




LAR-konf.
17. okt 2014

LAR-medikamenter: myter og fakta

Jørgen G. Bramness

Professor, dr.med.

Senter for rus og avhengighetsforskning ved UiO

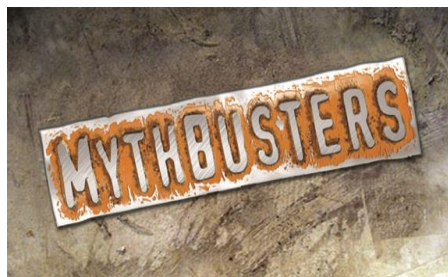
1

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no




Hva er en myte?

- A **myth** is a story that may or may not be true. The definition of the word myth is still subject to debate.

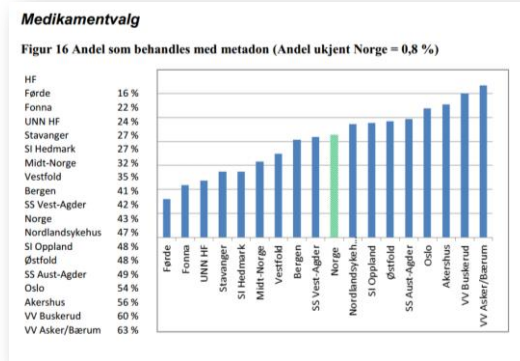


2

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Legemidler

- Metadon
- Buprenorfin
- Buprenorfin + naloxon



3

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

LAR redder liv

- Høy dødelighet hos ubehandlede opioidavhengige
- Internasjonale studier: 2 - 4 % / år
Degenhardt et al. 2011, Jimenez-Treviño et al 2011
- Norge dødelighet 2,4 % på venteliste for LAR
- 1,4 % per år i behandling

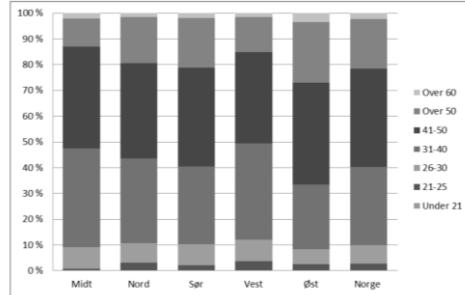
Clausen et al 2008

4

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

En aldrende LAR-populasjon?

Figur 10 Aldersfordeling i regionene og i hele landet



Tabell 4. Kjønn og gjennomsnittsalder

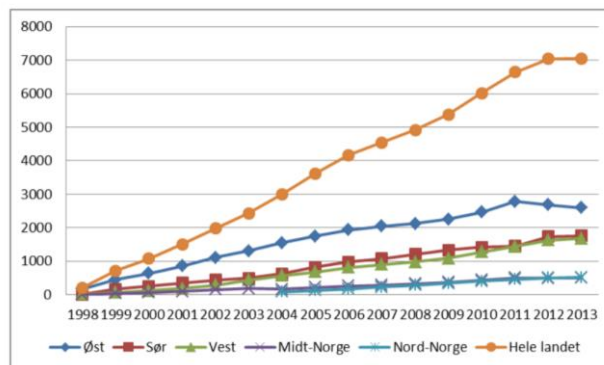
	2010	2011	2012	2013
Gjennomsnittsalder (år)	41,6	42	41,9	42,7
Andel kvinner (%)	29,1	29,6	29,8	30,2

5

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

En aldrende LAR-populasjon?

Figur 1. Antall i behandling i LAR i Norge pr 31.12 1998-2013



6

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Myter om metadon

- Metadon spiser bein og tenner (kalsium renner ut av kroppen)
- Metadon gjør deg steril
- Metadon ødelegger lever
- Metadon nedsetter kognitive og psykomotoriske evner
- Metadon gir vektøkning
- Pasienter som bruker metadon er avhengige av metadon, blir ruset på metadon, har vanskeligere for å slutte med metadon enn heroin

7

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Myter om buprenorfin

- Subutex vises ikke på urin hurtigtester
- Subutex skaffer deg problemer når du skal ha smertelindring ved siden av
- Subutex kan gi deg umiddelbar følelse av abstinens
- Subutex gjør deg deprimert og induserer angst

8

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Buprenorfin og metadon gir leverskade

- Buprenorfin tar over mer og mer av markedet
- Bekymring for mulig leverskade
Berson og medarbeidere 2001
- > 50 % på LAR er HCV positive
Waal og medarbeidere 2014
- Gir økt dødelighet totalt og økt dødelighet av leverskade
Kielland og medarbeidere 2013
- Reckitt Benckiser laget en 24 ukers åpen randomisert kontrollert studie
- Metadon og buprenorfin sammenlignet
Saxon og medarbeidere 2014

