

SERAF RAPPORT 2/2012

LAR-forskning 2011

Jørgen G. Bramness, professor, dr.med.

Thomas Clausen, professor, dr.med.

Edle Ravndal, professor, dr.philos.

Helge Waal, professor emeritus

En oversikt over litteraturen aktuell for LAR i 2011

Senter for rus og avhengighetsforskning er en eksternt finansiert forskningsenhet ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. SERAF har som oppgave å forske og undervise innen rusmiddelområdet, men også å gi råd til myndighetene på ulike aspekter innen rusmiddelbehandling og ved rus og avhengighet. En del av denne aktiviteten er hvert år å være oppdatert om den litteraturen som er publisert innen legemiddelassistert rehabilitering (LAR) siste året.

Denne rapporten fra SERAF er laget for å gi en mer formalisert oppsummering av den LAR-forskningen som har foregått på verdensbasis i det foregående året. For første gang i fjor valgte vi å prøve å gjennomføre denne oppgaven som en systematisk undersøkelse, med litteratursøk og gjennomgang av all publisert forskning etter visse kriterier.

Som en oppsummering etter årets arbeid og rapport er forfatterne i tvil om den betydelige ekstra arbeidsmengden som ligger i denne prosedyren har svart seg. Neste år vil man derfor søke å gjøre denne litteraturgjennomgangen mer fokusert, dvs. plukke ut visse emner som man spesielt oppsummerer.

Forfatteren av denne SERAF-rapporten ønsker å takke bibliotekar Beate Henriksen ved SIRUS biblioteket for hjelp til å søke relevante databaser. Hennes innsikt i hvordan slike databaser er bygget opp og søkestrategier har vært av god hjelp.

Oslo 19.12.2012

Jørgen G. Bramness

Thomas Clausen

Edle Ravndal

Helge Waal

Innholdfortegnelse

Metode.....	1
Oppsummering.....	2
1. LAR generelt	4
2..Buprenorfin	10
3. Heroinsubstitusjon	11
4. Bivirkninger av substitusjonsbehandling.....	12
5. Farmakologi for substitusjonsmedikamentene.....	15
6. Misbruk ved siden av LAR.....	16
7. Graviditet i LAR (mor, barn, far)	17
8. Hepatitt C (HCV) og LAR	20
9. Komorbiditet – rus og psykiatri i LAR	21
10. Smertebehandling	24
11. Kriminalitet og LAR.....	27
12. Mortalitet og LAR	27
Litteratur.....	30

Metode

Denne rapporten bygger på et systematisk litteratursøk. Ved hjelp fra bibliotekar Beate Henriksen ved SIRUS biblioteket ble alle publikasjoner på søkeordene "substitution", "maintenance" og "replacement", kombinert med ett av ordene "heroin", "opiate", "buprenorphine" eller "methadone" søkt i databasene Medline, Embase og Psychinfo. Alle artikler på engelsk eller nordiske språk som ikke var dyrestudier ble tatt ut. I alt ble 844 publikasjoner funnet, hvorav 399 var duplikater. Titlene på de gjenværende 445 ble gjennomgått manuelt. Følgende studier ble forkastet: rene kasus-beskrivelser, dyrestudier som ikke var tatt ut tidligere, studier på alternativ medisin, studier på smertebehandling som ikke involverte LAR-pasienter, rene eksperimentelle laboriestudier, omtaler av spesifikke lands programmer, store oversiktartikler uten egne funn, studier av opiatavhengige uten substitusjon og rene kommentarartikler. Vi stod da igjen med 258 artikler som ble vurdert med hensyn på sammendrag. Av disse ble 89 artikler tatt bort fra videre vurdering; 19 fordi de omhandlet lokale forhold, 7 som var rene beskrivende oversiktartikler om emnet, 9 som omhandlet ulike nevrobiologiske emner, 16 om HIV og LAR, 3 om kokainavhengige og LAR og 26 om diverse andre uaktuelle temaer.

De resterende 196 artiklene ble delt på følgende temaer og forfattere. Jørgen G. Bramness omtaler i denne publikasjonen artikler om bivirkninger av LAR-medikasjon (27 artikler), buprenorfin som LAR-medikasjon (17 artikler), farmakologi for de to substitusjonsmedikamentene (laboratorium, farmakokinetikk og lignende) (19 artikler) og misbruk av andre stoffer (7 artikler). Edle Ravndal omtaler graviditet i LAR (inkl. mor, far og barn) (29 artikler) og heroinsubstitusjon (3 artikler). Helge Waal omtaler artikler om hepatitt C (5 artikler), komorbiditet (psykiatri mest, men også noe somatikk) (11 artikler), smerter hos substituerte (6 artikler) og LAR generelt (33 artikler). Thomas Clausen omtaler kriminalitet (4 artikler) og mortalitet (8 artikler).

En del av artiklene ble ikke referert til da de ikke oppfylte kriteriene om relevans etter gjennomlesning av enkeltforfatterne av denne rapporten.

Oppsummering

Denne forskningsoppsummeringen er et produkt av lesning fra alle forfatterne. Det er ikke en systematisk litteraturgjennomgang til tross for at enkeltartikler er funnet gjennom systematiske søk i anerkjente forskningsdatabaser. Oppsummeringen av hele litteraturen og tolkningen av de enkelte artiklene står helt for forfatternes regning og representerer således vårt beste syn på den foreliggende forskningen. Følgende kulepunkter oppsummerer de viktigste funnene, men vi anbefaler å lese de enkelte avsnitt for å øke forståelsen for konteksten til disse funnene.

- Forskningen fra 2011 viser en økende kunnskap om langtidsforløpet i LAR.
- Noen pasienter vil over tid ønske å og klare å slutte med opioider, men oftest etter mangeårig behandling.
- Det er viktig at LAR-programmene gir støtte til dem som ønsker å slutte, men andelen som mislykkes med dette er høy og LAR må også kunne ta vare på disse.
- Det går dårlig med dem som slutter mot sin vilje.
- Frafall relaterer seg både til psykiske vansker og til grad av fornøydhet.
- Det er en økende andel eldre med spesielle behov i LAR.
- Slow release morphine (Substitol®) gir få fordeler fremfor metadon og buprenorfin, men noen kan få en bedre tilværelse om de får skifte til dette.
- 12-trinnsbehandling kan være en del av LAR-behandlingen for noen pasienter.
- Noen studier viser et økende misbruk av buprenorfin (særlig Subutex, men også Suboxone).
- Det er en betydelig andel med angstsymptomer blant dem som bruker og misbruker benzodiazepiner.
- Den aktuelle forskningen på substitusjonsbehandling med heroin viser ingen nye funn som skulle være av vesentlig betydning for de nåværende retningslinjer.
- Forskningen rundt sammenhengen mellom metadonbruk og nedsatt kognisjon er ikke konklusiv. Det er noen få studier på søvn som heller ikke gir grunnlag for sikre konklusjoner.
- Det er viktig å undersøke og behandle psykisk komorbiditet adekvat. Dette kan ha, men har ikke alltid betydning for retensjon i LAR.
- Depresjon innen LAR skal behandles på lik linje med andre depresjoner.
- Studier fra Norge og påfølgende retningslinjeendringer med hensyn til hjertebivirkninger er verdt å merke seg. På bakgrunn av studier gjort ved SERAF er de amerikanske retningslinjene for det å ta EKG endret slik at dette nå ikke alltid gjennomføres før oppstart av metadon, men bare skal tas på indikasjon. Dette bør også reflekteres i de norske retningslinjene.
- Forskningen rundt metadon og dets farmakologi viser at vi enda har store kunnskapsmangler på dette området.
- Forskningen rundt gravide og LAR er relativt omfattende, med en god del norske bidrag. Oppsummert finnes det ikke forskningsmessig grunnlag for å gå inn for å endre de norske retningslinjene.
- LAR-behandling reduserer kriminalitet.
- LAR-behandling reduserer antall overdoser. Spesiell oppmerksomhet bør gis ved avslutning av behandling eller andre situasjoner hvor man returnerer til bruk etter å ha blitt avvendt (fengsel).

- Heroinavhengige har en høy dødelighet i langtidsoppfølginger. I noen studier er dette også vist mens de er i LAR. Det anbefales at alle som begynner i LAR screenes for tidligere overdoseerfaring.
- Alle pasienter med påvist HCV skal henvises til infeksjonsmedisinsk undersøkelse med henblikk på behandling. Forskningen støtter norske retningslinjer. Psykiske problemer forvansker behandling.
- Smertebehandling bør følge vanlige retningslinjer. Spesielle råd kan innhentes ved operasjoner eller andre tiltak.
- Ta-hjem-doseringer kan være gunstig for stabiliserte pasienter men forskningen støtter ikke at dette innvilges raskt. En studie viser størst retensjon når ta-hjem –dosering var knyttet til staxibilitet og mestring etter 3 til 6 måneder.

1. LAR generelt

Opioid vedlikeholdsbehandling er i dag allment akseptert. Alle større oppsummeringer viser at LAR reduserer mortalitet og morbiditet mer enn andre behandlingstiltak for opioidavhengige. Forholdet mellom behandlingseffekten og bruk av buprenorfin og metadon er i hovedsak avklart. Forskningen retter seg derfor i hovedsak mot fordeler og ulemper ved ulike behandlingsopplegg, om bivirkninger og komplikasjoner ved ulike tilnærminger og om tilpasninger til helsevesenet. Det er fortsatt betydelig usikkerhet knyttet til langtidsperspektivet i LAR. Litteratursøket identifiserte 29 artikler om ulike sider av LAR. Følgende spørsmål er belyst:

1. Hvorledes er det longitudinelle forløpet hos LAR-pasienter?
2. Bør LAR være en livslang behandling eller bør tidsavgrensning med mål om opioid abstinens være en målsetting?
3. Hvorfor søker noen til og hvorfor slutter noen i behandling mens andre ikke gjør det?
4. Er det behov for spesielt tilpasset behandling for særlige grupper?
5. Hvor viktig er hvilken form for psykososiale behandling som ledd i LAR?
6. Hvilken betydning har behandleres og pasienters kunnskap og holdninger?
7. Er det ny kunnskap om spesielle farmakologiske eller psykososiale metoder?

Longitudinelt forløp

En livsløpsstudie for LAR-pasienter fra vestkysten av USA (89) viste hvordan situasjonen er hos middelaldrende og eldre LAR-pasienter. De identifiserer fire typiske forløp. 24,6 % tilhørte en "rask reduksjonsgruppe" hvor bruken av heroin hadde minsket forholdsvis raskt (betydelig over 10 år). En gruppe på 14,7% reduserte bruken "moderat raskt" (over 20 år). En tredje gruppe med 35,2 % hadde redusert bruken gradvis over 30 år. Den siste gruppen på 25,5 % reduserte ikke eller nesten ikke bruken. Høy alder ved starten av behandlingen, det å være kvinne, lav grad av personlighetsvansker, lav grad av skolevansker og atferdsforstyrrelser, lite fengselstid og lite bruk av kokain var relatert til et positivt forløp. Forløpet viste også at noen fra alle grupper begynte med et økende bruk av alkohol og andre stoffer mens noen reduserte dette gradvis eller bevarte et lavt bruk. Langtidsperspektivet er også undersøkt Spania (90). Etter 25 år var halvparten av en opprinnelig gruppe på 214 førstegangsbehandlete døde. Halvparten av de 106 levende ble telefonintervjuet. 22,6% av disse brukte heroin (ingen av kvinnene, men 1/3 av mennene). 40 % var i LAR. Studien viser først og fremst høy mortalitet til tross for LAR, men også at denne i betydelig grad skyldes HIV. 1/5 av dødsfallene var relatert til HIV. Kvinner klarte seg vesentlig bedre enn mennene.

De Mayer har undersøkt livskvalitet hos LAR-pasienter etter 5 år (91). Målingen er basert på tilfredshet på ulike livsområder. Generelt ble det gitt en nokså lav global skåre og også en lav skåre i forhold til familierelasjoner og økonomi. Totalsituasjonen ble likevel bedømt som god og både selvfølelse og trygghet ble skåret høyt. Det var ingen tydelig forskjell mellom de som hadde et visst forbruk av heroin og de som ikke hadde det, men en tydelig forskjell mellom de som hadde psykiske vansker og de som ikke hadde det. Mistrivselen var i første rekke knyttet til psykopatologi, og forfatterne etterlyser en integrasjon mellom rusbehandling og psykiatri.

Nosyk og medarbeidere har sett på helserelatert livskvalitet blant heroinbrukere inntatt i "North American Opiate Medication Initiative" (92). Er det spesielle livsbaner eller spesielle forløp som karakteriserer gruppen? Studien identifiserte tre slike; en stabil lav funksjon (liten endring), en gradvis økende funksjon og en stabil høy funksjon. Gruppen med stabilt lav funksjon hadde høyere

andel kvinner, flere unge og flere med betydelige psykiske vansker. Bedret bosituasjon og minsket rusbruk førte til positive endringer mens sykdomsepisoder førte til negative.

Dürsteler-MacFarland har sett på aldersutviklingen blant LAR-pasienter i Basel (93). Fra USA er det kjent at gjennomsnittsalderen og antallet eldre (50år +) øker. Basel har full dekning av LAR og et system med behandling fra spesialistsentre og registrerte allmennleger. Alle som begynner i behandling skal meldes til helsemyndighetene med et enkelt registreringssystem. Undersøkelsen er en registerstudie for perioden frem til 2003 og viste samme utvikling som i USA. Andelen yngre (< 25 år) minker mens antallet eldre øker. Pasientene behandles med metadon med anbefalt minstedosering 60-80 mg og ett års retensjon var økt til 86,9 % i 2003. Andelen med heroinbruk siste måned var sunket til 47,1 % mens andelen med kokainbruk hadde økte til 49,3 %. Artikkelen diskuterer konsekvensene i lys av økte helseproblemer, mulig redusert kognitiv funksjon og andre forhold. Hovedkonklusjonen er at helsevesenet må utvikle strategier for å gi eldre pasienter i LAR god nok behandling.

Livslang behandling

Bør LAR være en livslang behandling eller bør tidsavgrensning med mål om opioid abstinens være en målsetting? Winstock har gjort en spørreundersøkelse i tre offentlige behandlingsprogram i Australia (94). 34 % var ekstremt interessert i å avslutte LAR, 28% meget interessert, 22 % noe interessert, 9 % litt og 12 % ikke interessert. Interessen for å avslutte behandlingen ble derfor funnet stor og 85 % hadde diskutert med sine behandlere. Foretrukken strategi var doktorledet langsom nedtrapping. De fleste anbefalte lang tid uten heroinbruk som forutsetning. Konklusjonen er at spørsmålet bør diskuteres løpende med behandler og at pasientens egne valg bør være regulerende.

