

SERAF RAPPORT 2/2020

Kan substitusjonsbehandling være et alternativ ved avhengighet av amfetamin/metamfetamin, kokain, cannabis og benzodiazepiner?

Hva er forskningsstatus?

Helge Waal og Thomas Clausen

Senter for rus- og avhengighetsforskning - SERAF

Innhold

Bakgrunn	1
Situasjonsvurdering	1
Substitusjonsbehandling – hva er det og hvorfor virker det?	2
Tilnærming i kunnskapsoppsummeringen.....	3
Sentralstimulerende midler – amfetamin/metamfetamin	4
Nevrobiologisk profil.....	4
Medikamentell behandling av avhengighet; sentralstimulerende midler	4
Sentrale oppslagsverk	5
Systematiske oversikter og databaser	5
Kokain.....	8
Nevrobiologisk profil.....	8
Sentrale oppslagsverk	8
Systematiske oversikter og databaser	8
Cannabis – THC	11
Nevrobiologisk profil.....	11
Medikamentell behandling av avhengighet: Cannabis.....	11
Sentrale oppslagsverk:	11
Systematiske oversikter og databaser	11
Benzodiazepiner.....	13
Nevrobiologisk profil.....	13
Medikamentell behandling av avhengighet; benzodiazepiner	13
Sentrale oppslagsverk	13
Systematiske oversikter og databaser	14
Kunnskapsoppsummering.....	15
Stimulerende midler - Amfetamin/metamfetamin	15
Kokain.....	16
Cannabis – THC	16
Benzodiazepiner.....	17
Stabilisering med legemiddel knyttet til rusmiddelavhengighet og behov for isolasjon eller karantene knyttet til Covid-19 pandemien:	17
Konklusjoner	19
Søkemetoder.....	19
Litteraturliste:	20

Bakgrunn

Covid-19 pandemien har medført bekymring for helsesituasjonen til personer med ulike former for rusmiddelavhengighet. Særlig gjelder dette mulig økt risiko for smittespredning i rusmiljøene og mulige konsekvenser av vanskelig tilgang på rusmiddel for personer med avhengighet. Opioidavhengige kan med dokumentert effekt behandles med substitusjonsbehandling. Spørsmålet er om man kan benytte samme type tilnærming ved andre rusmidler. Helsedirektoratet ønsker en oppsummering av gjeldende kunnskap og vurdering av nytteverdi og sikkerhet.

Situasjonsvurdering

Bergen og Oslo kommune etablerte våren 2020 tilpassede tilbud for Covid-19 smittede med rusutfordringer og har dessuten startet omfattende testing. Så langt er det praktisk talt ikke rapportert om smitte og heller ikke om økte helseproblemer av annen type, blant personer med ruslidelse. En SERAF-undersøkelse (1) bekrefter dette. Drøfting i LAR-ledermøte 30.09.20 vist samme bilde, opplevelse av lav problebyrde knyttet spesifikt til Covid-19 (2). Det er fra brukermiljøer rapportert om noe redusert tilgang på cannabis og beroligende midler men ikke om betydelig endring i tilgang på andre rusmidler. Enkelte kommunale tiltak har redusert åpningstid for en del hjelpetiltak mens LAR i hovedsak har etablert økt tilgang til opioid vedlikeholdsbehandling. Den aktuelle situasjonen synes derfor under rimelig kontroll. Det er likevel naturlig å bedre kunnskapen om behandlingmulighetene for de ulike rusmidlene.

Substitusjonsbehandling – hva er det og hvorfor virker det?

