potensiale for respirasjonsdempning, men kan også gjenspeile forskjellig grad av utbredelse, for eksempel større illegal import av metadon og at det er flere pasienter på metadon enn buprenorfin i LAR (1). De fleste overdosedødsfallene der metadon er et av stoffene som påvises skjer hos pasienter utenfor LAR, mens et mindretall, omtrent 20 prosent, er LAR-brukere (Jean Paul Bernard, FHI, personlig meddelelse). Hvor stor andel av metadon på det illegale marked som er lekkasje fra helsetjenesten, er usikkert.

Mange pasienter opplever noe generell demping på metadon, mens buprenorfinbrukere i større grad rapporterer om ubehagelig uro, våkenhet og tankekyr, spesielt i en opp-

startperiode. Hvorvidt denne uroen er en bivirkning av buprenorfin eller «bare livet» – med andre sykdommer, det levde liv og følelser som over lengre tid har vært ruset bort – kan være vanskelig å vurdere. Metadon har kanskje en noe sterkere smertedempende effekt.

Bivirkningene er i stor grad de samme som for andre opiat-ter: obstipasjon, nedsatt libido, svettetendens, ødemer, kvalme og vektøkning. Sannsynligvis er svettetendens og nedsatt libido en noe hyppigere bivirkning av metadon enn buprenorfin, mens buprenorfin oftere gir kvalme og hodepine (3). Det er også holdepunkter for at buprenorfin gir noe mildere abstinensplager ved en planlagt nedtrapping enn metadon.

### **Buprenorfin og metadon – hva bør pasientene bruke?**

Metadon føres av to produsenter, DnE og Martindale. Buprenorfin finnes i to formuleringer, Subutex, som er kun buprenorfin, og Suboxone, der en naloxone-kjerne skal hindre at medikamentet gir ruseffekt dersom det injiseres intravenøst. Naloxone taes i liten grad opp ved sublingual administrasjon. Erfaringen er likevel at noen pasienter forteller om ruseffekt ved injeksjon av Suboxone, og at noen forteller om bedre effekt og mindre bivirkninger av Subutex enn Suboxone ved riktig bruk.

På bakgrunn av medikamentenes ulike egenskaper, bør man vurdere hva som er beste medikament for den enkelte pasient. I utkastet til de nye retninglinjene for LAR er det anbefalt at buprenorfin skal brukes dersom det ikke er noen spesifikk grunn til avvik fra dette, og at Suboxone bør brukes fremfor Subutex dersom det ikke er grunn til noe annet. I anbefalingen om buprenorfin som førstevalg som medikament i LAR er forsvarligheten – mindre fare for overdoser – tillagt avgjørende betydning, mens Suboxone bør foreskrives fremfor Subutex for å hindre at medikamentet blir brukt til injisering og for å redusere lekkasjen til det illegale marked (4).

Den enkelte pasient har i følge Pasientrettighetsloven samme rett til å bli hørt i valg av medikament i LAR som i annen medisinsk behandling, men avgjørelsen taes av LAR-senter eller behandlende lege i samarbeid med LAR-senter etter en medisinsk vurdering. Individuelle faktorer som taler for buprenorfin, vil være et ønske fra pasienten om nedtrapping på sikt og målsetning om skolegang og arbeid. For pasienter med uttalt smerteproblematikk eller psykose kan metadon være et bedre medikament på grunn av den generelle dempingen. Kontraindiserende forhold for valg av metadon er nedsatt lungekapasitet, hjertesvikt, arrytmier og forlenget korrigeret QT-tid. Hovedbudskapet er likevel at effekten av

behandlingen er like god uavhengig av medikament. Et unntak fra dette er de aller tyngste rusmisbrukerne med lengst ruskarriere, der pasientene kanskje er noe lengre tid i behandling dersom de får metadon (4).