Hiltunen har gjort en intervjubasert 15 års oppfølgingsstudie av de første 38 metadonbehandlede pasientene i Stockholm (95). Hovedinteressen var vurdering av behandlingsavslutning og pasientene ble delt i fire grupper; de som aldri hadde forsøkt å avslutte, de som hadde avsluttet ufrivillig, de som hadde blitt avvendt vellykket og de som hadde forsøkt men ikke hadde lykkes. Gruppene ble sammenliknet med mål for tilfredshet, sosial tilpasning og rusmiddelbruk. De som hadde klart å gjennomføre avvenning og holde seg opioidfrie hadde det vesentlig bedre på alle parametrene, de som hadde forsøkt men mislykkes og de som aldri hadde forsøkt, var i en mellomstilling, mens det gikk markert dårligere med de som var kastet ut. Konklusjonen er at det bør være en målsetting å avslutte LAR for motiverte pasienter som har hatt godt utbytte av LAR, mens dette ikke bør være noe mål for pasienter med dårlig tilpasning og vanskelig ressursituasjon.

Å begynne og å slutte i LAR

Schwartz har gjort en spørreundersøkelse og sammenlikner nyinnsøkte pasienter med ikke-behandlingssøkende oppsøkt i gatemiljø (96). Bedømt med ASI hadde de behandlingssøkende mindre kriminell belastning, mindre tungt misbruk, mer psykiatriske vansker og noe mer sosiale ressurser. Regresjonsanalyse bekreftet i hovedsak funnene med det tillegg at det å bli arrestert og eller det å få en betinget løslatelse økte sjansene for å søke behandling. De som ikke søkte behandling var preget av lite sosial støtte og betydelig isolasjon, kriminalitet og livsvansker.

En kanadisk studie har undersøkt om man kan nå og interessere heroinbrukende prostituerte for behandling (97). Stedet er "down-town" Vancouver som er kjent for et tungt og destruktivt rusmiljø. Tilbudet består av en "peer-led" bil med varmestue og ulike forebyggingstilbud og rådgiver.

”Lederen” er, eller har selv vært, rusmiddelbrukende ”sex-arbeidere”. Ved omfattende regresjonsanalyse av demografiske data, rusmiddelbruksdata og behandlingsdata viser forfatterne at tilbudet har en selvstendig effekt når det gjelder å engasjere kvinnene i behandlingstilbud.

Deering har sett på hvilke faktorer som hindrer og hvilke som øker behandlingssøkning i New Zealand (98). Målet har vært at allmennpraktiserende leger skulle behandle 50% fordi spesialistsentrene hadde lang kødannelse. Nye retningslinjer i 2007 bestemte at pasienter som på tross av indikasjon og behandlingsønske, måtte vente i mer enn 14 dager, hadde rett til ”interimbehandling” med metadon hos allmennlege. Heroinavhengige som ikke var i behandling ble rekruttert ved ”snowballing” og til sammen 97 ble intervjuet om hindringer for behandling (peer intervjuere). Alle spesialistsentre ble så intervjuet om hindringer og muligheter for bedret tilgang. Brukerne hadde en lang rekke grunner for ikke å søke fra det å mislike metadon til det å mislike kontrollsystemene, evt. ikke oppleve behov. Ventetiden etter søknad var i gjennomsnitt 4.5 mnd mens maksimal tid burde være 1 mnd. Forbedringene gikk i hovedsak i retning av økt fleksibilitet. Barrierene var knyttet til restriksjoner, mistenksomhet overfor behandlerne, kapasitetsproblemer, mangel på alternativer til metadon, opplevelse av stigmatisering og mistanke om registrering. Spesialiststedene var lite villig til å tilby interimbehandling.

Kelly har interessert seg for retensjon som utfallsmål og undersøkt retensjon etter tre og tolv mnd i en Cox regresjonsanalyse av innflytelse fra pasient- og behandlingsvariabler (99). I utgangspunktet angis også samfunnsvariabler (community variables) som viktige uten at dette gjenfinnes i studien. Menn faller raskere fra enn kvinner. Ved 90 dagers status korrelerte sterkt behov for hjelp med rask drop-out mens behandlingsmotivasjon korrelerte med retensjon. Fornøydhet med behandlingen var den sterkeste prediktoren for retensjon etter ett år. ASI-mål for strafferettslige vansker og helseproblemer hadde også sammenheng med retensjon, men verken de ulike ASI-målene eller demografiske data så ut til å beholde innflytelse etter regresjonsanalyse med behandlingsfornøydhet som variabel.

Hva kan man gjøre med uønsket behandlingsavslutning; drop-out? Coviello har gjort en etterundersøkelse av 230 drop-out LAR-pasienter tre og ni mnd etter utskrivning (100). Pasientene hadde i hovedsak blitt utskrevet fordi de sluttet å komme. Gruppen ble delt i gjenninnsøkte/gjenninntatte og ute av behandling. Den første gruppen hadde større psykiatrisk sykkelighet og høyere andel kvinner men brukte signifikant mindre heroin og hadde mindre risikoatferd.

Katz har interessert seg for hvorledes en kan styrke avvenningsavdelinger for opioidavhengige (101). Det er stort tilbakefall både under og etter behandling. Vil intensivkurs i behandlingsroller øke gjennom- og videreføring. Studien er en RCT som sammenlikner standard avvenning med avvenning med intensivkurs og avvenning med intensivkurs og case management. Funnet var at tillegget av intensivkurs medførte høyere gjennomføring mens contingency management ikke ga noe i tillegg. Intensivkursete pasienter hadde også mottatt flere rådgivningsgrupper og var mer positive til behandlingen. Det var en ikke signifikant tendens til at noe flere mottok videre behandling. Funnet viser at en enkel intervensjon kan øke gjennomføringen av avvenningen.

Behandling tilpasset spesielle grupper

Kan pasienter avhengige av forskrevne opioider behandles med buprenofin-naloksone stabilisering og hvorledes går det ved gradvis avvenning etter henholdsvis to ukers og åtte ukers stabilisering?

Weissl viser i en studie fra USA at buprenorfin-nalokson er velegnet til å stabilisere denne gruppen som i gjennomsnitt har bedre sosial tilpasning uten misbruk både i behandling på to og åtte uker (102). Imidlertid fikk 90% tilbakefall etter avvenning på tross av systematisk rådgivning. Studien støtter altså lang tids LAR.

Vanskeliggjør aldersbetinget depresjon LAR? Mange eldre har kognitiv reduksjon og få behandlingsprogram har ekstra ressurser til eldre. Rosen anbefaler en spesiell manualisert behandlingsform som kalles «problem-solving therapy» – PST (103). Artikkelen redegjør for PST-litteraturen som anbefaler denne behandlingsformen. Det er ingen empiri knyttet til artikkelen.

Psykososial behandling innen LAR – hvor viktig

Hvor viktig er psykososial behandling i LAR? Amato har ajourført en ny Cochrane-analyse av LAR med og uten psykososiale behandlingstiltak (104). Standardbehandlingen var LAR med obligatorisk standard rådgivning. Det ble funnet 28 forsøk som vurderte tolv forskjellige psykososiale tilbud i forhold til tre forskjellige agonister. I følge denne kunnskapsoppsummeringen er det vanskelig å vise at de ulike behandlingstiltakene som har vært alt fra forsterkningstiltak til psykoterapi endret forløpet eller retensjonen i behandlingen. I et underutvalg fant en at forsøksgruppen hadde mindre heroinbruk ved slutten av studien og i oppfølgingsperioden men ikke at bruken var mindre under studieperioden. Hovedfunnet er de psykososiale tiltakene ut over alminnelig rådgivning ikke har bevisbar effekt. Forfatterne konkluderer med at de ulike behandlingsformene må undersøkes med mer spesifikke målsettinger og metoder tilpasset dette. Dette gjelder for eksempel bruk av alternative metoder.

Barry har skrevet to artikler om behandling av stress og uro i LAR – behandlede grupper (105, 106). 150 LAR-pasienter ble intervjuet med et surveyinstrument i forhold til tretten beskrevne metoder gitt individuelt og i grupper. Metodene ble delt i «konvensjonelle» slik som fysisk trening, kostholdsrådgivning, søvnhygienrådgivning o.l. og ”ukonvensjonelle» slik som meditasjon, bønn og spirituell rådgivning. Metodene ble skåret på en 5-delt lickertskala både i forhold til villighet til å bruke metoden og i forhold til tro på metodens effektivitet. Funnet er at nesten alle skåret «midt på treet» – ca 2 (0-4), noe høyere for kostråd og massasje og noe lavere for hypnose, visualisering og aggresjonsmestring. Mer allment aksepterte – konvensjonelle – metoder skåret høyere enn ukonvensjonelle. Villigheten var helt parallell med troen på ønsket effekt, og kvinner var mer villige enn menn. Mer angst korrelerte med økt villighet. Studien viser at pasientene var åpne for ikke-medikamentelle metoder men også at de hadde moderat entusiasme.

Systematisk forsterkning av retensjon og av ønskete resultater er ofte anbefalt. Hser har undersøkt effekten i en randomisert studie (107). Studien bekrefter den positive virkningen av forsterkning men det var tydelig forskjell mellom de sentrene som deltok i studien. Forskjellen mellom intervensjons- og kontrollgruppen var bare signifikant i noen av sentrene. Studiene brukte en liten pengesum for ønsket atferd. Et annet felt er ”ta-hjem-doseringer” – ofte betinget av rusmestring og ansvarlig samarbeid. Peles har undersøkt sammenhengen mellom retensjon i behandlingen og praksis for ta-hjem-doseringer (108). Funnet er at det ikke er noen fordel å gi rask ”ta-hjem” i strid med anbefalingene. Den gruppen som fikk ta-hjem etter 3-6 mnd hadde best utvikling og lengst tid i behandling.

Lin har sett spesielt på om familiestøtte innvirker på LAR. Studien er fra Kina og forfatterne har trukket ut et tilfeldig utvalg på 560 personer med 20 fra hvert av de deltakende sentrene (109).

Funnet er at en god støttende familierelasjon har stor betydning for QoL og for retensjon i behandlingen og grad av rusmestring. Motivasjonsforholdene ble undersøkt hos et utvalg hentet ved intervju på venterommet (110), og de som ønsket deltakelse ble intervjuet med en skala for endringsvillighet (URICA) Ved clusteranalyse ble fem ulike clustere identifisert. 95% kunne karakteriseres som "før-deltakerorienterte", "deltakerorienterte" eller benektningsorienterte. Funnet var altså at det var tydelige motivasjonsforskjeller blant pasientene.

Behandlernes holdninger, kunnskap og praksis - og pasientenes

I Australia kan leger med spesiell lisens forskrive i LAR (111). Pasientene henvises fra rusbehandlingstjenesten og de fleste pasientene henter sin medisin på apotek eller i offentlige sykehus. Hvor mye vet forskrivende leger om pasientens atferd i forhold til lekkasje, injeksjoner eller andre brudd på behandlingsavtalen? 26% av legene deltok i en surveyundersøkelse. Funnet var at 51-77 % av legene sa at de ikke visste noe særlig om pasientene fulgte foreskrevet praksis. De fleste stolte på hva pasientene sa eller spurte ikke. De som mente de visste, antok at få pasienter tok med seg deler av doseringen uten tillatelse, svært få blant metadonpasientene, flere blant buprenorfinpasientene og færre igjen blant kombibehandlede pasienter (fra noen få til 7-8 %). De mente også at flere solgte eller ga bort medikamentene, antatt opptil hver 5. buprenorfinpasient. Legene hadde best oversikt om pasientene injiserte medikamentene. Andelen lå gjennomgående på 5%, med ca. halvparten blant metadonpasientene. Gjennomgående mente legene at de mestret å møte problemene, oftest ved rådgivning, eventuelt ved å stramme inn henteordningen. Utskrivning ble nesten ikke praktisert.

Rieckmann undersøkte hvorfor buprenorfinbehandling i så liten grad implementeres på tross av god evidens for denne behandlingen (112). En reell er negative vurderinger blant ruskonsulenter og andre behandlere. Det ble derfor gjort en intervjuundersøkelse blant administratorer og konsulenter med til sammen 1093 deltakere i 234 offentlige behandlingstiltak i USA med vekt på antatt akseptabilitet, effektivitet og kjennskap. Resultatet var at intervjuvariablene hadde en moderat forklaringskraft slik at systemvariabler må antas å ha stor betydning. Steder hvor buprenorfin var akseptert og i bruk hadde mer positiv holdning og bedre kunnskap. Disse forholdene samvarierte også med om stedene ga systematisk opplæring. Konsulenter med tilknytting til 12-trinn var mer negative mens konsulenter i steder med evidensbasert tradisjon hadde mer positiv holdning.

Trujols har tatt utgangspunkt i økende behov for å legge vekt på pasienters verdisetting av behandling (113). Gruppen har derfor intervjuet et tverrsnitt av en gruppe i metadonbehandling i Spania og deres behandlere. Pasientens bedring ble vurdert med en 7-delt Lickertskala, pasientenes samlede mening om behandlingen og en spesielt om metadon som medikament med en 5-delt skala. Hovedfunnet var relativt høy bedring men svært lav korrelasjon mellom pasientene og behandlerne. Pasientene var gjennomgående langt mer fornøyd. Bedømmelsen av behandlingen og av metadon varierte betydelig blant pasientene men i hovedsak lå bedømmelsen på positiv side. Det var imidlertid ingen sammenheng mellom pasientenes vurdering av egen bedring og deres vurdering av behandlingen eller av metadon.

Spesielle metoder

Omtu har gjort en kunnskapsoppsummering om «slow release morphine» – SROM som agonist i LAR (114). SROM likner på morfinsulfat slik som Dolcontin® som brukes i smertebehandling i Norge. Dolcontin må imidlertid doseres tre ganger i døgnet mens SROM-preparatene har en særlig forlenget

virketid slik at de kan doseres en gang i døgnet. SROM er det dominerende midlet i LAR i Østerrike og også tilgjengelig i en del andre land. Ved et fullstendig litteratursøk fant forfatterne 108 artikler relatert til SROM men bare 13 dreide seg om SROM som legemiddel i LAR. Flere av disse sammenliknet SROM med metadon men det var bare en RCT. Tre var kontrollerte åpne studier og fem prospektive ikke kontrollerte studier. Tre var tverrsnittstudier i ulike materialer. Konklusjonen er at SROM kan brukes i LAR men at kunnskapsgrunnlaget for å velge preparatet er dårlig. Kunnskapsgrunnlaget for metadon og buprenorfin er betydelig, og det er lite som tyder på at SROM byr på fordeler. SROM bør ikke være noe førstevalg men kan forsøkes av spesialistklinikker dersom pasienter har store problemer tross adekvat behandling med metadon og buprenorfin.

Ronel beskriver introduksjon av profesjonelt ledete 12-trinnsgrupper i LAR (115). Pasientene hadde alle vært minimum seks mnd i LAR. 32 pasienter deltok i tre gruppeserier, de to siste uten definert slutt punkt. Ved starten var tolv helt abstinente og ved status var to døde og fem i misbruk, 23 var helt uten bruk av rusmidler. Artikkelen drøfter vanskene ved å introdusere 12-trinnsbehandling innen rammen av LAR. . Konklusjonen er at det både er mulig og nyttig å introdusere 12-trinnsbehandling innen rammen av LAR og at deltakerne utrykte høy verdsetting av tiltaket.