9

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Buprenorfin og metadon gir leverskade

Gruppe	Suboxone (N=340)	Metadon (N=391)
Forblir på normale leververdier	81 %	78 %
Øker normale leververdier	13 %	18 %
Minker høye leververdier	3 %	1 %
Beholder høye leververdier	0 %	1 %
Øker høye leververdier	3 %	2 %

HCV bidro til høye leververdier og forhøyning av leververdier

10

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

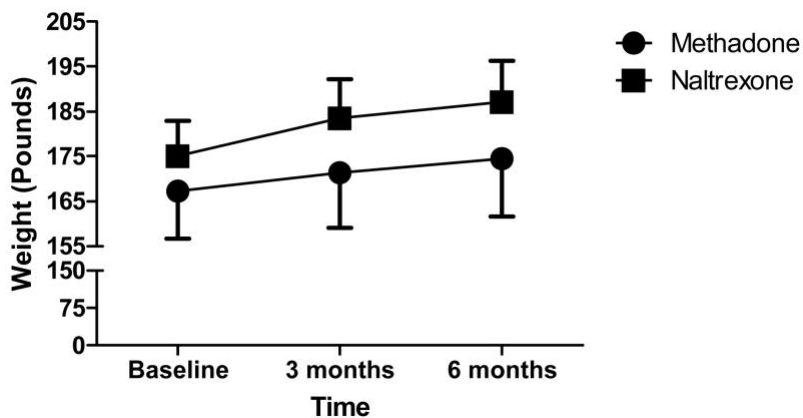
Metadon gir vektøkning

- Flere studier viser vektøkning ved LAR
Rajs et al 2004, Nolan et al 2007
- Dyrestudier viser at det å stimulere over tid μ -opioid reseptoren kan gi vektøkning
Atkinson 1987, Levine and Atkinson 1987
- Blokkering av μ -opioid reseptoren kan gi (men gir ikke alltid) vekttap
Yuan et al 2009, Maggio et al 1985

11

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

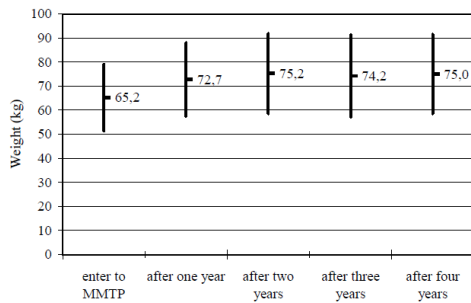
Metadon gir vektøkning



12

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Metadon gir vektøkning



«Comeback to population norm»

Okruhlica og Slezáková 2012

BMI	underweight	normal weight	overweight	obesity
enter to MMTP	7 (17 %)	25 (59 %)	8 (8 %)	2 (2 %)
after one year in MMTP	1 (2 %)	22 (52 %)	15 (36 %)	4 (10 %)
after two years in MMTP	0 (0 %)	20 (47 %)	15 (36 %)	7 (17 %)
after three years in MMTP	0 (0 %)	23 (55 %)	12 (28 %)	7 (17 %)
after four years in MMTP	1 (2 %)	20 (48 %)	14 (33 %)	7 (17 %)

13

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Metadon gir vektøkning

- En høy andel av LAR-pasienter røyker
- Mange har en inaktiv livsstil
- Det er få studier på kardiovaskulære risikofaktorer spesielt knyttet til denne gruppen
- En aldrende LAR-populasjon krever kunnskap
- Senere om søvn: det er ingen grunn til å tenke at LAR-medikasjonen som sådan gir dårlig søvn, men flere studier relaterer dårlig søvn til overvekt

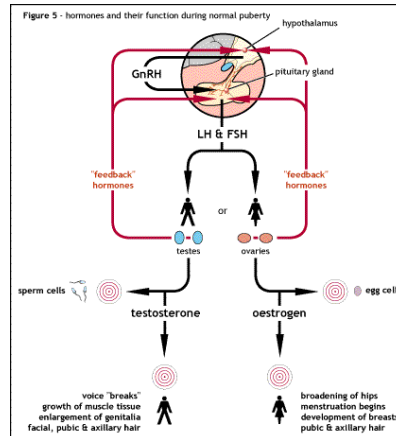
Peles et al 2011

14

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Metadon gjør deg steril

- Opioider påvirker hypothalamus
- Hemmer GnRH
- Gir lave nivåer av LH og FSH
- Gir mindre produksjon av kjønnshormoner fra gonadene