Bruk av opioider over en viss tidsperiode medfører nevroadaptasjon i nervecellene som blir gradvis mindre påvirkbare slik at brukerne må øke doseringen for å oppnå den ønskete effekten. Denne endringen kalles toleranseutvikling. Dette gjelder særlig rusvirkningen i seg selv. Samtidig gir vedvarende bruk av opioider dempende effekter på gastrointestinale funksjoner, svetterregulering, hjerteaksjon og en rekke andre funksjoner relatert til stress. Ved opphør eller reduksjon av opioid bruken vil euforien (som man opplevde ved bruk av opioider) endres til dysfori og anhedoni og bortfall av dempningen gir motsatt virkninger i nervesystemet i form av abstinensreaksjoner som kan være svært plagsomme. Disse forholdene utvikles og oppleves sterkest ved korttidsvirkende opioide midler som trenger raskt inn i nervesystemet og derfor har mer intensiv effekt, slik som for heroin. For slike korttidsvirkende opioide rusmidler vil også virkningene opphøre raskt slik at abstinensplagene blir mer fremtredende og intense. Korttidsvirkende medikamenter/rusmiddel må derfor tas flere ganger om dagen for å opprettholde velvære og forhindre abstinens. Avhengighetspreget bruk kjennetegnes derfor av daglig eller nesten daglig bruk for å forhindre eller redusere ubehag/abstinens. En vanlig brukerbeskrivelse er at brukeren vil «holde seg frisk» mer enn å søke eufori. Ved bruk av opioider som smertemidler er det den direkte virkningen (reduksjon av smerte) som ønskes. Denne effekten minker også ved bruk og opioider over tid, og skal derfor som hovedregel ikke brukes ved langvarige smerter fordi effekten stadig minker og risikoen for avhengighet og misbruk øker.

Vedlikeholdsbehandling baseres oftest på et prinsipp om å erstatte korttidsvirkende rusmiddel med langsomt virkende midler med langvarig effekt. Dette gjør at en kan bruke midlene sjeldnere, oftest en gang i døgnet uten utvikling av dysfori og abstinensreaksjoner. Dette helbreder ikke de neurobiologiske mekanismene bak avhengighet men nøytraliserer dem slik at personen bedre kan styre sitt liv og ta vare på sin helse. Målsettingen er altså ikke å sikre personen ruseffekten men å begrense de negative virkningene og redusere abstinenser. Noen har likevel en sterk lengsel etter den basale ruseffekten og finner seg vanskelig til rette i substitusjon med langsomt virkende midler. Dette gjør at de fortsetter å søke til korttidsvirkende preparater, men da må imidlertid personen innta midlene flere ganger om dagen, og risikerer abstinens dersom det går for lang tid til neste dose. For personer med opioid avhengighet med f.eks. heroinbruk er derfor behandlingsprinsippet å tilby behandling med de langtidsvirkende legemidlene metadon eller buprenorfin i behandlingsprogram slik som LAR. Det er også mulig å behandle med korttidsvirkende opioider, slik som medisinsk heroin. Heroinassistert behandling (HAB) tilbys derfor i egne sentre som har lang åpningstid hvor personene får tilgang til midlet 2 – 3 ganger daglig for å opprettholde stabilitet.

Dersom modellen fra opioid substitusjonsbehandling skal være overførbar til andre rusmiddel, må altså det aktuelle midlet som tilbys i behandlingen ha en virkning av tilstrekkelig lang varighet slik at inntak en gang i døgnet er realistisk uten abstinensreaksjoner. Om midlene som skal tilbys i behandling har kortvarig virkning, er alternativet sentre som tilrettelegger for tilgang til behandlingen flere ganger daglig. Dette forutsetter også at det finnes godkjente legemiddel for slik bruk i en medisinske behandling.

Et annet aktuelt eksempel er nikotinavhengighet. Tobakksbruk og avhengighet henger sammen med innholdet av nikotin som er et avhengighetsskapende stoff med rask tilvenning, svekket brukskontroll, tenningsfenomener «craving» og betydelige vansker med å avslutte bruken. Nikotinavhengighet er derfor

som avhengighetsfenomen ikke ulikt det som gjelder for f.eks. heroin, selv om konsekvensene ved langvarig bruk er ulike. Tobakk er ofte klassifisert som nytelsesmiddel mer enn som rusmiddel fordi det i liten grad påvirker kognisjon eller atferd. Det har likevel en stimulerende virkning knyttet til «nikotinreseptorer» som har en sammensatt virkning både pre- og postsynaptisk, i sentralnervesystemet, i særlig grad med acetylcholin som signalstoff. Det kan imidlertid også påvirke dopaminstyrt impulsovergang slik som i områder for belønning og velvære. Hovedvirkningen er stimulering men via andre mekanismer enn de sentralstimulerende midlene. Tobakksproduktene er sterkt helsefarlig og bruk av tobakksprodukter gir ofte sjenanse for andre på grunn av røyking. Mange har vanskelig for å slutte, og ulike nikotin-erstatningsprodukter som bl.a. tyggegummi, plaster og snus kan brukes for å mestre «craving» og hjelp til å redusere f.eks. sigarett-bruk. I litteraturen omtales dette ikke sjelden som substitusjonsbehandling. Dette er egentlig å tøyse begrepet fordi man ikke substituerer det avhengighetsskapende stoffet, men bruker nikotin i andre og mindre helsefarlige produkter. Nikotin-produktene er vist nyttige i tobakksavvenning, over en kortere periode, mens langtids substitusjon har usikker effekt og nytte utover å tilby en mindre besværlig og helseskadelig bruksform.