2..Buprenorfin

Selv om buprenorfin nå er godt etablert som et alternativ for metadon og gjøres det fremdeles forskning på dette området. En studie fra Skottland viser at pasienter vurderer at kombinasjonspreparatet buprenorfin-nalokson (Subokson[®]) gir mindre kognitive bivirkninger enn metadon (26). Finnene har hatt et økende problem med personer som misbruker buprenorfin intravenøst fra det illegale markedet. En studie viser at buprenorfin som substitusjonsbehandling fungerer godt for denne gruppen (27).

En studie fra Australia undersøkte i hvilken grad buprenorfin og Subokson ble misbrukt (28). Studien viste at Subokson ble mindre misbrukt enn buprenorfin, men begge ble mer misbrukt enn metadonoppløsninger.

Overgangen fra bruk av metadon til bruk av buprenorfin er krevende. De norske retningslinjene sier at man bør utvise spesiell oppmerksomhet når man står på høye doser metadon, fordi en overgang da vil medføre spesiell fare for abstinensreaksjoner. Men studier viser at man kan oppleve abstinensreaksjoner også om man trapper ned metadonen eller om man fra en lav dose går direkte over til buprenorfin. En annen studie fra Australia kommer med nedtrappingsanbefalinger for å minske plagene (29). En liten, åpen studie USA viste at bruk av transdermale plastre med buprenorfin kan være effektive i å lette på disse symptomene. (30). En tredje studie fra USA gir råd med hensyn til introduksjonen av buprenorfin (31).

En farmakokinetisk studie viste at kvinner har en lavere omsetning av og derigjennom en høyere effekt av buprenorfin (32).

3. Heroinsubstitusjon

Flere studier har i de senere år sett på utfallet av substitusjonsbehandling med heroin for opiatmisbrukere som ikke har profitert tilstrekkelig på behandling med metadon. Trenden i alle studier har vært at disse utvalgte pasienter synes å profitere på behandling med heroin i form av redusert stoffbruk, bedre psykisk helse og en mer stabil sosial situasjon. Mange av studiene er randomiserte, kontrollerte forsøk (RCT) og den lengste oppfølgingstiden har vært to år (kun to studier).

I 2011 laget Cochrane Collaboration en ny litteraturgjennomgang av alle daværende studier på området som de fant sterke nok til å gå inn i den nye gjennomgangen (116). Åtte studier, som til sammen omfattet 2007 pasienter, oppfylte kriteriene til å inngå i undersøkelsen. Alle er RCT-studier. Blant studiene var det fire eldre som har blitt mye omtalt tidligere, mens de fire nye var fra henholdsvis Spania, Tyskland, Canada og England. Sammenfatningsvis bekrefter denne nye gjennomgangen tidligere funn som viser at behandling med heroin, samt fleksible ta-hjem-doser med metadon, hjelper en mindre gruppe opiatmisbrukere til å redusere illegal rusbruk, kriminelle handlinger og fengsling og til å bli lenger i behandling. Om behandlingen også fører til en redusert dødelighet er mer usikkert. Samtidig påpekes også hyppigheten av alvorlige medisinske bivirkninger i forbindelse med injiseringen av heroin. Forfatterne understreker viktigheten av tett psykososial oppfølging og at de økonomiske ressurser evalueres før denne typen behandling iverksettes. Forfatterne påpeker også at fordi behandling med heroin nå forekommer i flere land, bør fremtidig forskning se på utfallet av denne typen behandling i «den virkelige verden», det vil si i den kliniske hverdag og ikke bare igjennom RCT studier.

Den siste studien fra Tyskland (117), som omhandler en videre oppfølging av en gruppe pasienter i heroinbehandling fra ett til to år er ikke tatt med i Cochranes siste undersøkelse. Her ser en spesielt på en mindre gruppe pasienter som opprinnelig inngikk i kontrollgruppa. Disse fikk etter ett år tilbud om å gå over fra behandling med metadon til behandling med heroin. I løpet av toårsperioden fikk de en tilsvarende reduksjon i bruk av illegale rusmidler samt en bedring i psykisk og somatisk helse på linje med de øvrige pasientene som allerede var i heroinbehandling. Med forbehold om en del metodiske svakheter bekrefter studien tidligere funn.

4. Bivirkninger av substitusjonsbehandling

En selvrapporteringsstudie fra Sverige forteller om hvilke bivirkninger substituerte selv legger mest merke til når de er i LAR og får metadon (1). Undersøkelsen er en systematisering av hva de substituerte selv synes, men innebærer ikke noen sikker fastsettelse av årsakssammenheng. De viktigste bivirkningene er vektøkning, nervøsitet, nedsatt seksuallyst, søvnighet, obstipasjon og svetting.

Kognitive ferdigheter og substitusjonsbehandling

Det har de senere årene vært en øket oppmerksomhet rundt kognitive ferdigheter hos opiatavhengige. Dette har kommet både fordi man har sett nedsatt kognitiv funksjon hos opiatmisbrukere og at dyremodeller for kognitive plastisitet viser at opiater kan hemme viktige mekanismer (2). Et dilemma her har vært at vi vet at opiatbrukere som bruker gateheroin har sikre skader i hjernen, men at vi har vært usikre på om også substitusjonsmedikamentene kan gi nevrokognitive bivirkninger. Tre undersøkelser fra 2011 kaster nytt lys over dette. En tysk undersøkelse viser at heroin substitusjon kan innebære flere kognitive bivirkninger enn metadon og buprenorfin substitusjon (3). En annen tysk undersøkelse frikjenner også buprenorfin, men viser at misbruk av illegale stoffer ved siden av har en betydning for kognisjonen (4). Den tredje undersøkelsen kommer fra England og peker mot at en høyere dose av metadon kan være forbundet med lavere IQ (5), men at årsakssammenhengen er uklar. Det behøver ikke være slik at høyere doser med metadon gir lavere IQ, men at andre årsaker forklarer både IQ-funnet og valget av høy dosett.

Søvnproblemer hos metadonsubstituerte pasienter

Mange metadonpasienter klager over dårlig søvn og rapporterer behov for sovemedisiner. Vi har tidligere vist at pasienter i LAR bruker relativt mye benzodiazepiner for søvn (6). En ny studie viser at de subjektive plagene mange metadonpasienter rapporterer lar seg bekrefte med objektive mål som søvnpolygrafi (7). En annen studie stiller spørsmål ved om dette er en effekt av metadon som sådan eller et produkt av vektøkning som kan følge metadonbehandlingen (8).

Bentetthet, osteoporose og LAR

Det er kjent at mange opiatavhengige har en lav bentetthet, osteoporose og øket sjanse for å få frakturer. Forskning rundt dette er ekstra viktig nå som mange opiatavhengige kan få og får et lengre liv med substitusjonsmedisiner. Økende alder er i seg selv en risikofaktor for nedsatt bentetthet. Ingen av de tre studiene som ble publisert i 2011 pekte på at substitusjonsbehandling som sådan kunne påvirket bentettheten til pasientene negativt (9-11). En studie viste at man hadde en lavere bentetthet hos pasienter substituert med heroin, men at dette også kunne skyldes forhold før behandling og forhold under behandling, inkludert livsstilsparametere som røyking og trening (11). En annen studie viste at kvinner som var HIV-positive har en lavere bentetthet, med de samme forbehold som i undersøkelsen over (10). Den siste undersøkelsen av metadonsubstituerte pasienter anbefaler undersøkelser av skjelettet, selv om det bare finner nedsatt bentetthet hos menn som er på substitusjonsbehandling (9).

Vektendringer på metadon

En interessant studie fra USA sammenlignet pasienter på metadon og pasienter som fikk naltrexone, altså behandlinger med nokså motsatt fortegn, men som begge har vist seg effektive i å hjelpe folk å holde seg borte fra heroin (12). Studien viste at begge grupper hadde omtrent samme vektøkning

seks måneder inn i behandlingen. Dette peker på at det kan være det å komme i behandling, og ikke hvilket medikament du bruker, som er avgjørende for at du legger på deg.

Hormoner og seksuell funksjon

Opp mot 90 % av menn, både de som er substituert med buprenorfin og naltrekson, rapporterer hyppige seksuelle bivirkninger (13). De vanligste er for tidlig ejakulasjon (~85 %), manglende ereksjon (~50 %) og nedsatt libido (~40 %). En kasusrapport peker mot øket forekomst av prolaktin som en mulig forklaring (14).

Hjerterytmeforstyrrelser

Risikoen for hjerterytmeforstyrrelser hos pasienter som behandles med metadon er antagelig relativt lav sammenlignet med andre dødsårsaker (15). En fransk kasus serie viser imidlertid (16) (som vi har vist før(17)) at forlenget QT-tid og plutselig hjertedød (18) kan opptre ved metadonbehandling og at det derfor for noen pasienter kan være fornuftig å bytte til buprenorfinbehandling (19). Også i år har det kommet en artikkel som viser at forlenget QTc-tid er relatert til svært høye doser av metadon (20), noe som også er en repetisjon av forskning tidligere produsert ved SERAF (17).

På denne bakgrunnen og på bakgrunn av en meget omfattende og systematisk gjennomgang av litteraturen på området har Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), som er den offentlige amerikanske organisasjonen for behandling innen rus og psykisk helse, utarbeidet retningslinjer for dette området. Disse retningslinjene er noe endret siden de forrige retningslinjene (21), noe som skyldes den nye forskningen (17) og at et nytt panel med bredere sammensetning hadde andre synspunkter. Dette illustrerer at retningslinjene bygger på en del usikkerhet, men tatt i betraktning at en del behandlere ikke vet om de mulige hjerterytmebivirkningene av metadon har SAMHSA likevel valgt å gå ut med noen retningslinjer:

1. Ta fullstendig medisinsk anamnese, inkludert familieanamnese, med spesiell fokus på hjerte. Dette inkluderer informasjon om forlenget QT-tid, plutselig uventet hjertedød, hjerteinfarkt og hjertesvikt hos familiemedlemmer og arytmier, besvimelser etter QT forlengelser hos pasienten selv.
2. Retningslinjene foreslår at alle metadonpasienter skal ta en EKG innen 30 dager etter oppstart av behandlingen. Her var det imidlertid dissens innen ekspertpanelet, og mindretallet mente at et slikt EKG bare behøvde å tas hos dem som hadde en positiv anamnese (se punkt 1). For de fleste vil det holde med et automatisk generert svar på EKG, men for dem med risikofaktorer må EKG tolkes av kardiolog.
3. Om QT-tiden er < 450 ms kan metadon startes opp eller kontinueres. Om QT-tiden er mellom 450 og 500 ms bør man gjøre en vurdering av risiko, men i hovedsak kan metadon startes opp eller kontinueres. Ved lengre tider bør man vurdere nøye og bruke lavest mulig dose
4. Genetisk testing for risiko kan, men må ikke, være rutine.
5. Man må være oppmerksom på medikamenter som kan gi risiko for interaksjoner. Dette kan gjelde medikamenter som brytes ned over CYP3A4, men vær oppmerksom på endringer i oppfatningen av hvilke enzymer som er aktive ved nedbrytning av metadon (se avsnittet om farmakokinetikk). Interaksjoner vil gjelde flere medikamenter som har en egen effekt på forlengelse av QT-tid.
6. Leger, pasienter og annet personale bør informeres om muligheten for hjerterytmeforstyrrelse og man bør journalføre prosedyrer rundt dette.

Det har vært en del diskusjon om at den forrige retningslinjens anbefaling om at alle pasienter med > 100 mg metadon per dag skulle ha jevnlig EKG (22) og den har derfor blitt tatt ut (23, 24).

Noe kunnskap tyder på at bruk av en variant av metadon kan være gunstig. Bruk av S-metadon, som representerer den aktive halvparten dagens racemiske (blandede) metadon ville hindre mange bivirkninger, da mange av disse kommer fra R-metadon (den andre halvparten) (25). Og renfremstille den ene aktive halvparten ville altså kunne gi færre bivirkninger, men er meget dyrt.

5. Farmakologi for substitusjonsmedikamentene

Farmakokinetikk er læren om hvordan ulike medikamenter tas opp, omdannes, nedbrytes og skilles ut. Denne kunnskapen sier ikke noe om hvordan medikamentet virker som sådan, men studier på farmakokinetikk bidrar til å forklare forskjeller i mengden av et medikament som tas opp og får sjanse til å virke. Indirekte er derfor denne kunnskapen meget viktig, fordi noen av de kliniske problemene man står ovenfor vil kunne forklares med kunnskap fra dette feltet.

Man har lenge anerkjent at nedbrytningen av metadon foregår over flere leverenzymmer i cytochrome p450 familien. Men CYP3A4 har blitt ansetts om viktigst. Det har kommet økende erkjennelse for at andre cyp-enzymmer er viktigere. Dette gjelder først og fremst CYP2D6 og ikke minst CYP2B6 (33, 34). CYP2B6 er ikke minst viktig fordi den antagelig spiller en rolle for nedbrytningen av den aktive enantiomeren (S-metadon) (35). Det kan også tyde på at visse genetiske varianter av CYP2B6 gir en øket dødelighet, uten er klargjort hvordan sammenhengen er (34). Andre studier stiller dog spørsmålstegn ved muligheten for ett enzym til å spille en avgjørende rolle i nedbrytningen av metadon (36), et syn som støttes av andre artikler publisert på feltet (37-39).

Metadon i utåndingsluft

Forskere ved Karolinska institutet i Stockholm har i årevis jobbet med utvikling av en ny teknologi for å påvise misbruksstoffer i utåndingsluft. De har nå utviklet en metode for å påvise metadon i utåndingsluft (40-42). Det er nye sensitive kromatografiske metoder som ligger til grunn for undersøkelsene. Dette er i noen grad den samme teknologien som ligger til grunn for undersøkelser av narkotika i kloakkvann (43), selv om metodene for utåndingsluft er noe annerledes. Teknologien er inne i sin begynnelse, men kan over tid vise seg å bli nyttig også i klinisk bruk.

6. Misbruk ved siden av LAR

I følge retningslinjene for LAR er benzodiazepinbruk frarådet og bruk av benzodiazepiner fører til at man ikke kan få dispensasjon fra helsekravene for å inneha førerkort. Bruk av benzodiazepiner under LAR-behandling er derfor et viktig overvåkningsområde og vi har tidligere publisert vitenskapelige artikler om dette (6). To nye studier peker på at benzodiazepinbruk er forbundet med misbruk av andre midler (44) og med forekomst av angst (45). Mange starter opp sin bruk av benzodiazepiner først etter at de kommer inn i programmene, uavhengig av om det er lovlig (forskrevet) eller ulovlig benzobruk det er snakk om. En studie viser at dette kan ha å gjøre med at noen pasienter er sensitive med hensyn til å tåle angst (46).