15

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Metadon gjør deg steril

- Lave kjønnshormoner kan gi
 - Nedsatt sexlyst (testosteron for både menn og kvinner)
 - Nedsatt ereksjon
 - Nedsatt fertilitet (testosteron for menn østrogen og progesteron for kvinner)
- Noen studier har funnet at buprenorfin gir mindre nedsatt testosteron og mindre ereksjonsproblemer enn metadon

Bliesener et al 2005, Hallinan et al 2009

- Andre finner like mye nedsatt testosteron og gonade-atrofi for både metadon og buprenorfin

Fareed 2012, Heidari 2012

16

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Metadon gjør deg steril

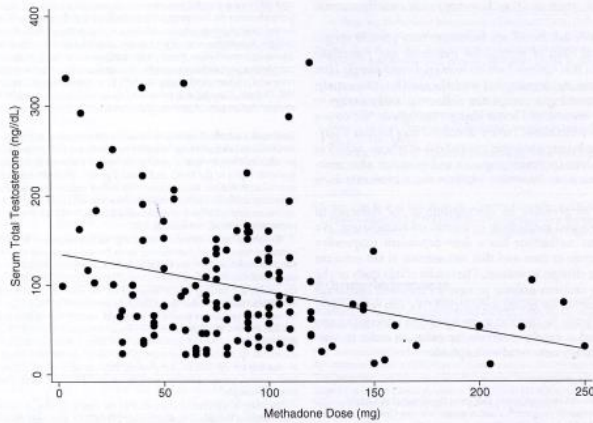


Figure 2 | Methadone dose and serum total testosterone level in men. Description: Inverse linear relationship between serum total testosterone level and methadone dose in men on methadone treatment (n = 131).

17

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Metadon gjør deg steril

- En kinesisk studie viser at pasienter som går fra heroin til MMT har bedring ($p < 0.0001$) på alle områder innen seksualitet
 - Erekttil dysfunksjon
 - Anorgasme
 - Libido
 - Tilfredshet med samleie
- Andre ting enn legemiddelet betydde like mye for seksuell funksjon
 - Alder
 - Om man injiserte eller ikke
 - Ha en partner som bruker heroin
 - Depresjon

Zhang et al 2014

18

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Metadon spiser bein og tenner

- Tørr munn
 - Nedsatt spyttsekresjon
 - Mere karies
 - Grunnet metadon eller andre medisiner?
- Nedsatt immunforsvar
 - Øket munnsopp
 - Noen studier finner det hos metadonsubstituerte, men andre ikke
- Øket sukkerhunger
 - Øket fare for karies
- Nedsatt smerte følsomhet
 - Går ikke til tannlegen
- Tannbehandlingsangst
- Bruxisme

19

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Metadon spiser bein og tenner

Table 2. Bone mineral densities in men taking methadone and healthy age- and weight-matched male controls.

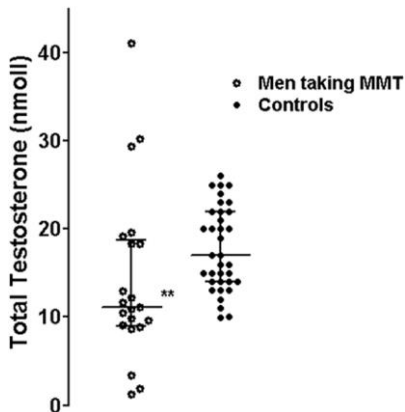
Variable	Men taking MMT	Controls	Difference between groups	P
<i>n</i>	38	40		
Age (years)	49 ± 4	46 ± 10		
Weight (kg)	82 ± 19	80 ± 11		
BMD (g/cm ³)				
Lumbar spine	1.09 ± 0.19	1.27 ± 0.16	14%	<0.001
Total hip	0.96 ± 0.15	1.11 ± 0.13	14%	<0.001
Total body	1.18 ± 0.10	1.27 ± 0.09	7%	<0.001

MMT: methadone maintenance therapy; BMD: bone mineral density. Data are mean ± standard deviation.