Dersom denne modellen skal ha overføringsverdi, må en kunne vise at de aktuelle stoffene kan tilbys i mindre helsefarlige sammensetninger som gir grunnlag for bedre tilpasning av bruken til dagliglivet og igjen at det finnes slike medisinsk godkjente preparater. Problemstillingene er analysert av Darke og Farrell i en artikkel i *Addiction* fra 2016 (3).

Tilnærming i kunnskapsoppsummeringen

Det er gjennomført en kunnskapsoppsummering for hvert av de aktuelle stoffene. Oppsummeringen har tre trinn: Først vurderes om den nevrobiologiske profilen sannsynliggjør at en substitusjonsmodell er fruktbar. Deretter innhentes status fra de sentrale oppslagsverkene; BMJ Best Practise, NICE og UptToDate. Det gjøres så spesifikke søk for hvert av rusmidlene i aktuelle kunnskapsbaser som Cochrane Library komplettert med søk i Medline/Pubmed for ny forskning med fokus på 2018 – 2020. Den samlede informasjonen oppsummeres og samles til en vurdering for hvert stoff.

Ivar Skeie har lest gjennom og kommentert manus.

Sentralstimulerende midler – amfetamin/metamfetamin

Nevrobiologisk profil

Midlene stimulerer baner og sentre med aktiverende virkninger og fører til en slags oppstemthet med økt energi, svekket atferdskontroll og hevet stemningsleie. De nevronene som er involvert har i særlig grad noradrenalin som signalstoff, men dopamin og serotonin kan også være involvert. Vanlig impulsoverføring skjer ved at noradrenalin (NA) skilles ut i synapsespalten, mellom nerveceller i sentralnervesystemet, noe som øker overføringen fra den ene nerven til den neste. Dette reguleres normalt ved at NA gjenopptas i den utskillende nerven. Stimulerende midler virker enten ved å forhindre/svekke gjenopptaket eller ved å øke utskillelsen. I begge tilfeller økes mengden signalstoff tilgjengelig i synapsen. Dette gir en attraktiv tilstand hvor personen føler seg aktiv, selvtiliten stiger, motforestillinger svekkes og mange former for atferd øker i frekvens. Ved langvarig eller intensiv bruk minker tilgjengeligheten av noradrenalin fordi lagrene i avgivercellen minker. Brukeren må derfor øke tilførselen av amfetamin/metamfetamin for å oppretthold den attraktive tilstanden. Brukeren må som resultat øke doseringen for å oppnå den ønskede effekten. Avhengighetspreget bruk kjennetegnes derfor oftest av vedvarende bruk i økende mengder, gjerne i dager i strekk med lite søvn inntil personen når en grense hvor han/hun ikke makter å fortsette. Etter en slik lang bruksperiode kommer effekten av mangel på søvn, dårlig væskebalanse og ernæring og andre neglisjerte biologiske behov til syne. Ikke sjelden følges dette av angst og uro. Det er vanlig å bruke dempende midler for å bryte denne tilstanden, gjerne for å indusere søvn og hvile. Disse reaksjonene kalles ofte «nedtur», evt «crash». Reaksjonene er prinsipielt forskjellig fra abstinensfenomener som kommer ved opphør eller reduksjon av opioider, og kan vanskelig forhindres/lindres ved ny tilførsel av sentralstimulerende middel. De opplevde plagene kan imidlertid lindres ved bruk av andre typer midler som har en dempende og ikke en stimulerende effekt.