Flere studier ser på alkoholbruk hos pasienter som er i LAR. Det er ofte de vel fungerende LAR-pasientene som har et høyt og risikofylt forbruk av alkohol (47, 48). Man bør screene for alkoholproblemer også hos dem som er velfungerende.

En studie bekrefter det vi vet fra før at bruk av mange stoffer før inntak i LAR var negativt med hensyn til hvor vellykket av programmet (49).

7. Graviditet i LAR (mor, barn, far)

Bruk av substitusjonsbehandling under graviditet har vært/er et kontroversielt tema. Selv om forskningslitteraturen på området er økende er den ofte heftet med metodeproblemer som små utvalg og mange ulike forhold det er vanskelig å kontrollere for. Det finnes ikke langtidsstudier på området. Imidlertid viser den internasjonale litteraturen at opiatmisbrukende kvinner som blir gravide har større sjanse for å gjennomføre et vellykket svangerskap med hjelp av substitusjonsbehandling. Rusbruken blir mindre og den gravides liv stabiliseres, hvilket er av stor betydning for fosterets utvikling. Samtidig øker faren for ulike fødselskomplikasjoner, for eksempel neonatalt abstinenssyndrom (NAS). Likevel anbefaler de fleste retningslinjer for gravide (inkludert den norske) bruk av substitusjonsbehandling for denne gruppen kvinner.

Bruk av buprenorfin istedenfor metadon

Det vanligste substitusjonsmedikamentet, som det har vært forsket mest på, også blant gravide, er metadon. Etter hvert har også buprenorfin blitt langt vanligere.. Forskningen på utfallet av behandling med buprenorfin som substitusjonsmedikament under graviditet, sammenlignet med metadon, er imidlertid begrenset. Flere studier har kommet etter hvert hvor en særlig har sett på utfallet for barnet (27, 50-53). Hovedfunnet som går igjen i disse studiene er at det kan synes som gravide kvinner som bruker buprenorfin føder færre barn med NAS. Dette er funn vi kjenner fra tidligere studier og som gjør at både metadon og buprenorfin anbefales som substitusjonsmedikament i den norske retningslinjen. Andre fødselsutfall i disse studiene varierer imidlertid en del avhengig av både utvalg og metoder.

En ny studie ser på bruk av buprenorfin ved behandling av NAS istedenfor bruk av oral morfin som er det vanligste (54). Konklusjonen er at buprenorfin egner seg bra og at denne behandlingsmåten har bedre utfall enn oral morfin. Behandlingstiden for de nyfødte som fikk buprenorfin var kortere og sykehusoppholdet ble redusert sammenlignet med de nyfødte som fikk oral morfin. Funnene må imidlertid bekreftes i en større og metodisk sterkere studie.

Neonatalt utfall ved bruk av metadon og buprenorfin

De fleste studier på området er naturlig nok mest opptatt av utfallet for barnet blant mødre som bruker substitusjonsmedisin. Grunnen til at det stadig publiseres nye artikler som omhandler dette temaet er at det fortsatt er heller uklart hvilke faktorer som primært forårsaker NAS hos en såpass stor andel av barna. Ulike utvalg, metoder og problemstillinger gir foreløpig lite eksakte svar på dette området. En studie fant ingen forskjell i utviklingen av NAS mellom mødre som ikke brukte illegale rusmidler under graviditet og de som gjorde det (55), men forfatterne tar forbehold fordi utvalget ikke var større enn 98 gravide kvinner.

En annen studie av 174 gravide kvinner fant ingen forskjeller i forekomsten av NAS om mor brukte lave, middels eller høye doser av metadon (56), noe som også stemmer med tidligere studier.

En antagelse har vært at nyfødte guttebarn er mer sårbare for fødselskomplikasjoner av ulike slag enn nyfødte jenter. En artikkel fra den kjente MOTHER studien fant ingen slike kjønnsforskjeller i utviklingen av NAS (57).

Det var vært mye diskutert hvorvidt og på hvilken måte ulike medikamenter for psykiatiske lidelser virker inn sammen med substitusjonsmedikamenter og bidrar til utfallet og behandlingen av NAS. Tidligere har det vært vist at gravide kvinner som brukte SSRI medikamenter ved siden av metadon

under graviditet, ikke fikk barn med hyppigere NAS, mens bruk av benzodiazepiner bidro til økte NAS symptomer. En ny studie viser at bruk av psykotrope medikamenter ved siden av metadon, og spesielt benzodiazepiner, økte behandlingstid av NAS (58).

En artikkel fastslår at hvis meconium ikke er tilgjengelig i undersøkelser av hvilke stoffer som er brukt av gravide kvinner i LAR, kan placenta brukes isteden (60). Placentaprøver reflekterer eksponeringen for rusmidler for en kortere tid enn meconium gjør, men kan i visse tilfeller være nyttig å bruke.

Cleary (61) fra Irland har publisert en av de første større epidemiologiske studiene. Studien er retrospektiv (2000-07) men omhandler hele 618 stoffmisbrukende kvinner som fikk metadon ved fødsel. Disse blir sammenlignet med normalt fødende kvinner ved samme sykehus. Det er mange metodiske svakheter med studien, som også blir påpekt av forskerne selv og av Jones (62) i en kommentar; blant annet at illegal bruk av andre stoffer under graviditet ikke er kartlagt. Derfor må deres hovedfunn at det var et dose-respons forhold på bruk av metadon og NAS tas med forbehold, og også omfanget av ulike anomaliteter hos de nyfødte som ble registrert.

Endringer i metadondose under og etter graviditet

En studie fulgte 139 gravide kvinner som begynte med metadon før 26 uke av graviditeten (63). Hovedfunnet var at kvinnene hadde behov for større doser med metadon etter hvert som graviditeten utviklet seg, og at det ikke var noen signifikant reduksjon i dosen seks uker post partum. Forskerne anbefaler ikke å redusere på dosen metadon utover i graviditeten, både på bakgrunn av egne funn, og på bakgrunn av andre studier som viser negative konsekvensene for mor (særlig tilbakefall til heroin) som da ofte kan inntreffe. Den samme anbefalingen gjelder også etter graviditet.

Metadon substitusjon øker QT intervall hos nyfødte

Den første prospektive studien av korrigeret QT intervall hos nyfødte barn av mødre som bruker metadon ble utført av Parikh (64) i England. De fant at disse nyfødte barna hadde en signifikant forlenget QT intervall på dag en og to etter fødsel, sammenlignet med normalbarn, men at denne forlengelsen forsvant etter dag fire og syv etter fødsel. De anbefaler at en er spesielt oppmerksom på hjerterytmen til nyfødte metadonbarn og om nødvendig burde en kardiolog rådspørres.

Amming og substitusjonsbehandling

Det har vært ulikt syn på om mødre som bruker substitusjonsmedisin bør amme. De som har vært skeptiske har fryktet for at substitusjonsmedikamentet vil gå over i melken og at den nyfødte vil påvirkes. Selv om det er lite forskning på området tyder imidlertid den eksisterende forskningen på at amming blant LAR-mødre er positivt både for mindre utvikling av og kortere behandling av NAS. En ny artikkel fra England støtter disse tidligere antagelsene og anbefaler at mødre som bruker metadon bør oppmuntres til å amme sine barn (65). En artikkel fra USA viser at amming var særlig gunstig for fortidlig fødte barn både mht utvikling av NAS og behandlingstid av NAS (Iseman et al., 2011).

Røyking og NAS blant deprimerte og ikke deprimerte mødre i LAR

Resultater fra en av de største RCT'ene studiene, "The MOTHER study" fra Johns Hopkins University, USA, har sett på sammenhengen mellom røyking og utviklingen av NAS blant deprimerte og ikke-deprimerte gravide kvinner som bruker enten metadon eller buprenorfin (66). Et noe overraskende funn var at sammenhengen mellom røyking og utviklingen av NAS var signifikant sterkere blant de nyfødte til de ikke-deprimerte gravide enn blant barna til de deprimerte kvinnene. Forfatterne

konkluderer med at denne sammenhengen bare viser hvor komplisert utviklingen av NAS er og at ingen enkle faktorer er nok til å forstå den aktuelle sammenhengen.

Treating partners of pregnant women in substitution treatment

Vi vet fra før at partnerne til kvinner i substitusjonsbehandling er viktig for kvinnenes utvikling. Hvis partnerne fortsetter og ruse seg er det store sjanser for at også kvinnene vil gjøre det. En liten randomisert, prospektiv studie tilbød partnere av gravide kvinner i substitusjonsbehandling et eget behandlingsopplegg med seks ukers "selv-styrkende motivasjonsterapi" (motivational enhancement therapy) kombinert med belønningsbasert atferdsterapi for at de skulle holde seg rusfrie(67). Behandlingsopplegget ble sammenlignet med "vanlig behandling" for samme gruppe menn. Resultatene for mennene i eksperimentgruppen var signifikant bedre på flere viktige utfallsmål enn for mennene i sammenligningsgruppen, men den viktigste lærdommen fra studien var at den eksperimentelle behandlingen måtte fortsette for at resultatene skulle holde seg på sikt. Imidlertid viser studien at det er viktig og ikke bare å lage gode intervensjoner for den gravide, men også for hennes partner.

En langtidsstudie av foreldre i substitusjonsbehandling og deres barn

Det er få langtidsstudier av klienter i substitusjonsbehandling og enda færre som spesielt ser på barnas situasjon i disse familiene over tid. En 10 års retrospektiv studie fra USA viser at bare 23% oppnådde moderat til langtids godt utfall, og bare 24% av barna var etter ti år aktivt med i skole (68). Man fant at tidlig depresjon og negative sosiale nettverk var forbundet med rusbruk. Spesielle behandlingsprogram med fokus på å lære foreldre å bli gode omsorgspersoner understrekes som viktig, samtidig som foreldrene trenger tett oppfølging og støtte i vanskelige situasjoner som de vil møte.

Mor-barn interaksjon i løpet av første leveår

En norsk studie sammenlignet mor-barn samspill blant 38 barn født av mødre på substitusjonsmedisin med 36 "normalbarn" når barna var seks måneder gamle (69). Studien viser at den eneste faktoren som var av betydning for et positivt mor-barn samspill var mors væremåte i forhold til barnet ("maternell stil") uansett om mor tilhørte substitusjonsgruppen eller gruppen som ikke brukte slik medisin. Funnet bekrefter tidligere studier som viser at metadon og buprenorfin ikke har direkte innflytelse på kvaliteten på mor-barn interaksjonen, og at spesialtilpasset oppfølging og støtte er viktig for mor og barn.

8. Hepatitt C (HCV) og LAR

Heroinbruk og særlig intravenøst bruk er nært knyttet til forekomsten av flere typer infeksjonssykdommer. HCV er særlig hyppig og først og fremst knyttet til bruk av urent injeksjonsutstyr og materiale. I de fleste land rapporteres prevalens på mer enn 70% av sprøytebrukere. I Norge viser den årlige statusundersøkelsen at prevalensen rundt i landet er opp til 80% av de undersøkte. HCV påvises ved antistoff mot virus og viser i seg selv bare at det har vært en infeksjon. Virus vil i en del tilfeller forsvinne fra blodbanene. HCV-RNA undersøkelse (pcr-undersøkelse) viser om det virus å tilstede og derfor om pasienten er smittebærer og om det er grunnlag for behandlingsindikasjon. Ved genotyping kan det vises hvilken type virus som er tilstede. Noen typer (type I) er vanskeligere å behandle mens type II og III er mer tilgjengelig. Standardbehandling er en kombinasjonsbehandling av interferon og riboflavin. LAR regnes som en viktig forebyggende strategi liksom utdeling av rent brukerutstyr og opplysningstiltak.

Det ble funnet fire artikler om HCV i relasjon til LAR (LAR). To om forebygging og to om behandling. I forhold til forebygging fant Pele (70) at det var lav forekomst av serokonversjon hos pasienter i behandling i en israelsk LAR-klinikk. Ved inntak av 65 pasienter i 1993-2008 var 54,3% HCV +. . Forekomsten av nysmitte (serokonversjon) var 2 per 100 pasientår og risikofaktorene var lav alder, injiserende misbruk og samtidig bruk av benzodiazepiner. Smittefrekvensen i undersøkelsen er nokså lav. Typiske funn er i følge samme artikkel 17-45/100 pasientår. Witteck undersøkte gjennomføringen av full smitteundersøkelse inklusive genotyping LAR tiltak i Galen og Bern og sammenliknet med en nasjonal kohort (71). Testfrekvensen varierte. I de beste programmene var bare 1% ukjent og 9% uten genotyping. Det er viktig å gjenta testingen for de negative. Behovet for gode rutiner understrekes.

Behandling av HCV i LAR-klinikker er ofte vanskelig. Batki har undersøkt egnethet for behandling hos LAR-pasienter med HCV(72). Populasjonen hadde høy grad av samtidige rus- og psykiatrilidelser. . Ved systematisk undersøkelse fant en at 10% samarbeidet utilstrekkelig ved evalueringen og 5% mestret ikke behandlingen. Dette samvarierte med psykiske vansker, først og fremst depresjon (Beck skåre). Ingen mislyktes på grunn av fortsatt SUD. Det er i følge studien mer tilstedeværende psykiske sykdommer og ikke rusmiddelbruken som skaper problemer. Det er derfor viktig å behandle psykiske lidelser, særlig depresjon forut for eller sammen med behandling av HCV. Litwin beskriver en RCT som sammenlikner HCV-behandling utført og direkte observert i programmet med behandling utført som for andre pasienter, ved fremmøte i HCV behandlingssted (73). Gjennomføringen ville bli langt bedre ved direkte behandling i programmet.

9. Komorbiditet – rus og psykiatri i LAR

Den høye samsykeligheten mellom ruslidelser og psykiatriske lidelser er velkjent. Begge typer lidelser bør som oftest behandles samtidig, gjerne av samme team. Integreert behandling er anbefalt, og spesielt ved alvorlige psykiske lidelser. Nye norske retningslinjer anbefaler at psykisk helsevern skal ha hele ansvaret for psykoselidelser også når pasientene har rusmiddelavhengighet. Ved andre psykiske lidelser bør ansvaret være delt. Psykiatrien bør behandle moderate rusproblemer hos sine pasienter og rustiltakene bør mestre behandling av moderate psykiske lidelser (<http://helsedirektoratet.no/Om/nyheter/Sider/behandling-av-samtidige-ruslidelser-og-psykiske-lidelser.aspx>). Her anbefales at ruspasienter undersøkes med hensyn til psykiske vansker. Dette gjelder også LAR-pasienter. De årlige statusundersøkelsene viser at pasientene i betydelig grad har psykiske vansker, særlig i form av angst og depresjon, men det er uklart om man kan finne spesifikke sammenhenger mellom ulike vansker og opioid-avhengighet. Det er også usikkerhet knyttet til valg av ulike former for behandling, og det er utilstrekkelig klarlagt om de ulike agonistene som er i bruk kan øke eller minske psykiske vansker.