20

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Metadon spiser bein og tenner



- Beintetthet synes å være relatert til testosteronnivå hos menn, men ikke hos kvinner
- Osteoporose er et stort problem i befolkningen generelt
- Vi trenger studier som sammenligner før og etter oppstart av LAR

21

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

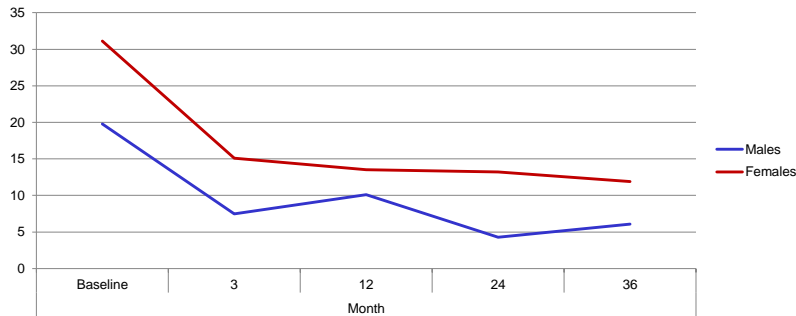
Subutex gir angst og depresjon

- Heroinbrukere har høye forekomster av depresjon
Darke and Ross 1997, Teeson 2005
- Øket risiko for suicid (x20?)
- Øket risiko for selvmordsforsøk (x14?)
Harris and Barraclough 1997
- Inklusjon i LAR reduserer depresjon betraktelig
Hubbard 1997, Gossop 2002
- Hvordan går det på lengre sikt?

22

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Subutex gir angst og depresjon



ATOS-studien: 10 sentre fulgt i tre år metadon og buprenorfin

23

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Subutex gir angst og depresjon

- Til tross for en oppfatning av det så er det lite «hard evidence» for at buprenorfin gir mer problemer enn metadon

Maremmani et al 2011

- Vi har forskningsprosjekt nå som skal se på psykiatriske problemer og sykkelighet blant LAR-pasienter

bl.a. Abel et al 2014

24

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Subutex gir angst og depresjon

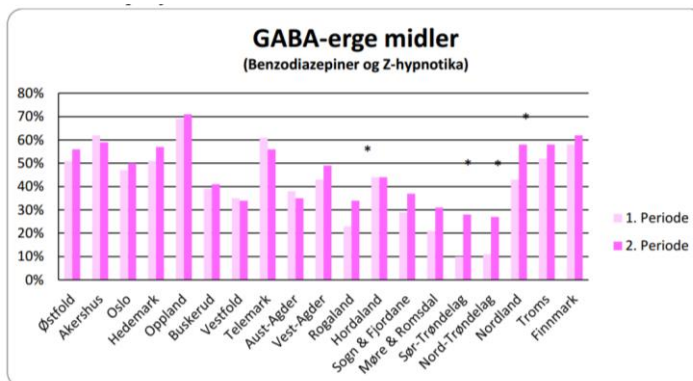
Tabell 5: Antall og andel pasienter i legemiddelasistert rehabilitering (LAR) i de ulike periodene som har fått utlevert en eller flere typer benzodiazepin fordelt på type substitusjonslegemiddel og type benzodiazepin. *)Statistisk signifikant endring $p < 0,05$

	1. Periode			2. Periode	
	Buprenorfin	Metadon		Buprenorfin	Metadon
	n= 1657	n= 2012		n= 2252	n = 2288
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
GABA-erge legemidler	663 (40)*	948 (47)*	GABA-erge midlera	978 (43)*	1161 (51)*

25

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Subutex gir angst og depresjon

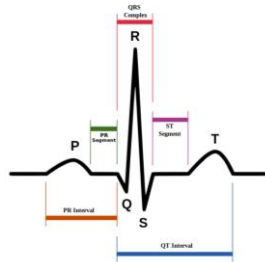


Figur 7: Andel (%) av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et benzodiazepin eller z-hypnotika i 1. periode og 2. periode fordelt på fylker. *) Markerer fylkene med statistisk signifikant økning i andelen pasienter som mottar GABA-erge legemidler fra 1. til 2. periode

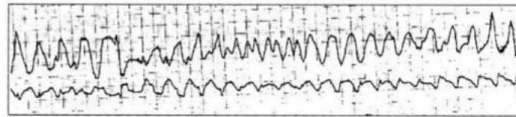
26

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Metadon og hjerte



Figur 1. Det elektrofysiologiske diagrammet for hjertets elektriske aktivitet gjennom et herteslag. Bildet er hentet fra (42).



Figur 3. EKG som viser TdP hos en 76 år gammel kvinne på grunn av en legemiddelinteraksjon mellom disopyramid og klaritromycin (50).