Det er vanskelig å se en mekanisme bygget på prinsippene som for opioidbehandling, for eventuell «Substitusjonsbehandling» ved avhengighet av sentralstimulerende midler. Sentralstimulerende midler med så langsom og langvarig effekt at det muliggjør effektiv dosering en gang i døgnet er lite dokumentert for slikt formål. Metylfenidat med langvarig virkning (eks Ritalin depot) har neppe sterk nok effekt og er dessuten ikke registret for formålet. Lisdeksamin har langvarig virkning og liten ruseffekt men er bare godkjent for behandling av ADHD hos barn. Vanskene ved å avbryte er dessuten ikke knyttet til frykt for abstinensreaksjoner (som er en viktig motivasjonsfaktor for substitusjonsbehandling ved opioid avhengighet), men motvilje mot eller frykt for redusert opplevelse av rusgivende virkning. Man kan tenke seg midler med langvarig og svak virkning som gjør det enklere å holde kontrollen over en bruk men målsettingen ville i så fall være bruksreduksjon, ikke substitusjon. Alternativet vil være sentre som liksom for HAB, gir anledning til bruk av et kortvarig virkende medikament flere ganger i døgnet som et slags brukstilbud. Dette forutsetter et godkjent medikament med slik indikasjon. Slike behandlingstilbud er ikke dokumentert prøvd ut i litteraturen og virker i liten grad å være en realistisk modell.

Medikamentell behandling av avhengighet; sentralstimulerende midler

Sentralstimulerende midler har vært brukt til ulike formål som slanking, for økt yteevne i krigssituasjoner, ved langvarige arbeidsytelser som langtransportkjøring og prestasjonsfremming for krevende studier og idrett. Komplikasjonene er for alle disse bivirkninger som er større enn nytteverdien, og det er i dag bare

to aksepterte indikasjoner: narkolepsi og ADHD. Den siste samvarierer ofte med vanskelig psykososial funksjon, og forekomsten er vesentlig høyere i ruspopulasjoner enn i gjennomsnittsbefolkningen. Personer med ADHD har ofte konsentrasjonsvansker, rastløshet og mistriksel, og sentralstimulerende midler i nokså lave doseringer, kan redusere vanskene og bedre sosial tilpasning. Når en person med rusavhengighet har ADHD, kan det være vanskelig å skille mellom ønsket effekt på tilstanden (ADHD) og en ønsket ruseffekt. Dette er imidlertid nødvendig om en skal kunne vurdere bruken av midlene i behandlingen av ruslidelsen. Fremtidige studier bør derfor undersøke rusbrukere som ikke har ADHD for å kunne vurdere hva en eventuell bedring skyldes.

Sentrale oppslagsverk

BMJ Best practise: Det er ingen medikamentell behandling som er effektive for å bryte misbruk og avslutte avhengighet for sentralstimulerende rusmiddel. Behandlingen består av aktive og pågående psykososiale og atferdsregulerende tiltak. Dersom det er utviklet depressive reaksjoner, kan antidepressiva ha en viss effekt. I noen selekterte grupper kan medikasjon med modafinil, dexamfetamin eller metylphenidat redusere medikamentsuget (craving) og bruken av methamfetamin. Men funnene er svake og en studie fant ingen forskjell på metylphenidat og placebo. Det anbefales fortsatt forskning.

Uptodate: Ingen medikamenter er vist effektive i randomiserte kontrollert forsøk og det sentrale behandlingsprinsippet er psykososiale tiltak.

NHS Evidence (NICE): Ingen aktuelle retningslinjer. Den sentrale anbefalingen er psykososiale tiltak, spesielt belønningsorienterte strategier.

Systematiske oversikter og databaser

Cochrane library/ Pubmed:

Søkene har resultert i 12 studier eller samlevurderinger (reviews) som gir informasjon om vedlikeholdsbehandling/erstatningsbehandling, nedenfor ordnet etter dato.

2007: Jari Tiihonen, Kimmo Kuoppasalmi, Jaana Föhr, Pekka Tuomola, Outi Kuikanmäki, Helena Vormaa, Petteri Sokero, Jari Haukka, Esa Meririnne. A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. Results: Patients allocated to aripiprazole had significantly more amphetamine-positive urine samples than patients in the placebo group (odds ratio=3.77, 95% CI=1.55-9.18), whereas patients who received methylphenidate had significantly fewer amphetamine-positive urine samples than patients who had received placebo (odds ratio=0.46, 95% CI=0.26-0.81). Conclusions: Methylphenidate is an effective treatment for reducing intravenous drug use in patients with severe amphetamine dependence. (4)

2008: Moeller FG, Schmitz JM, Herin D, Kjome KL. Use of stimulants to treat cocaine and methamphetamine abuse. Although results have been mixed, some evidence supports using stimulant medication to reduce cocaine use. There are not enough data to date to determine the efficacy of stimulants for methamphetamine dependence. Drawbacks of stimulants as treatments include the potential for abuse of the treatment, which necessitates careful screening and monitoring of patients. (5)