Epidemiologisk forskning

Fulton har undersøkt om det var sammenheng mellom spesifikke psykiske lidelser og spesifikke former for rusmiddelbruk blant 77 metadonsubstituerte pasienter med problemutvikling fra forskrevne legemidler (74). De fant at benzodiazepin- og alkoholbruk var relatert til angstlidelser. Det var en spesiell samvariasjon mellom alkoholbruk og sosiale fobier og en mellom GAD og illegal benzodiazepinbruk. Benzodiazepinbruk var relatert til svak sosial funksjon. Gruppen har hatt et spesielt høyt forbruk av rusmidler til å være et LAR-utvalg . 87% hadde brukt rusmidler siste 30 dager og 78% hadde diagnostiserbare psykiske symptomer. Undersøkelsen støtter advarsel mot benzodiazepin-forskrivning selv om kausaliteten er uklar.

Et annet viktig område er forekomsten av PTSD i LAR. Villagonazalo har brukt PTSD-checklist hos 80 av 407 pasienter i et australsk offentlig LAR-tilbud (75). Deltakelsen var frivilling og pasientene ble dessuten intervjuet med et selvlaget rusbruksintervju. Hypotesen var at PTSD er en angstlidelse med hyperarousal og unnvikelsesatferd som selvmedisineres med dempende midler. Funnet var at bare cannabisbruk visste sammenheng med grad av PTSD. Konklusjonen er altså at pasientene ikke har selvmedisinert seg med andre stoffer men kanskje med cannabis. Det er ulike svakheter i studien som mest kan betraktes som hypoteseskapende. Den kan kanskje peke mot at bruk av cannabis kan oppleves lettende hos pasienter med stressplager.

Forekomsten av ADHD er et annet viktig område. Carpentier postulerte at forekomsten av ADHD ville være høyere i LAR-populasjonen enn i normalpopulasjonen. Det ville også være særlig høy samtidig forekomst av conduct disorder (CD) og av andre psykiske lidelser. Stoffbrukslidelsen ville være mer alvorlig og livskvaliteten dårligere (76). De undersøkte derfor 193 pasienter i LAR med et strukturert intervju, med EuropASI, Mini, CIDI-SAM og spesialinstrument for atferd. De som hadde hatt ADHD ble sammenliknet med de som ikke hadde hatt det. Funnet bekreftet hypotesen. ADHD disponerer i høy grad for CD og for SUD – og i tillegg for andre lidelser som PTSD. Livskvaliteten var dårligere og rusbruksproblemene i LAR var større for ADHD-gruppen. Disse forholdene er i fokus også for norske behandlingsforsøk. Bergensklinikkene deltar i en internasjonal kartleggingsstudie for forekomst av ADHD.

Kan misbruk kan gi økt forekomst av kreft? . Grinshpoon har gjort en stor kryssregisterstudie av cancemortalitet i Israel og sammenliknet forekomsten hos alle som noen gang har vært i LAR med forekomsten i gjennomsnittsbefolkningen (77). De fant en forhøyet risiko for lunge-, strupe- og leverkreft, men en senket forekomst av colorectal og brystkreft. Den økte forekomsten kan forklares ved økt bruk av tobakk og alkohol og økt forekomst av HCV. Den senkede forekomsten er vanskeligere å forklare. Om LAR kan beskytte også mot slike sykdommer bør undersøkes nærmere.

Behandlingsforskning

Vil alvorlighetsgraden av psykisk lidelse vanskeliggjøre LAR? Pani undersøkte pasienter med høy psykiatrisk sykkelighet og sammenliknet dem med pasienter med lav (78). Av totalt 292 pasienter deltok 259, derav 43% med høy og 57% med lav sykkelighet. Gruppen med høy sykkelighet fikk like godt utbytte av metadon vedlikehold i form av retensjon, virkning og rusbruk. Gruppen fikk bedret psykiatrisk status på de aller fleste områdene ved samtidig psykiatrisk behandling. Konklusjonen er at psykiatrisk sykkelighet ikke er noen kontraindikasjon og at LAR bør kombineres med tilbud om psykiatrisk behandling.

Depresjon er vanlig hos LAR-pasienter. Skal også LAR-pasientene behandles med antidepressiver? Et litteratursøk i PubMed for RCT-studier sammenliknet effekten av depresjonsbehandling med og uten antidepressiver spesielt i denne gruppen (79). Fire relevante studier ble funnet. Ingen viste noen forskjell mellom placebo og antidepressiver. Alle de aksepterte studiene hadde en beskrevet akseptert metode for depresjonsmåling. Det er ikke gjort vurderinger av farmakokinetiske interaksjoner og antallene er små (2 av studiene har N<50). Samlet peker artikkelen i retning av at depresjon innen LAR i første rekke bør behandles med psykososiale metoder i alle fall i tillegg til antidepressiver som i seg selv synes å ha beskjedne effekt både på tunge depresjoner og "dysthymi" – tristhetstilstander. Dette har relevans for LAR i Norge men siden antidepressiva har en etablert effekt for sikre depressive lidelser, bør funnene replikeres. Det er viktig at slike studier sikrer at pasientene har tatt medikamentene på en systematisk måte.

Hartz har publisert en kryssregister studie av forskrivning av antidepressiver til pasienter i LAR (80). 21.7% av alle fikk minst en resept på antidepressiver utlevert i norsk apotek i 2009. Dette svarer til at en femtedel av pasienten i LAR har blitt behandlet med antidepressiver. 33% fikk forskrevet SSRI, 22 % enten mianserin eller mirtazepin og 20% TCA. Slik kryssregisterstudie inneholder ikke kunnskap om diagnostiske vurderinger, men i følge Pedrelli bør depressive pasienter først og fremst behandles med psykososiale metoder (79). Det er imidlertid betydelige individuelle variasjoner og behov for klinisk kompetanse.

Fishman har en beskrivelse av en pasient med depresjon og kombinert alkohol og opioid avhengighet behandlet i allmenn praksis med buprenorfin-naloksone. Det dreide seg om en 28 år gammel kvinne som hadde utviklet avhengighet av oxykodon og alkohol som ledd i festliv. Hun søkte hjelp for situasjonspreget angst utløst av en situasjon hvor hun nesten ble knepet idet hun stjal reseptblokker. Under behandlingen med Suboxone fikk hun kontroll over opioidbruken og sluttet å drikke. Hun ble behandlet med Sertralin med god effekt for depresjonsutvikling. Etter et tilbakefall vendte hun tilbake til stabil langtidsbehandling også tilknyttet 12-trinnsbehandling (81).

Skaper psykiske lidelser vansker for annen behandling. Batki har undersøkt innvirkningen av psykiske lidelser i en studie av 111 LAR-pasienter som fikk tilbud om behandling for HCV (72). Funnet er at behandlingsvanskene relaterte seg mer til depresjonsgrad og mindre til pågående rusbruk.

Er valget av agonist viktig for behandlingen, mer spesifikt har heroinsubstitusjon bedre effekt enn substitusjon med metadon? Reimer har sammenliknet effekten på somatisk og psykisk helse i en ikke-blindet RCT hvor 1015 langvarige og tilsynelatende behandlingsresistente IV heroinbrukere ble behandlet enten med HAT, dvs. syv dager i uken tre ganger daglig heroininjeksjoner sammen med inntil 60 mg metadon ta-hjem ,med metadon minimum 60 mg daglig henting og ukentlig rådgivning (82). Begge grupper ble bedret men heroingruppen mest, og særlig tydelig på somatiske parametere, stressmåling, SCL -90 GSI og global functioning GAF. Studien viser at et program som stabiliserer tungt belastete pasienter til tre ganger daglig fremmøte syv dager i uken virker bedre enn ett som sikrer daglig fremmøte. Både heroin og metadon bedrer helseparametrene og heroin kanskje noe mer. Undersøkelsen bekrefter tidligere status for heroinassistert behandling.

Samlet vurdering: Studiene bekrefter hvor viktig det er å undersøke godt nok, ikke bare om pasientene har angstsymptomer og senket stemningsleie men også hvilke typer lidelse det dreier seg om. Det at pasienten har høyt stress og lidelsestrykk borger mest for at pasienten har utbytte av LAR, men hvilken behandling de skal ha bør styres mer spesifikt. Tristhetstilstander skal oftest først og fremst behandles med psykososiale metoder og det er antakelig lett å utvikle en rutinemessig lite nyttig bruk av antidepressiver. Mer målrettet bruk av slike midler kan likevel være nyttig, kanskje først og fremst i forhold til angstsymptomer. Dette er viktig sett på bakgrunn av tendensen til ønske om benzodiazepin-forskrivning. Det er dokumentasjon for at heroinassistert behandling kan gi noe bedre effekt for noen pasientgrupper, men dette er i betydelig grad knyttet til at pasienten kommer flere ganger hver dag til heroininjeksjoner og oftest til at de også får metadon som tilleggsmedikasjon for stabilisering.

10. Smertebehandling

Behandling av smerter hos rusmiddelbrukere har vært og er delvis omstridt. Helsevesenet vil ikke sjelden – og ikke helt uten grunn – møte slike smertepasienter med mistanke om at personen forsøker å oppnå en uberettiget forskrivning. Mange pasienter har opplevd å bli avvist eller negativt behandlet. De senere år er dette moderert og delvis endret. Det er nå generelt godtatt at ruspasienter har krav på smertebehandling som andre og at stabilisering med et opioid kan være nødvendig for å gjennomføre viktige undersøkelser og behandling. Innen LAR er det utviklet retningslinjer for behandling av smertetilstander. Nasjonal retningslinje for LAR, Helsedirektoratet viser først og fremst til generelle retningslinjer for smertebehandling.

Smerteopplevelse

Forskning basert på vanlige smertepasienter har vist at smerteopplevelse påvirkes sterkt av tenkningen og de mentale bildene pasienten har (83). Pasienter som får, eller har katastrofetenkning, og svake mestringsstrategier får sterkere smerteopplevelse, økt hjelpeløshet og pessimisme og dette samvarierer med depresjon. Kognitiv terapi kan derfor være effektivt. Forfatterne har undersøkt om det samme er tilfelle med pasienter i MMT. Forfatterne fant 150 pasienter i en større tverrsnittstudie av LAR-pasienter som rapporterte CCP (kronisk smerteopplevelse). De som hadde smerter siste uke ble intervjuet med Coping Strategies Questionnaire (CSQ-R). Gruppen med CCP ble sammenliknet med SP (some pain last week). Det var klart mere katastrofetenkning og inadekvat mestring i CCP-gruppen. Hyperalgesi innen LAR kan delvis forklares ut fra kognisjon. Kognitiv smertebehandling er et viktig tiltak. Det kan imidlertid innvendes noe mot generalisering fra et smerteutvalg til allmenn LAR.

En annen artikkel tok opp problemstillingen med behandling av kroniske smerter (84). Det er generelt vurdert slik at smertepasienter i mindre grad enn ikke-smertepasienter utvikler misbruk. Behandlingen av smerter i LAR tilrås enten ved økt dose agonist eller annen og gjerne korttidsvirkende agonist. I denne studien undersøkes misbrukstendensen ved behandling med oxycodon hos smertepasienter med opioid avhengighet. 18 pasienter ble avvendt fra sitt opioidbruk og deretter substituert på fire forskjellige buprenorfin-naloxon-nivåer og behandlet med fem forskjellige oxycodon doseringer i blindstudie. Under forsøkene ble pasientene testet med kognitive funksjonstester, smerteopplevelse, VAS-skala for opioideffekt og objektive parametere slik som pupillestørrelse. Buprenorfin-naloxone viste smertedempende effekt slik at 2-8 mg ga god effekt mens økende doser etter dette ga liten tilleggsvirkning. Buprenorfin reduserte doseavhengig effekten av oxycodon vesentlig, både i form av "liking" og i form av objektive tegn. Ved 2 mg buprenorfin var det fortsatt vesentlig oxycodon-effekt, ved 16 mg liten eller ingen, dvs. oxycodon var blokkert, særlig for hedonistiske effekter. Funnene viser at buprenorfinpasienter må ha særlig høye doser om de skal behandles med oxycodon. Funnene viser også at buprenorfin kan være et gunstig medikament om en smertepasient trenger stabilisering på grunn av utviklet avhengighet. Artikkelen gir derfor støtte til bruk av buprenorfin og til økt dosering ved smerter.

En tredje artikkel tok opp den vanlige oppfatning at pasienter i metadonbehandling er hyperalgesiske, dvs. har lav smerteterskel. Dette er imidlertid lite undersøkt i forhold til ulike metadondoseringer og i forhold til ulik smertestatus. Kroniske smerter er vanlige hos LAR-pasienter, og spørsmålet er hvorledes dette skal håndteres. Peles har sammenliknet smerteterskel, opplevelse av smerte og reaksjon på smerte hos pasienter med og uten kroniske smerter og med lav (<80mg) og høy (>150mg) metadon daglig (85). 18 LAR pasienter ble utsatt for varme- kulde og berøringsstimuli og sammenliknet med en gruppe uten LAR. Dosenivået hadde liten eller ingen innvirkning på

smerteterskel eller reaksjon for pasienter uten kroniske smerter. Men dersom pasienten hadde kronisk smertetilstand var det annerledes. Pasienter med lavt doseringsnivå liknet i hovedsak på pasienter uten LAR. Pasienter med høyt doseringsnivå reagerte mindre på smerter og hadde høyere terskel dersom de fra før av hadde kroniske smerter. Vanlige LAR-pasienter har altså smertefunksjon som andre, men dersom de har kroniske smerter vil de være hyperalgesiske med lavt metadonnivå og hypoalgesiske med høyt. Konklusjonen av dette er at LAR-pasienter med kroniske smerter bør behandles med økt metadonnivå. Denne artikkelen går derfor mot vanlige oppfatninger.

En fjerde artikkel satte søkelys på PTSD. PTSD er assosiert med kronisk smerte. Det er også kjent at LAR-populasjoner har forhøyet forekomst av PTSD. Barry har undersøkt forekomst av PTSD i et LAR-utvalg som var delt i ikke-smerte, noe/litt smerter og kronisk/sterk smerte (86). Gruppene hadde samme forekomst av seksuelle traumer, men gruppen med kroniske sterke smerter hadde vesentlig høyere forekomst av voldstraumer, høyere antall traumer og flere symptomer på PTSD. Dette gjaldt særlig kvinnene. Konklusjonen er at LAR-pasienter med kroniske smerter bør undersøkes med henblikk på voldsanamnese og PTSD.