27

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Metadon og hjerte

- Retningslinjen sier:
 - Før oppstart med metadon bør det opptas en sykehistorie med vekt på familiær forekomst av brå hjertedød, egne symptomer på hjerte lidelse, og det bør tas EKG med måling av QTtid. (C)
- Nye studier (etter 2010) gir ikke kunnskap som går på tvers av det retningslinjene sier
 - En nyere studie viser at et behandlingsregime med EKG-screening er effektivt for å forhindre komplikasjoner hos de med forlenget QTc over 500 ms
- Dette underbygger anbefalingen som gis i den norske retningslinjen fra 2010 om anbefalt EKG-screening av alle pasienter som begynner med metadonbehandling

28

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Kognitive og psykomotoriske bivirkninger

- LAR pasienter gjør det dårligere enn eks-brukere og friske frivillige på kognitive tester
 - executive function
 - working memory
 - information processing speed
 - verbal learning
 - non-verbal learning

Darke et al 2012

- På buprenorfin er det ingen forskjell til friske frivillige etter noen mnd behandling

Shmygale 2011

- Psykomotoriske evner returnerer til nærmest normalt ved lengre tids stabil behandling
 - psychomotor speed
 - selective attention/impulsivity

Bracken et al 2012

29

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Medikament-grupper	Evt. under-gruppe	Medikament	Oppfyller vanligvis helse-kravene	Dispensasjon bør vanligvis gis for lavere klasser	Dispensasjon kan gis for lavere klasser	Dispensasjon skal vanligvis ikke gis for noe klasser
				Dispensasjon kan gis for høyere klasser	Dispensasjon for høyere klasser skal vanligvis ikke gis	
Benzodiazepiner Se pkt. 7.2.1		Diazepam	≤ 10 mg	10-15 mg	15-25 mg	> 25 mg
		Oksazepam	≤ 30 mg	30-50 mg	50-65 mg	> 65 mg
		Alprazolam	≤ 0,5 mg	0,5-1 mg	1-1,5 mg	> 1,5 mg
		Klonazepam	≤ 1 mg	1,-1,5 mg	1,5-2 mg	> 2 mg
Anxiolytika Se pkt. 7.2.2		Hydroksyzin	≤ 10 mg	10-15 mg	15-30 mg	> 30 mg
Hypnotika og sedativa Se pkt. 7.2.1	Benzodiazepin-derivater Benzodiazepin-lignende	Nitrazepam	≤ 7,5 mg	7,5-10 mg	10-15 mg	> 15 mg
		Flunitrazepam	≤ 1 mg	1-1,5 mg	1,5-2 mg	> 2 mg
		Zopiklon	≤ 7,5 mg	7,5-10 mg	10-15 mg	> 15 mg
		Zolpidem	≤ 10 mg	10-15 mg	15-20 mg	> 20 mg
Opioider Se pkt. 7.2.3		Alle	Se tekst pkt. 7.2.3			
Antidepressiva Se pkt. 7.2.4	Trisykliske antidepressiva	Alle registrerte	≤ 50 mg	50-100 mg	100-200 mg	> 200 mg
Anti-psykotika Se pkt. 7.2.5		Levomepromazin	≤ 100 mg	100-200 mg	200-400 mg	> 400 mg
		Klorprotixen	≤ 50 mg	50-100 mg	100-200 mg	> 200 mg
		Olanzapin	≤ 20 mg	20-30 mg	30-50 mg	> 50 mg
		Quetiapin	≤ 200 mg	200-400 mg	400-800 mg	> 800 mg
		Risperidon	≤ 2 mg	2-4 mg	4-6 mg	> 6 mg
		Prometazin	≤ 25 mg	25-50 mg	50-75 mg	> 75 mg
Anti-histaminer Se pkt. 7.2.6		Alimemazin	≤ 10 mg	10-15 mg	15-20 mg	> 20 mg
		Prometazin	≤ 25 mg	25-50 mg	50-75 mg	> 75 mg
Anti-epileptika Se pkt. 7.2.7		Karbamazepin	≤ 200 mg	200-600 mg	600-1000 mg	> 1000 mg
		Fenobarbital	≤ 50 mg	50-100 mg	100-150 mg	> 150 mg
		Fenytoin	≤ 100mg	100-200 mg	200-300 mg	> 300 mg
		Okskarbazepin	≤ 250 mg	250-750 mg	750 – 1500 mg	> 1500 mg
		Valproinsyre	≤ 500 mg	500-1000 mg	1000 –2000 mg	> 2000 mg
		Gabapentin	≤ 500 mg	500 -1200 mg	1200 – 1800 mg	>1800 mg
		Pregabalin	≤ 100 mg	100 – 200 mg	200 – 300 mg	> 300 mg

30

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning – www.seraf.uio.no

Relativ (standardisert) risiko for å bli innblandet i en trafikkulykke med personskade