2009: Shearer J, Darke S, Rodgers C, et al. *A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil (200 mg/day) for methamphetamine dependence*. Modafinil demonstrated promise in reducing methamphetamine use in selected methamphetamine-dependent patients. The study findings support definitive trials of modafinil in larger multi-site trials. (6)

2010: Longo M, Wickes W, Smout M, et al. *Randomized controlled trial of dexamphetamine maintenance for the treatment of methamphetamine dependence*. The results of this preliminary study have demonstrated that a maintenance pharmacotherapy programme of daily sustained-release amphetamine dispensing under pharmacist supervision is both feasible and safe. The increased retention in the dexamphetamine group, together with the general decreases in methamphetamine use, degree of dependence and withdrawal symptom severity, provide preliminary evidence that this may be an efficacious treatment option for methamphetamine dependence. (7)

2010: Laurent Karila, Aviv Weinstein, Henri-Jean Aubin, Amine Benyamina, Michel Reynaud, Steven L Batki. *Pharmacological approaches to methamphetamine dependence: a focused review*. A variety of medications have failed to show efficacy in clinical trials, including a dopamine partial agonist (aripiprazole), GABAergic agents (gabapentin) and serotonergic agents (SSRI, ondansetron, mirtazapine). Three double-blind placebo-controlled trials using modafinil, bupropion and naltrexone have shown positive results in reducing amphetamine or methamphetamine use. Two studies employing agonist replacement medications, one with d-amphetamine and the other with methylphenidate, have also shown promise. Despite the lack of success in most studies to date, increasing efforts are being made to develop medications for the treatment of methamphetamine dependence and several promising agents are targets of further research. (8)

2011: Todd Brackins, Nancy C Brahm, Julie C Kissack. *Treatments for methamphetamine abuse: a literature review for the clinician*. A literature review was conducted for research on pharmacological treatments for METH use and addiction. Trial information on the use of sertraline, bupropion, mirtazapine, modafinil, dextroamphetamine, ondansetron, risperidone, aripiprazole, baclofen, and gabapentin was reviewed. Aripiprazole trials appeared in the reviewed literature more frequently than the other medications. Based on the findings of this review, no single medication demonstrated consistent efficacy and each trial contained a variety of methodological limitations. (9)

2013: Miles SW, Sheridan J, Russell B, et al. *Extended-release methylphenidate for treatment of amphetamine/methamphetamine dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. The trial failed to replicate earlier findings suggesting that methylphenidate was superior to placebo. The low retention rate confounded the ability to draw firm conclusions about efficacy. The higher retention rate was observed in the methylphenidate arm. Any replication of this work would need to consider alternatives to the rigid clinic attendance criteria, and consider an increased dose. (10)

2013: Clara Pérez-Mañá, Xavier Castells, Marta Torrens, Dolors Capellà, Magi Farre. *Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence*. Results of this review do not support the use of psychostimulant medications at the tested doses as a replacement therapy for amphetamine abuse or dependence. Future research could change this conclusion, as the numbers of included studies

and participants are limited and information on relevant outcomes, such as efficacy according to the severity of dependence or craving, is still missing. (11)

2013: William W Stoops, Craig R Rush. *Agonist replacement for stimulant dependence: a review of clinical research*. The extant literature suggests that agonist replacement therapy may be effective for managing stimulant use disorders, however, the clinical selection of an agonist replacement medication likely needs to be based on the pharmacological mechanism of the medication and the stimulant abused by patients. Specifically, dopamine releasers appear most effective for reducing cocaine use whereas dopamine reuptake inhibitors appear most effective for reducing amphetamine use. (12)

2014: Ling W, Chang L, Hillhouse M, et al. *Sustained-release methylphenidate in a randomized trial of treatment of methamphetamine use disorder*. Methylphenidate may lead to a reduction in concurrent methamphetamine use when provided as treatment for patients undergoing behavioral support for moderate to severe methamphetamine use disorder, but this requires confirmation. (13)

2017: Ballester J, Valentine G, Sofuoglu M. *Pharmacological treatments for methamphetamine addiction: current status and future directions*. Clinical trials examining the potential for pharmacotherapies of MUD have largely been negative. Future studies need to address several limitations to reduce the possibility of Type II errors: small sample sizes, high dropout rates or multiple comorbidities. Additionally, new treatment targets, such as MA-induced disruptions in cognition and in the neuroimmune system, merit trials with agents that selectively modulate these processes. (14)