### **Er pasienten riktig dosert?**

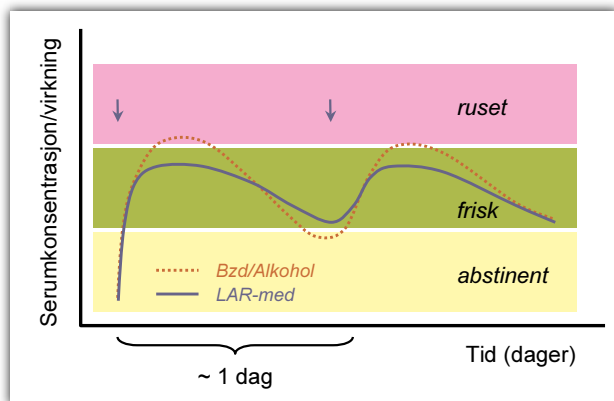
For de fleste pasienter vil oppstart av LAR-medikament skje i spesialisthelsetjenesten. Etter initial opptrapping og stabilisering kan det være behov for dosejustering. Denne gjøres på grunnlag av anamnese og klinisk vurdering. Serumkonsentrasjon av medikament er en faktor ved metadon (referanseområde 6–1200 nmol/L ved prøvetaking rett før inntak av neste dose etter minst fire dagers overvåket inntak til samme tid), men har ingen plass ved dosevurdering av buprenorfin. Ved underdosering vil pasienten gjerne fortelle om typiske abstinenssymptomer, som kaldsvette, frysing, nysing, influensafølelse og løs avføring de siste timene før inntak av medikament, oftest på morgenen, og ofte våkner de tidlig, eller sover dårlig på etternatten. Mange opplever stort russug.

Dersom pasienten ruser seg, vil dosevurdering vanskelig gjøres. **Spesielt vil bruk av benzodiazepiner og/eller alkohol for de aller fleste pasienter gi sterkere abstinenser enn ved rusfrihet. Dette vil også gjelde dersom benzodiazepinene er skrevet på resept av behandlende lege, eller alkoholinntaket er innenfor det mange oppfatter som vanlig sosial bruk.** Benzodiazepiner og alkohol vil hos en del pasienter også gi rusfølelse og trigge russug tross riktig dose metadon eller buprenorfin. Pasientene vil altså både kunne oppleve rus (mulig overdosering) og abstinenser (mulig underdosering) på det som kan være riktig dose LAR-medisin (FIGUR 5). Det anbefales derfor ofte å unngå dosejustering i perioder med rusbruk, med mindre pasienten er åpenbart underdosert.

Dersom pasienten vurderes over – eller underdosert, foretas en gradvis økning eller reduksjon, for eksempel med 2 mg buprenorfin eller 10 mg metadon. Etter dosejustering bør pasienten bruke stabil dose i for eksempel to uker, før ny vurdering (4). Når pasient eller lege lurer på om det er behov for endret dose, bør man som behandlende lege alltid vurdere om det er andre årsaker til pasientens plager – somatiske eller psykiske. Elektrolyttforstyrrelser, stoffskiftesykdom, diabetes og anemi er blant sykdommene som kan gi symptomer som av pasientene kan forveksles med abstinens eller bivirkninger.

### **Annen medisinsk oppfølging – hva er spesielt for pasienter i LAR?**

Mange LAR-pasienter har psykiske og/eller somatiske sykdommer i tillegg til sin opiatavhengighet, disse skal følges



FIGUR 5. Når pasienter i LAR bruker benzodiazepiner eller alkohol sammen med metadon eller buprenorfin, vil en del oppleve rus ved inntak av selv små mengder, mens nesten alle opplever abstinens mer uttalt enn ved rusfrihet. Dette gjør dosevurdering vanskelig ved bruk av disse stoffene.

opp på vanlig måte. I tillegg anbefales det at alle pasienter får en årlig helsesjekk inkludert orienterende blodprøver (3). Dersom pasienten bruker metadon, bør det også tas EKG for å oppdage om pasienten har eller utvikler forlenget QTc-tid, med fare for arrytmie og hjertestans. I utkastet til de nye opiatretningslinjene anbefales det å ta EKG før og etter opptrapping. Ved doser over 110–120 mg, ved bruk av andre medikamenter som kan påvirke QTc-tid eller hvis pasienten har andre risikofaktorer, bør EKG kontrolleres årlig (4).