Buprenorfin er i seg selv et analgesisk opioid og gir god smertedekning. Det har imidlertid også antagonistiske egenskaper overfor andre opioider som har lavere reseptorbinding. Dette betyr på den ene siden at tilførsel av buprenorfin til en person som er avhengig av et annet opioid kan gi abstinensreaksjoner. På den andre siden reises spørsmålet om hvorledes gjennombruddssmerter skal behandles. Gevirtz har derfor spesifikt satt søkelys på smertebehandlingen hos buprenorfin-pasienter og hvorledes en skal håndtere deres smertereaksjoner perioperativt (87). Smerter kan behandles med doseøkning, evt. dosesplitting. For vanlig smertebehandling vil dagsdoseringer på opptil 2-4-8 mg være tilstrekkelig. For buprenorfin-pasienter kan vesentlig økning være nødvendig, i blant vesentlig ut over de vanlig anbefalte øvre grensene. Det er imidlertid også mulig å behandle med kortvirkende opioider som hydrokodone, oxycodon osv. Virkningen av disse vil imidlertid være vesentlig svekket slik at høye doseringer vil være nødvendig. Dette må utprøves under observasjon og sikkerhet. En strategi er å sette pasientene over til en fullagonist som metadon før planlagt operasjon, men grunnlaget for dette er egentlig ikke sterkt. Full avvenning er i alle fall ikke nødvendig og kan være kontraindisert.

Huxtable har en viktig oversiktsartikkel om behandling av smerte hos opioidavhengige i sin alminnelighet (88). De fleste land, særlig USA, Australia og New Zealand opplever en betydelig økning i bruk av sterke opioidholdige smertestillende midler. Dette gjelder spesielt hydrocodon, oxycodon og delvis fentanyl og det noe mindre avhengighetsskapende tramadol. Samtidig er det et økende antall i vedlikeholdsbehandling (LAR), fortrinnsvis med metadon eller buprenorfin. Mange land opplever en betydelig lekkasje og/eller videresalg både av analgetika og agonister brukt i LAR til illegalt bruk i tillegg til illegal innførsel og omsetning av heroin og andre opiater. Dette gir en betydelig mortalitet, ikke bare av heroin men også av opioider med legal opprinnelse. Hva er konsekvensene for behandling? Et høyt antall personer kommer til smertebehandling tilvendt opioider og færrest mulig skal utvikle avhengighet under opioidbehandling. To forhold er sentrale; det ene er utvikling av toleranse slik at smerteeffekten minsker og problemene med tilvenning og avhengighet øker. Den andre er utvikling av opioidbettinget økt smertefølsomhet (OIH=opioid induced hyperalgesia). Det nevrobiologiske grunnlaget for toleranseutvikling og for OIH beskrives i detalj i artikkelen som konkluderer med at dette er to forskjellige men overlappende tilstander.

Pasienter med kroniske smerter vil typisk sett utvikle toleranse og avhengighet slik at slike midler ikke bør brukes. Dette er i dag omstridt og mange mener at det er liten avhengighetsutvikling hos smertepasienter som trenger opioider innen god smertebehandling. I følge artikkelen er dette svakt undersøkt. Det er økende oppmerksomhet både på avhengighetsutvikling og på videresalg. En stor del av ikke-medisinsk bruk av opioider stammer fra legalt forskrevet og avhengighetsutvikling er ikke sjelden. Artikkelen argumenterer derfor for en restriktiv praksis og for at behandlingen bør bygge på utarbeidete retningslinjer.

Akutte smerter er et annet og stort problem. Hvordan skal smerte hos tilvendte best behandles, både de som er i LAR og de som er tilvendt utenfor? Nesten all litteratur stammer fra behandling tilknyttet kirurgi. Det er en sentral anbefaling at en så langt mulig skal utrede pasienten både i forhold til aktuelle psykiske og somatiske lidelser og i forhold til pågående bruk av ulike medikamenter. Blandingsbruk er vanlig og pasienten bør ikke få avvenningsreaksjoner under operasjonen slik at første bud er stabilisering. Preoperativt nivå av relevante medikamenter kontinueres under og etter operasjonen så sant det ikke foreligger uheldig sedasjon eller synergi. Oftest kontinueres de medikamentene pasienten selv bruker. Mange pasienter kan ha avvenningsangst og trygging av pasienten er sentralt.

For buprenorfin-brukere anbefales først dosesplitting på uendret nivå og bruk av ekstra doser som første smertelindrende tiltak. Dette kan kombineres med ulike NSAID og andre ikke avhengighetsskapende analgetika. Om smertene tilsier det kan det i tillegg brukes rasktvirkende opioider. Doseringen må individualiseres og bør oftest ligge høyere enn rutinemessig anbefalt. Det er ingen grunn til seponering av buprenorfin med mindre leverkomplikasjoner tilsier det. For metadonbrukere gjelder samme anbefaling; det er hensiktsmessig med dosesplitting og evt. tilleggsdoseringer som ovenfor. Intraoperativt er det viktig med ekstra overvåking, spesielt av respirasjon og om pasienten puster selv, justeres etter en frekvens på 8-10/min. Det kan være nødvendig å tilføre opioid om pasienten får fysiologiske abstinestegn. Postoperativt anbefales smertelindrende nivå med dosereduksjon ned mot preoperativt nivå så snart som mulig. Pasientstyrt dosering anbefales. Grunnlaget for tilleggsmedikasjon vurderes for de ulike tilstandene. Det primære tillegget er NSAID og paracetamol. NMDA-antagonister som ketamin vil redusere intraoperative smertereaksjoner og ha gunstig effekt på postoperativt forløp. Nalokson blir ikke anbefalt. Skifte mellom ulike opioider brukes ikke sjelden men har usikker evidens. Skjemaer for doseekivalens er generelt usikre. Perioperativ gabapentin kan ha en viss effekt uten at dette er studert hos opioid tilvendte. Generelt anbefales WHO's smertetrapp med tillegg av paracetamol, NSAID. Tilleggsopioider kan brukes med vurderes i forhold til tillegg av vedlikeholdsopioid. Det anbefales at alle helseinstitusjoner utvikler prosedyrer og rutiner for behandling og samarbeid – ikke minst utskrivning.

Vurderinger: Samlet kan en si at den refererte litteraturen i første rekke understøtter de vanlige retningslinjene for smertebehandling. Disse skiller på en adekvat måte mellom tiltak ved akutt og kroniske smerter og peker på og gir råd både i forhold til hyperalgesi og i forhold til toleranseutvikling. I tillegg understreker litteraturen behovet for å vurdere kognitive faktorer og kognitiv smerterådgivning. Dette antas ofte neglisjert. Påpekningen av at smertelidelsene kan ha relasjon til PTSD er også viktig. Det kan også vektlegges at for eksempel Hoxtable gir konkret og grundig rådgivning i forhold til pre-, peri- og postoperative tilstander. Det er viktig at buprenorfinbehandling kan kontinueres. Det er ikke nødvendig å sette pasienten over til en

fullagonist som metadon. Klinisk erfaring fra LAR har vist at dette i noen tilfeller har vært negativt i forhold til en vel fungerende buprenorfin-stabilisering.

11. Kriminalitet og LAR

I en studie fra SERAF er det gjort en gjennomgang av kriminalitet (målt ved domfellelser) blant personer tre år før de søkte LAR i Norge (116). 4/10 hadde ingen registrerte dommer i tre-årsperioden før LAR. Blant de personene (2309 personer) som hadde minst en domfellelse ble det funnet mer enn 24.000 dommer i løpet av tre-årsperioden før LAR, noe som tilsvarer i gjennomsnitt 10.6 dommer per person. De 10% mest kriminelt aktive stod for nær ¼ av de registrerte dommene. Kriminaliteten som førte til dom var dominert av vinningskriminalitet (56%) og mindre alvorlige narkotikalovbrudd (22%). Det anbefales et nærmere samarbeid mellom behandlingssektoren og justissektoren rundt personer med heroinavhengighet.

En studie fra Serbia viser at personer som injiserer rusmidler har større risiko for å begå kriminalitet, sammenlignet med personer som ikke injiserer (117). Studien viser også at det var høyere kriminell aktivitet i LAR-behandling i gruppen som hadde kriminell karriere før behandlingen startet, sammenlignet med de som ikke hadde noen rapportert kriminell atferd før LAR.

Et konferanseinnlegg på "Society of General Internal Medicine, Arizona USA, 2011", av Harris et al.(2011) viser at nivå av kriminell aktivitet målt i siktelsel før opptak i buprenorfinbehandling ikke påvirket retensjon i behandlingen. I en undergruppe av pasientene som startet i buprenorfinbehandling ble kriminell aktivitet signifikant lavere i behandling sammenlignet med før behandling, men dette hang sammen med oppnåelse av langvarig rusfrihet fra opioider.

Kleiman og Heussler (2011) gjør en politisk analyse av virkemidler som kan redusere rusrelatert kriminalitet (118). Det vises til at en liten gruppe høykriminelle rusmiddelavhengige står for en meget stor del av kriminaliteten og det anbefales spesifikke virkemidler mot denne gruppen i stedet for generelle virkemidler mot alle som er rusmiddelavhengige. I tillegg anbefales det tiltak mot voldelige narkotikalovbrytere spesifikt.

12. Mortalitet og LAR

Løslatelse fra fengsel

Det er i et litteratur-review funnet en forøket dødelighet (3-7 ganger) hos personer som løslates fra fengsel i de første par ukene etter løslatelse, sammenlignet med ukene som kommer lengre etter løslatelsen (119). Denne høye mortaliteten henger trolig sammen med nedsatt toleranse for opioider etter fengselsopphold, og er dominert av heroin-overdoser. Det er flere risikofaktorer for død de første ukene etter løslatelse; psykiatrisk sykdom, dårlige boforhold, manglende sosiale nettverk, samt alvorlighetsgraden av ruslidelsen. Det anbefales at fanger må få informasjon og opplæring om risikoen for overdose etter løslatelse mens de sitter fengslet. I tillegg må det legges til rette for at pasienter får begynne med eller fortsette med vedlikeholdsbehandling i fengselet, og overføres til LAR-behandling og oppfølging i sitt nærmiljø ved løslatelse.

Metadonrelatert dødelighet

Høy metadon dose, tilleggsmedikasjon, misbruk av sentraldempende rusmidler som benzodiazepiner eller alkohol, somatisk eller psykiatrisk komorbiditet, og for rask opptrapping av metadon ved oppstart av behandlingen gir økt risiko for metadonrelaterte dødsfall (120). Strategier for reduksjon av risiko kan være tett oppfølging av pasienter ved utlevering av metadon, stikkprøver mht rusmiddelmissbruk, forsiktighet ved forskrivning av andre psykoaktive legemidler, langsom opptrapping av metadon i oppstarten og gjennomføring av uanmeldte kontroller/stikkprøver av forbruk og oppbevaring av "ta-med-hjem" doser med metadon. I tillegg foreslås det at alle som jobber i en metadonklinikk fra skrankepersonale til sykepleiere og leger må trenes opp i å være oppmerksomme på tegn til påvirkning ved utlevering, slik at påvirkede personer enten ikke får utlevert eller får lavere dose metadon de dagene det evt. oppdages påvirkning forut for metadonutlevering.

I Vest-Virginia ble det påvist at 2/3 av alle metadonrelaterte dødsfall skjedde utenfor LAR. (121). Kun 5% av de omkomne var i aktiv vedlikeholdsbehandling på dødstidspunktet, mens 28% hadde fått metadon som smertelindring. Multiple stoffer ble funnet i 2/3 av de metadonrelaterte dødsfallene. I gjennomsnitt ble tre stoffer påvist; hyppigst kombinasjonen benzodiazepiner og metadon. Kombinasjonen metadon og antidepressive medikamenter ble funnet ofte, og dette kan indikere en risikabel kombinasjon mellom de to stoffgruppene. Det anbefales at forskrivende leger er påpasselige med å informere om risikoen for overdose av metadon.

Disse funnene bekreftes i en studie fra Vermont, i 1/3 av metadonrelaterte dødsfall ble metadon funnet som eneste stoff, i de øvrige sakene ble det funnet multiple stoffer. Kun 3% av de døde var i metadon vedlikeholdsbehandling (122). Metadonrelaterte dødsfall utgjorde 37% av overdosedødsfallene i 2006, en dobling av andelen metadon relaterte overdoser på 5 år. 2/3 av de døde hadde ikke legal tilgang på metadon gjennom forskrivning. De vanligste kombinasjonene av stoffer funnet hos de døde var; benzodiazepiner, andre opioider og antidepressiver i tillegg til metadon. Den lave andelen dødsfall blant pasienter i metadon vedlikeholdsbehandling forklares med streng regulering av denne typen behandling i Vermont, som har tre metadonklinikker, med restriksjoner på "ta-med-hjem" doseringer og tett oppfølging av pasienter. Utdanning av alle leger som forskriver metadon mht risikofaktorer og fare for lekkasje av metadon fra pasienter i vedlikeholdsbehandling anbefales. Pasienter som får metadon som smertelindring ansees som en viktig risikogruppe, som det ofte er lite fokus på.

LAR og død

Sokya M. et al., (2011) rapporterer fra en tysk kohortestudie med 2284 pasienter inkludert i opioid vedlikeholdsbehandling en dødelighet på ca 1% i året (123). De vanligste dødsårsakene, var somatisk sykdom (37%), overdose (28%) og suicid (16%). Det var flest dødsfall blant de som avsluttet behandling sammenlignet med de som fortsatte i behandling, og etter behandling dominerte overdosedødsfall. Det ble funnet kun to tilfeller (1,5%) som døde av substitusjonsmedikamentet, og da i kombinasjon med andre legemidler. Det var en tendens til at pasienter i buprenorfin-behandling hadde lavere dødelighet mens de var i behandling sammenlignet med metadonpasienter, men det ble ikke kontrollert for mulige ulikheter mellom disse pasientgruppene, på viktige variabler som komorbiditet, alvorlighet av ruslidelse etc.

Cousins G. et al. (2011), fant at i Skottland hvor de fleste pasienter forskrives metadon av allmennleger var det høyere dødelighet de første to ukene av metadonbehandling og de første fire ukene etter avsluttet metadonbehandling (124). Gjennomsnittlig antall dager i metadonbehandling i denne gruppen var 31 dager og pasientene hadde fire (median) behandlingsepisoder hver. "Langvarig" metadonbehandling over ti uker ble beskrevet som en beskyttende faktor. Psykiatrisk komorbiditet og samtidig forskrivning av benzodiazepiner ble funnet å være risikofaktorer for død. Oppstart og avslutning av metadonbehandling var spesielle risikoperioder. Det anbefales at klinikerne bør prioritere tiltak for å fremme høy retensjon i og lang varighet av metadonbehandling. Det advares mot for lave doser av metadon, som risikofaktor for tidlig frafall fra behandlingen. oppfølging av pasienter i oppstartfasen og en gradvis opptrapping av metadondosen anbefales. Det advares mot forskrivning av metadon til pasienter med komorbiditet og sidemisbruk i allmennpraksis, da dette krever mer ekspertise og tid enn hva som er vanlig å kunne yte i slik praksis.