2019: Victor Bloniecki Kallio, Joar Guterstam, Johan Franck. *Substitutionsbehandling prövas mot amfetaminberoende. Resultat hittills pekar på möjliga fördelar, men fler och större studier behövs*. Sammanfattningsvis finns det i nuläget begränsad evidens för att substitutionsbehandling med centralstimulantia vid amfetaminberoende skulle ha positiva behandlingseffekter med avseende på missbruk, abstinensbesvär och drogsug. Vi har gått igenom de randomiserade kliniska prövningar som publicerats, och ett flertal studier uppvisar möjliga fördelar med behandlingen, men resultaten är inte entydiga. De flesta studier är negativa vad gäller primärvariabeln, men resultaten tolkas ändå av författarna som lovande på grund av trender utan statistisk signifikans eller positiva utfall på sekundära variabler. De flesta studier använder positiva urintest som primär utfallsvariabel, ett binärt mått som tyvärr medför risk att missa kliniskt signifikanta reduktioner i konsumtionen: t ex kommer en patient som tar amfetamin varannan dag i stället för varje dag ändå att ha precis lika många positiva urinprov. Behandlingen, i nuvarande utformning med de testade preparaten och doserna, förefaller hur som helst inte vara lika effektiv som substitutionsbehandling vid opiatberoende, den jämförelse som kliniskt ligger närmast till hands. (15)

Kokain

Nevrobiologisk profil

Kokain er et sentralstimulerende middel slik amfetaminene er det. Midlene stimulerer de samme banene og sentrene, men mekanismen er noe ulik. Det sentrale er ikke hemning av reopptak men en både hemning og direkte stimulering til å skille ut noradrenalin og dopamin i nervespalten. Virkningene kommer derfor mer umiddelbart og rusvirkningen er tilsvarende oftest sterkere. Kokain i form av crack brukes oftest som røyking mens pulver oftest sniffes inn i nesen. I begge tilfeller kommer virkningene direkte etter opptak gjennom slimhinnene. Virkningen er umiddelbar med relativt kort varighet og tilførslene må derfor ofte gjentas flere ganger etter kort tid. Det er den direkte rusvirkningen og lengselen etter den som er den sentrale motivatoren, ikke abstinensfrykt på annen måte enn at et liv uten ny tilførsel kan oppleves svært vanskelig og tamt. Avhengighetspreget bruk gir relativt ofte komplikasjoner i form av psykiske vansker.

Sentrale oppslagsverk

BMJ Best Practice: Kokain-avhengighet behandles på samme måte som andre stimulanter som f.eks. amfetaminavhengighet. Det gis ingen spesielle råd.

UpToDate: Vurderes sammen med amfetamin. Ingen medikamenter er vist sikkert effektive i behandlinger. Noen studier har vist at slow release amfetamin/metamfetamin reduserer kokainbruken men ikke alle. En studie av pasienter i HAT fant redusert kokainbruken ved slow release stimulantia. Funnene må bekreftes.

NHS Evidence (NICE): Ingen aktuelle retningslinjer. Se amfetamin.

Systematiske oversikter og databaser

Cochrane Library/Campbell Library/ Pubmed

2004: Grabowski J, Rhoades H, Stotts A, Cowan K, Kopecky C, Dougherty A, Moeller FG, Hassan S, Schmitz J. *Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: two double-blind randomized clinical trials* The results provide support for the agonist-like (d-amphetamine) model in cocaine dependence treatment but not for antagonist-like (risperidone) treatment. They coincide with our previous reports of amphetamine or risperidone administered singly in cocaine-dependent individuals. (16)

2007: Castells X, Casas M, Vidal X, Bosch R, Roncero C, Ramos-Quiroga JA, Capellà D. *Efficacy of central nervous system stimulant treatment for cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. The main outcomes of this study do not support the use of CNS stimulants for cocaine dependence. Nevertheless, secondary analyses provide some hopeful results that encourage further research with these drugs, mainly with dexamphetamine and modafinil. (17)