### Hva med andre medikamenter, og hva er det med benzodiazepiner?

På bakgrunn av forsvarlighetsperspektivet og faren for å trigge russug som beskrevet over, er benzodiazepiner en gruppe medikamenter som for de aller fleste pasienter i LAR er kontraindisert, i tillegg til at det ikke er dokumentert effekt av disse medikamentene hos tidligere eller aktive rusmisbrukere (4, 6). For de fleste tilstander og pasienter finnes både bedre og tryggere medikamenter enn benzodiazepiner, for eksempel SSRI og andre antidepressive medikamenter.

Dersom pasienten bruker metadon, skal man i tillegg til forsiktighet med medikamenter som kan gi forlenget QTc-tid, være oppmerksom på interaksjoner med noen anti epileptika samt en del tuberkulostatika og antivirale midler (3). Spesielt frarådes karbamazepin, som vil kunne gi lav serumkonsentrasjon av metadon selv flere måneder etter seponering.

### Avslutning

Opiatsubstitusjon og LAR er et fagområde i stadig utvikling. Det er en del variasjon i behandlingspraksis og organisering mellom de ulike LAR-sentrene i Norge. Artikkelen er i stor grad basert på praksis og retningslinjer ved LAR

Øst (5). Innlandet HF og LAR Midt har gitt ut gode informasjonshefter til fastleger i sine områder (3, 7). Det forventes også nye retningslinjer for LAR fra Helsedirektoratet i løpet av 2009, et høringsutkast ligger på deres hjemmesider (4).

For pasienter med opiatavhengighet og ofte stort misbruk av andre stoffer, er den medikamentelle opiatsubstitusjonen de får når de taes inn i LAR bare en liten del av en langvarig rehabilitering på mange av livets områder. Bosisuasjon, forhold til familie og annet nettverk samt økonomi er ofte store utfordringer. Håndtering av vedvarende rus og russug og hjelp til å få meningsfylte dager, er viktige brikker for et godt liv. Det er derfor LAR er og skal være tverrfaglig, både i spesialisthelsetjenesten og i primærhelsetjenesten. Alle pasienter bør ha en ansvarsgruppe, der fastlegen er en av deltagerne enten LAR-medikamentet foreskrives av fastlege eller spesialisthelsetjenesten. Ansvarsgruppen skal hjelpe pasienten i rehabiliteringen. Som vi sier til pasientene: «Medisinen i LAR er bare en krykke i rehabiliteringen» – men det er viktig at denne krykken fungerer godt!

### Referanser

1. SERAF-rapport 1/2008 LAR I NORGE, Statusrapport 2007
2. RusStat-Rusmiddelstatistikk, <http://statistikk.sirus.no/sirus/>
3. Informasjon fra Innlandet HF: Viktig å vite som fastlege i LAR. ([http://www.sykehuset-innlandet.no/modules/module\\_123/proxy.asp?iInfoId=18533&iCategoryId=252&iDisplayType=2](http://www.sykehuset-innlandet.no/modules/module_123/proxy.asp?iInfoId=18533&iCategoryId=252&iDisplayType=2))
4. Nasjonal retningslinje for legemiddellassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Høringsutkast 19.mai 2009. ([www.helsedirektoratet.no/fagnytt/horinger/saker/nytt\\_rammeverk\\_for\\_legemiddellassistert\\_rehabilitering\\_lar\\_ute\\_p\\_h\\_ring\\_407734](http://www.helsedirektoratet.no/fagnytt/horinger/saker/nytt_rammeverk_for_legemiddellassistert_rehabilitering_lar_ute_p_h_ring_407734))
5. Legemiddellassistert rehabilitering, Oslo Universitetssykehus HF, Aker ([www.aus.no/modules/module\\_123/proxy.asp?D=2&C=291&I=2500&mids=397a788](http://www.aus.no/modules/module_123/proxy.asp?D=2&C=291&I=2500&mids=397a788))
6. Rapport fra Kunnskapscenteret nr 06 – 2007. Benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer
7. LAR Midt ([www.lar-midt.no/templates/StandardMaster\\_90555.aspx?epslanguage=NO](http://www.lar-midt.no/templates/StandardMaster_90555.aspx?epslanguage=NO))

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til:  
annkristin\_stokke@hotmail.com