Cornish R. et al. publiserte i 2010 artikkelen "Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database" (125). To kommentarartikler til denne 2010-artikkelen ble publisert fra forskere ved SERAF I 2011 (126, 127). Selv om det ble funnet om lag en halvering av risiko for død i LAR, sammenlignet med tiden utenfor slik behandling, ble det i Cornish-studien påvist to spesifikke høyrisikoperioder forbundet med opioid vedlikeholdsbehandling; de første to ukene av behandlingen og de første fire ukene etter avsluttet behandling. Det oppsummeres i kommentarene fra SERAF at behandlingsmodellen med allmennlegeforskrivning av metadon eller buprenorfin, slik det gjøres i UK, kan være preget av spesielle risikofaktorer som er spesifikke for den studerte gruppen pasienter og ikke nødvendigvis er gyldig for andre behandlingsmodeller. Pasientene i studien var typisk i mange, svært korte (under 70 dager) behandlingsperioder og det var lite opplysninger om andre behandlingstiltak enn ren medisindeling. Det konkluderes i kommentarene at øket innsats fra klinikerne i oppstartfasen og videre i behandlingen, med fokus på avholdenhet fra andre sentraltvirkende stoffer og en eksplisitt innsats mot psykososial rehabilitering er viktig for å holde pasienter i behandling over tid og dermed redusere risiko for død. Et behandlingssystem som preges av mange og korte behandlingsepisoder vurderes å være uheldig.

Dødelighet i LAR uavhengig av om man fortsetter eller faller ut av behandling

Darke S. et al. (2011) fant fra den australske ATOS-studien at blant personer som en gang hadde begynt i LAR var dødeligheten preget av overdosedødsfall i de første tre årene etter behandlingsstart (128). Gjennomsnittlig årlig dødelighet var på 0,65%, som er lavere enn hva som finnes i studier fra Europa. Studien differensiert ikke mellom personene som forble i behandling eller avsluttet. Den eneste prediktoren for død som ble påvist var tidligere overdose-historie **før** behandlingsoppstart. Det anbefales at alle som begynner i opioid vedlikeholdsbehandling screenes for tidligere overdoseerfaring, og at personer med slik erfaring, får ekstra oppfølging i behandlingen, mht risikoreduksjonstiltak.

Jimenez-Trevino L. et al. (2011) fant at blant 214 personer som begynte i opioid vedlikeholdsbehandling i Spania, var dødeligheten for gruppen samlet på 49.5% etter 25 års oppfølgingstid, dvs. en dødelighet på om lag 2% i året (129). Kun 4/10 av de levende personene var i opioid vedlikeholdsbehandling etter 25 år og det var ikke tatt hensyn til "behandlingsstatus" i analysen av dødelighet ved oppfølgingen.

Litteratur

1. Grönbladh L, Öhlund L. Self-reported differences in side-effects for 110 heroin addicts during opioid addiction and during methadone treatment. *Heroin Addict Relat Clin probl* 2011; 13: 5-12.
2. Eisch AJ, Barrot M, Schad CA, Self DW, Nestler EJ. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 7579-84.
3. Soyka M, Limmer C, Lehnert R, Koller G, Martin G, Kufner H, et al. A comparison of cognitive function in patients under maintenance treatment with heroin, methadone, or buprenorphine and healthy controls: an open pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2011; 37: 497-508.
4. Shmygalev S, Damm M, Weckbecker K, Berghaus G, Petzke F, Sabatowski R. The impact of long-term maintenance treatment with buprenorphine on complex psychomotor and cognitive function. *Drug Alcohol Depend* 2011; 117: 190-7.
5. King R, Best D. Cognitive functioning and cognitive style among drug users in maintenance substitution treatment. *Drugs Ed Prev Policy* 2011; 18: 132-9.
6. Bramness JG, Kornor H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend* 2007; 90: 203-9.
7. Sharkey KM, Kurth ME, Anderson BJ, Corso RP, Millman RP, Stein MD. Assessing sleep in opioid dependence: a comparison of subjective ratings, sleep diaries, and home polysomnography in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend* 2011; 113: 245-8.
8. Peles E, Schreiber S, Hamburger RB, Adelson M. No change of sleep after 6 and 12 months of methadone maintenance treatment. *Journal of addiction medicine* 2011; 5: 141-7.
9. Grey A, Rix-Trott K, Horne A, Gamble G, Bolland M, Reid IR. Decreased bone density in men on methadone maintenance therapy. *Addiction*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011; 106: 349-54.
10. Milos G, Gallo LM, Sobic B, Uebelhart D, Goerres G, Haeuselmann HJ, et al. Bone mineral density in young women on methadone substitution. *Calcified tissue international*. [Evaluation Studies]. 2011; 89: 228-33.
11. Dursteler-MacFarland KM, Kowalewski R, Bloch N, Wiesbeck GA, Kraenzlin ME, Stohler R. Patients on injectable diacetylmorphine maintenance have low bone mass. *Drug Alcohol Rev* 2011; 30: 577-82.
12. Mysels DJ, Vosburg SK, Benga I, Levin FR, Sullivan MA. Course of weight change during naltrexone versus methadone maintenance for opioid-dependent patients. *Journal of opioid management* 2011; 7: 47-53.
13. Ramdurg S, Ambekar A, Lal R. Sexual dysfunction among male patients receiving buprenorphine and naltrexone maintenance treatment. *Male and female sexual function and dysfunction: andrology* 2011: 628.
14. Uhoegbu C, Doran M, O'Connor J. Hypoprolactinaemic galactorrhoea in long-term methadone treatment. *Ir J Psych Med* 2011; 28: 100-2.
15. Butler B, Rubin G, Lawrance A, Batey R, Bell J. Estimating the risk of fatal arrhythmia in patients in methadone maintenance treatment for heroin addiction. *Drug Alcohol Rev* 2011; 30: 173-80.
16. Perrin-Terrin A, Pathak A, Lapeyre-Mestre M. QT interval prolongation: prevalence, risk factors and pharmacovigilance data among methadone-treated patients in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2011; 25: 503-10.
17. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction* 2009; 104: 993-9.
18. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (LAR): a national prospective cross-registry study. *Drug Alcohol Depend* 2008; 94: 151-7.
19. Thanavaro KL, Thanavaro JL. Methadone-induced torsades de pointes: a twist of fate. *Heart & lung : the journal of critical care* 2011; 40: 448-53.

20. Mayet S, Gossop M, Lintzeris N, Markides V, Strang J. Methadone maintenance, QTc and torsade de pointes: who needs an electrocardiogram and what is the prevalence of QTc prolongation? *Drug Alcohol Rev* 2011; 30: 388-96.
21. Haigney MC. First, do no harm: QT interval screening in methadone maintenance treatment. *J Addict Dis* 2011; 30: 309-12.
22. Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med*. [Consensus Development Conference]. 2009; 150: 387-95.
23. Bart G. CSAT's QT interval screening in methadone report: outrageous fortune or sea of troubles? *J Addict Dis* 2011; 30: 313-7.
24. Stimmel B. QT or not QT, that is the question: routine electrocardiograms for individuals in methadone maintenance treatment. *J Addict Dis* 2011; 30: 307-8.
25. Karch SB. Is it time to reformulate racemic methadone? *Journal of addiction medicine*. [Letter]. 2011; 5: 229-31.
26. Tanner G, Bordon N, Conroy S, Best D. Comparing methadone and Suboxone in applied treatment settings: the experience of maintenance patients in Lanarkshire. *J Subst Abuse* 2011; 16: 171-8.
27. Aalto M, Visapaa JP, Halme JT, Fabritius C, Salaspuro M. Effectiveness of buprenorphine maintenance treatment as compared to a syringe exchange program among buprenorphine misusing opioid-dependent patients. *Nord J Psychiatry*. 2011; 65: 238-43.
28. Laranca B, Degenhardt L, Lintzeris N, Bell J, Winstock A, Dietze P, et al. Post-marketing surveillance of buprenorphine-naloxone in Australia: diversion, injection and adherence with supervised dosing. *Drug Alcohol Depend*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011; 118: 265-73.
29. Wallace M. Transfer from high dose methadone to buprenorphine/naloxone. *Aust Nurs J* 2011; 19: 42-3.
30. Hess M, Boesch L, Leisinger R, Stohler R. Transdermal buprenorphine to switch patients from higher dose methadone to buprenorphine without severe withdrawal symptoms. *Am J Addict*. 2011; 20: 480-1.
31. Gunderson EW, Levin FR, Rombone MM, Vosburg SK, Kleber HD. Improving temporal efficiency of outpatient buprenorphine induction. *Am J Addict*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2011; 20: 397-404.
32. Moody DE, Fang WB, Morrison J, McCance-Katz E. Gender differences in pharmacokinetics of maintenance dosed buprenorphine. *Drug Alcohol Depend*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2011; 118: 479-83.
33. Bunten H, Liang WJ, Pounder DJ, Seneviratne C, Osselton D. Interindividual variability in the prevalence of OPRM1 and CYP2B6 gene variations may identify drug-susceptible populations. *J Anal Toxicol* 2011; 35: 431-7.
34. Bunten H, Liang WJ, Pounder D, Seneviratne C, Osselton MD. CYP2B6 and OPRM1 gene variations predict methadone-related deaths. *Addict Biol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011; 16: 142-4.
35. Wang SC, Ho IK, Tsou HH, Tian JN, Hsiao CF, Chen CH, et al. CYP2B6 polymorphisms influence the plasma concentration and clearance of the methadone S-enantiomer. *J Clin Psychopharmacol*. 2011; 31: 463-9.
36. Fonseca F, de la Torre R, Diaz L, Pastor A, Cuyas E, Pizarro N, et al. Contribution of cytochrome P450 and ABCB1 genetic variability on methadone pharmacokinetics, dose requirements, and response. *PloS one*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011; 6: e19527.
37. Hung CC, Chiou MH, Huang BH, Hsieh YW, Hsieh TJ, Huang CL, et al. Impact of genetic polymorphisms in ABCB1, CYP2B6, OPRM1, ANKK1 and DRD2 genes on methadone therapy in Han Chinese patients. *Pharmacogenomics*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011; 12: 1525-33.

38. Chen CH, Wang SC, Tsou HH, Ho IK, Tian JN, Yu CJ, et al. Genetic polymorphisms in CYP3A4 are associated with withdrawal symptoms and adverse reactions in methadone maintenance patients. *Pharmacogenomics*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011; 12: 1397-406.
39. Wahawisan J, Kolluru S, Nguyen T, Molina C, Speake J. Methadone toxicity due to smoking cessation--a case report on the drug-drug interaction involving cytochrome P450 isoenzyme 1A2. *Ann Pharmacother*. [Case Reports]. 2011; 45: e34.
40. Beck O, Sandqvist S, Franck J. Demonstration that methadone is being present in the exhaled breath aerosol fraction. *J Pharm Biomed Anal* 2011; 56: 1024-8.
41. Beck O, Sandqvist S, Bottcher M, Eriksen P, Franck J, Palmkog G. Study on the sampling of methadone from exhaled breath. *J Anal Toxicol* 2011; 35: 257-63.
42. Beck O, Sandqvist S, Eriksen P, Franck J, Palmkog G. Determination of methadone in exhaled breath condensate by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2011; 35: 129-33.
43. Reid MJ, Langford KH, Morland J, Thomas KV. Quantitative assessment of time dependent drug-use trends by the analysis of drugs and related metabolites in raw sewage. *Drug Alcohol Depend* 2011; 119: 179-86.
44. Specka M, Bonnet U, Heilmann M, Schifano F, Scherbaum N. Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients. *Hum Psychopharmacol* 2011.
45. Chen KW, Berger CC, Forde DP, D'Adamo C, Weintraub E, Gandhi D. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 90.
46. Hearon BA, Calkins AW, Halperin DM, McHugh RK, Murray HW, Otto MW. Anxiety sensitivity and illicit sedative use among opiate-dependent women and men. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2011; 37: 43-7.
47. Chen IC, Chie WC, Hwu HG, Chou SY, Yeh YC, Yu CY, et al. Alcohol use problem among patients in methadone maintenance treatment in Taiwan. *J Subst Abuse Treat* 2011; 40: 142-9.
48. Softic J, Awad H. Patients who use alcohol during MMT receive lower doses of methadone, show fewer positive urine analysis for opioids, and suffer from PTSD more frequently. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2011; 13: 21-6.
49. Ohlin L, Hesse M, Fridell M, Tatting P. Poly-substance use and antisocial personality traits at admission predict cumulative retention in a buprenorphine programme with mandatory work and high compliance profile. *BMC Psychiatry*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011; 11: 81.
50. Unger A, Jagsch R, Jones H, Arria A, Leitich H, Rohrmeister K, et al. Randomized controlled trials in pregnancy: scientific and ethical aspects. Exposure to different opioid medications during pregnancy in an intra-individual comparison. *Addiction* 2011; 106: 1355-62.
51. Lacroix I, Berrebi A, Garipuy D, Schmitt L, Hammou Y, Chaumerliac C, et al. Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid-dependent women: a prospective multicenter study. *European journal of clinical pharmacology* 2011; 67: 1053-9.
52. Jansson LM, Dipietro JA, Velez M, Elko A, Williams E, Milio L, et al. Fetal neurobehavioral effects of exposure to methadone or buprenorphine. *Neurotoxicology and teratology* 2011; 33: 240-3.
53. O'Connor A, Alto W, Musgrave K, Gibbons D, Llanto L, Holden S, et al. Observational study of buprenorphine treatment of opioid-dependent pregnant women in a family medicine residency: reports on maternal and infant outcomes. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* 2011; 24: 194-201.
54. Kraft WK, Dysart K, Greenspan JS, Gibson E, Kaltenbach K, Ehrlich ME. Revised dose schema of sublingual buprenorphine in the treatment of the neonatal opioid abstinence syndrome. *Addiction* 2011; 106: 574-80.
55. Blandthorn J, Forster DA, Love V. Neonatal and maternal outcomes following maternal use of buprenorphine or methadone during pregnancy: findings of a retrospective audit. *Women and birth : journal of the Australian College of Midwives* 2011; 24: 32-9.

56. Pizarro D, Habli M, Grier M, Bombrys A, Sibai B, Livingston J. Higher maternal doses of methadone does not increase neonatal abstinence syndrome. *Journal of substance abuse treatment* 2011; 40: 295-8.
57. Unger A, Jagsch R, Bawert A, Winklbaaur B, Rohrmeister K, Martin PR, et al. Are male neonates more vulnerable to neonatal abstinence syndrome than female neonates? *Gender medicine* 2011; 8: 355-64.
58. Wachman EM, Newby PK, Vreeland J, Byun J, Bonganzi A, Bauchner H, et al. The relationship between maternal opioid agonists and psychiatric medications on length of hospitalization for neonatal abstinence syndrome. *Journal of addiction medicine* 2011; 5: 293-9.
59. Malek A, Mattison DR. Drugs and medicines in pregnancy: the placental disposition of opioids. *Current pharmaceutical biotechnology* 2011; 12: 797-803.
60. de Castro A, Jones HE, Johnson RE, Gray TR, Shakleya DM, Huestis MA. Maternal methadone dose, placental methadone concentrations, and neonatal outcomes. *Clinical chemistry* 2011; 57: 449-58.
61. Cleary BJ, Donnelly JM, Strawbridge JD, Gallagher PJ, Fahey T, White MJ, et al. Methadone and perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology* 2011; 204: 139 e1-9.
62. Jones HE, Jansson LM, Kaltenbach K. Methadone and perinatal outcomes: another perspective. *American journal of obstetrics and gynecology* 2011; 205: e11; author's reply e-2.
63. Albright B, de la Torre L, Skipper B, Price S, Abbott P, Rayburn W. Changes in methadone maintenance therapy during and after pregnancy. *Journal of substance abuse treatment* 2011; 41: 347-53.
64. Parikh R, Hussain T, Holder G, Bhojar A, Ewer AK. Maternal methadone therapy increases QTc interval in newborn infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2011; 96: F141-3.
65. McQueen KA, Murphy-Oikonen J, Gerlach K, Montelpare W. The impact of infant feeding method on neonatal abstinence scores of methadone-exposed infants. *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses* 2011; 11: 282-90.
66. Chisolm MS, Acquavita SP, Kaltenbach K, Winklbaaur B, Heil SH, Martin PR, et al. Cigarette Smoking and Neonatal Outcomes in Depressed and Non-Depressed Opioid-Dependent Agonist-Maintained Pregnant Patients. *Addictive disorders & their treatment* 2011; 10: 180-7.
67. Jones HE, Tuten M, O'Grady KE. Treating the partners of opioid-dependent pregnant patients: feasibility and efficacy. *The American journal of drug and alcohol abuse* 2011; 37: 170-8.
68. Skinner ML, Haggerty KP, Fleming CB, Catalano RF, Gainey RR. Opiate-addicted parents in methadone treatment: long-term recovery, health, and family relationships. *Journal of addictive diseases* 2011; 30: 17-26.
69. Sarfi M, Smith L, Waal H, Sundet JM. Risks and realities: dyadic interaction between 6-month-old infants and their mothers in opioid maintenance treatment. *Infant behavior & development* 2011; 34: 578-89.
70. Peles E, Schreiber S, Rados V, Adelson M. Low risk for hepatitis C seroconversion in methadone maintenance treatment. *Journal of addiction medicine* 2011; 5: 214-20.
71. Witteck A, Schmid P, Hensel-Koch K, Thurnheer MC, Bruggmann P, Vernazza P. Management of hepatitis C virus (HCV) infection in drug substitution programs. *Swiss medical weekly* 2011; 141: w13193.
72. Batki SL, Canfield KM, Ploutz-Snyder R. Psychiatric and substance use disorders among methadone maintenance patients with chronic hepatitis C infection: effects on eligibility for hepatitis C treatment. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions* 2011; 20: 312-8.
73. Litwin AH, Berg KM, Li X, Hidalgo J, Arnsten JH. Rationale and design of a randomized controlled trial of directly observed hepatitis C treatment delivered in methadone clinics. *BMC infectious diseases* 2011; 11: 315.

74. Fulton HG, Barrett SP, Macisaac C, Stewart SH. The relationship between self-reported substance use and psychiatric symptoms in low-threshold methadone maintenance treatment clients. *Harm reduction journal* 2011; 8: 18.
75. Villagonzalo KA, Dodd S, Ng F, Mihaly S, Langbein A, Berk M. The relationship between substance use and posttraumatic stress disorder in a methadone maintenance treatment program. *Comprehensive psychiatry* 2011; 52: 562-6.
76. Carpentier PJ, van Gogh MT, Knapen LJ, Buitelaar JK, De Jong CA. Influence of attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder on opioid dependence severity and psychiatric comorbidity in chronic methadone-maintained patients. *European addiction research* 2011; 17: 10-20.
77. Grinshpoon A, Barchana M, Lipshitz I, Rosca P, Weizman A, Ponizovsky AM. Methadone maintenance and cancer risk: an Israeli case registry study. *Drug and alcohol dependence* 2011; 119: 88-92.
78. Pani PP, Maremmani I, Pacini M, Lamanna F, Maremmani AG, Dell'osso L. Effect of psychiatric severity on the outcome of methadone maintenance treatment. *European addiction research* 2011; 17: 80-9.
79. Pedrelli P, Iovieno N, Vitali M, Tedeschini E, Bentley KH, Papakostas GI. Treatment of major depressive disorder and dysthymic disorder with antidepressants in patients with comorbid opiate use disorders enrolled in methadone maintenance therapy: a meta-analysis. *Journal of clinical psychopharmacology* 2011; 31: 582-6.
80. Hartz I, Bramness JG, Skurtvedt S. Prescription of antidepressants to patients on opioid maintenance therapy - a pharmacoepidemiological study. *Norsk Epidemiologi* 2011: 77-84.
81. Fishman MJ, Wu LT, Woody GE. Buprenorphine for prescription opioid addiction in a patient with depression and alcohol dependence. *The American journal of psychiatry* 2011; 168: 675-9.
82. Reimer J, Verthein U, Karow A, Schafer I, Naber D, Haasen C. Physical and mental health in severe opioid-dependent patients within a randomized controlled maintenance treatment trial. *Addiction* 2011; 106: 1647-55.
83. Garnet B, Beitel M, Cutter CJ, Savant J, Peters S, Schottenfeld RS, et al. Pain catastrophizing and pain coping among methadone-maintained patients. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2011; 12: 79-86.
84. Jones JD, Sullivan MA, Manubay J, Vosburg SK, Comer SD. The subjective, reinforcing, and analgesic effects of oxycodone in patients with chronic, non-malignant pain who are maintained on sublingual buprenorphine/naloxone. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 411-22.
85. Peles E, Schreiber S, Hetzroni T, Adelson M, Defrin R. The differential effect of methadone dose and of chronic pain on pain perception of former heroin addicts receiving methadone maintenance treatment. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2011; 12: 41-50.
86. Barry DT, Beitel M, Cutter CJ, Garnet B, Joshi D, Rosenblum A, et al. Exploring relations among traumatic, posttraumatic, and physical pain experiences in methadone-maintained patients. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2011; 12: 22-8.
87. Gevirtz C, Frost EA, Bryson EO. Perioperative implications of buprenorphine maintenance treatment for opioid addiction. *International anesthesiology clinics* 2011; 49: 147-55.
88. Huxtable CA, Roberts LJ, Somogyi AA, MacIntyre PE. Acute pain management in opioid-tolerant patients: a growing challenge. *Anaesthesia and intensive care* 2011; 39: 804-23.
89. Grella CE, Lovinger K. 30-year trajectories of heroin and other drug use among men and women sampled from methadone treatment in California. *Drug and alcohol dependence* 2011; 118: 251-8.
90. Jimenez-Trevino L, Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Diaz-Mesa EM, Sanchez-Lasheras F, Buron P, et al. A 25-year follow-up of patients admitted to methadone treatment for the first time: mortality and gender differences. *Addict Behav* 2011; 36: 1184-90.

91. De Maeyer J, Vanderplasschen W, Lammertyn J, van Nieuwenhuizen C, Sabbe B, Broekaert E. Current quality of life and its determinants among opiate-dependent individuals five years after starting methadone treatment. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2011; 20: 139-50.
92. Nosyk B, Guh DP, Sun H, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, et al. Health related quality of life trajectories of patients in opioid substitution treatment. *Drug and alcohol dependence* 2011; 118: 259-64.
93. Dursteler-MacFarland KM, Vogel M, Wiesbeck GA, Petitjean SA. There is no age limit for methadone: a retrospective cohort study. *Substance abuse treatment, prevention, and policy* 2011; 6: 9.
94. Winstock AR, Lintzeris N, Lea T. "Should I stay or should I go?" Coming off methadone and buprenorphine treatment. *The International journal on drug policy* 2011; 22: 77-81.
95. Hiltunen AJ, Eklund C, Borg S. The first 38 methadone maintenance treatment patients in Stockholm: 15-year follow-up with a main focus on detoxification from methadone. *Nordic journal of psychiatry* 2011; 65: 106-11.
96. Schwartz RP, Kelly SM, O'Grady KE, Mitchell SG, Brown BS. Antecedents and correlates of methadone treatment entry: a comparison of out-of-treatment and in-treatment cohorts. *Drug and alcohol dependence* 2011; 115: 23-9.
97. Deering KN, Kerr T, Tyndall MW, Montaner JS, Gibson K, Irons L, et al. A peer-led mobile outreach program and increased utilization of detoxification and residential drug treatment among female sex workers who use drugs in a Canadian setting. *Drug and alcohol dependence* 2011; 113: 46-54.
98. Deering DE, Sheridan J, Sellman JD, Adamson SJ, Pooley S, Robertson R, et al. Consumer and treatment provider perspectives on reducing barriers to opioid substitution treatment and improving treatment attractiveness. *Addict Behav* 2011; 36: 636-42.
99. Kelly SM, O'Grady KE, Mitchell SG, Brown BS, Schwartz RP. Predictors of methadone treatment retention from a multi-site study: a survival analysis. *Drug and alcohol dependence* 2011; 117: 170-5.
100. Coviello DM, Zanis DA, Wesnoski SA, Lynch KG, Drapkin M. Characteristics and 9-month outcomes of discharged methadone maintenance clients. *Journal of substance abuse treatment* 2011; 40: 165-74.
101. Katz EC, Brown BS, Schwartz RP, O'Grady KE, King SD, Gandhi D. Transitioning opioid-dependent patients from detoxification to long-term treatment: efficacy of intensive role induction. *Drug and alcohol dependence* 2011; 117: 24-30.
102. Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, Byrne M, Connery HS, Dickinson W, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: a 2-phase randomized controlled trial. *Archives of general psychiatry* 2011; 68: 1238-46.
103. Rosen D, Morse JQ, Reynolds CF, 3rd. Adapting problem-solving therapy for depressed older adults in methadone maintenance treatment. *Journal of substance abuse treatment* 2011; 40: 132-41.
104. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2011: CD004147.
105. Barry DT, Beitel M, Breuer T, Cutter CJ, Savant J, Peters S, et al. Group-based strategies for stress reduction in methadone maintenance treatment: what do patients want? *Journal of addiction medicine* 2011; 5: 181-7.
106. Barry DT, Beitel M, Cutter CJ, Joshi D, Falcioni J, Schottenfeld RS. Conventional and nonconventional pain treatment utilization among opioid dependent individuals with pain seeking methadone maintenance treatment: a needs assessment study. *Journal of addiction medicine* 2010; 4: 81-7.

107. Hser YI, Li J, Jiang H, Zhang R, Du J, Zhang C, et al. Effects of a randomized contingency management intervention on opiate abstinence and retention in methadone maintenance treatment in China. *Addiction* 2011; 106: 1801-9.
108. Peles E, Schreiber S, Sason A, Adelson M. Earning "take-home" privileges and long-term outcome in a methadone maintenance treatment program. *Journal of addiction medicine* 2011; 5: 92-8.
109. Lin C, Wu Z, Detels R. Family support, quality of life and concurrent substance use among methadone maintenance therapy clients in China. *Public health* 2011; 125: 269-74.
110. Li L, Ding Y, Lai W, Lin C, Luo W. Motivational profiles of clients seeking methadone maintenance therapy in China. *Drug and alcohol dependence* 2011; 118: 335-40.
111. Larance B, Degenhardt L, O'Brien S, Lintzeris N, Winstock A, Mattick RP, et al. Prescribers' perceptions of the diversion and injection of medication by opioid substitution treatment patients. *Drug and alcohol review* 2011; 30: 613-20.
112. Rieckmann TR, Kavas AE, McFarland BH, Abraham AJ. A multi-level analysis of counselor attitudes toward the use of buprenorphine in substance abuse treatment. *Journal of substance abuse treatment* 2011; 41: 374-85.
113. Trujols J, Sinol N, Iraurgi I, Batlle F, Guardia J, Perez de Los Cobos J. Patient and clinician's ratings of improvement in methadone-maintained patients: Differing perspectives? *Harm reduction journal* 2011; 8: 23.
114. Jegu J, Gallini A, Soler P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology* 2011; 71: 832-43.
115. Ronel N, Gueta K, Abramssohn Y, Caspi N, Adelson M. Can a 12-step program work in methadone maintenance treatment? *International journal of offender therapy and comparative criminology* 2011; 55: 1135-53.
116. Bukten A, Skurtveit S, Stangeland P, Gossop M, Willersrud AB, Waal H, et al. Criminal convictions among dependent heroin users during a 3-year period prior to opioid maintenance treatment: a longitudinal national cohort study. *Journal of substance abuse treatment*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011; 41: 407-14.
117. Vasic G, Mihajlovic G, Jovanovic-Mihajlovic N, Rafajlovic M, Barisic J, Djukic-Dejanovic S, et al. Differentiation between opiate addicts in relation to judicial problems. *Srp Arh Celok Lek*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011; 139 Suppl 1: 52-6.
118. Kleiman MAR, Heussler L. Crime-minimizing drug policy. *J Crim Just* 2011; 39: 286-8.
119. Leach D, Oliver P. Drug-related death following release from prison: a brief review of the literature with recommendations for practice. *Current drug abuse reviews*. [Review]. 2011; 4: 292-7.
120. Fine EW. CS. Risk reduction strategies for methadone-related mortality and morbidity in methadone maintenance treatment programs and pain management programs. *American journal of forensic psychiatry* 2011; 32: 21-30.
121. Weimer MB, Korthuis PT, Behonick GS, Wunsch MJ. The source of methadone in overdose deaths in Western Virginia in 2004. *Journal of addiction medicine*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2011; 5: 188-202.
122. Madden ME, Shapiro SL. The methadone epidemic: methadone-related deaths on the rise in Vermont. *The American journal of forensic medicine and pathology* 2011; 32: 131-5.
123. Soyka M, Trader A, Klotsche J, Backmund M, Buhringer G, Rehm J, et al. Six-year mortality rates of patients in methadone and buprenorphine maintenance therapy: results from a nationally representative cohort study. *Journal of clinical psychopharmacology*. [Letter]. 2011; 31: 678-80.
124. Cousins G, Teljeur C, Motterlini N, McCowan C, Dimitrov BD, Fahey T. Risk of drug-related mortality during periods of transition in methadone maintenance treatment: a cohort study. *Journal of substance abuse treatment*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011; 41: 252-60.
125. Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database. *BMJ* 2010; 341: c5475.

126. Clausen T. Mortality is reduced while on opiate maintenance treatment, but there is a temporary increase in mortality immediately after starting and stopping treatment, a finding that may vary by setting. *Evidence-based medicine*. [Comment]. 2011; 16: 94-5.
127. Kunoe N. Patients receiving opiate substitution have elevated mortality risks at the start and end of treatment. *Evidence-based mental health*. [Comment]. 2011; 14: 39.
128. Darke S, Mills KL, Ross J, Teesson M. Rates and correlates of mortality amongst heroin users: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS), 2001-2009. *Drug and alcohol dependence*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011; 115: 190-5.
129. Jimenez-Trevino L, Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Diaz-Mesa EM, Sanchez-Lasheras F, Buron P, et al. A 25-year follow-up of patients admitted to methadone treatment for the first time: mortality and gender differences. *Addictive Behaviors*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011; 36: 1184-90.