2008: F Gerard Moeller, Joy M Schmitz, David Herin, Kimberly L Kjome. *Use of stimulants to treat cocaine and methamphetamine abuse*. Although results have been mixed, some evidence supports using stimulant medication to reduce cocaine use. There are not enough data to date to determine the efficacy

of stimulants for methamphetamine dependence. Drawbacks of stimulants as treatments include the potential for abuse of the treatment. (5)

2009: *Marc E Mooney, David V Herin, Joy M Schmitz, Nidal Moukaddam, Charles E Green, John Grabowski. Effects of oral methamphetamine on cocaine use: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* SR methamphetamine significantly reduced cocaine use and craving. Additional research is warranted to develop and evaluate agonist-like medications that may effectively treat cocaine dependence. (18)

2012: *Rush CR, Stoops WW. Agonist replacement therapy for cocaine dependence: a translational review.* The translational review suggests that agonist-replacement therapy, especially monoamine releasers, may be effective for managing cocaine dependence. Future directions for medications development are also discussed because the viability of agonist-replacement therapy for cocaine dependence may hinge on identifying novel compounds or formulations that have less abuse and diversion potential. (19)

2012: *John J Mariani, Frances R Levin. Psychostimulant treatment of cocaine dependence.* Psychostimulant pharmacotherapy is a promising line of research for the treatment of cocaine dependence, a condition for which no effective pharmacotherapy has been identified. Further research is required to confirm positive results from single-site trials, in particular the study of amphetamines as a treatment for cocaine dependence. (20)

2013: *Stoops WW, Rush CR. Agonist replacement for stimulant dependence: a review of clinical research.* The extant literature suggests that agonist replacement therapy may be effective for managing stimulant use disorders, however, the clinical selection of an agonist replacement medication likely needs to be based on the pharmacological mechanism of the medication and the stimulant abused by patients. Specifically, dopamine releasers appear most effective for reducing cocaine use whereas dopamine reuptake inhibitors appear most effective for reducing amphetamine use. (12)

2015. *Dürsteler KM, Berger EM, Strasser J, Caflisch C, Mutschler J, Herdener M, Vogel M. Clinical potential of methylphenidate in the treatment of cocaine addiction: a review of the current evidence.* Clinical studies evaluating MPH substitution for cocaine dependence have provided inconsistent findings. However, the negative findings may be explained by specific study characteristics, among them dosing, duration of treatment, or sample size. (21)

2015: *Silvia Minozzi, Laura Amato, Pier Paolo Pani, Renata Solimini, Simona Vecchi, Franco De Crescenzo, Piergiorgio Zuccaro, Marina Davoli. Dopamine agonists for the treatment of cocaine dependence.* Current evidence from RCTs does not support the use of dopamine agonists for treating cocaine misuse. This absence of evidence may leave to clinicians the alternative of balancing the possible benefits against the potential adverse effects of the treatment. Even the potential benefit of combining a dopamine agonist with a more potent psychosocial intervention, which was suggested by the previous Cochrane Review (Soares 2003), is not supported by the results of this Cochrane Review update. (22)

2015: *Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, Spratt K, Wierzbicki MR, Dackis C, O'Brien CP. A double blind, placebo controlled trial of modafinil for the treatment of cocaine dependence without co-morbid alcohol dependence.* Modafinil may be an efficacious treatment for cocaine dependence. (23)

2016: Xavier Castells, Ruth Cunill, Clara Pérez-Mañá, Xavier Vidal, Dolors Capellà. *Psychostimulant drugs for cocaine dependence*. This review found mixed results. Psychostimulants improved cocaine abstinence compared to placebo in some analyses but did not improve treatment retention. Since treatment dropout was high, we cannot rule out the possibility that these results were influenced by attrition bias. Existing evidence does not clearly demonstrate the efficacy of any pharmacological treatment for cocaine dependence, but substitution treatment with psychostimulants appears promising and deserves further investigation. (24)

2016: Nuijten M, Blanken P, van de Wetering B, Nuijen B, van den Brink W, Hendriks VM: *Sustained-release dexamfetamine in the treatment of chronic cocaine-dependent patients on heroin-assisted treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Sustained-release dexamfetamine is a well accepted, effective, and safe agonist pharmacotherapy for comorbid treatment-refractory cocaine dependence in heroin-dependent patients in heroin-assisted treatment. Future research should aim to replicate these findings in chronic cocaine-dependent and other stimulant-dependent patients in more routine treatment settings, including strategies to optimize treatment adherence like medication management interventions and contingency management. (25)

Cannabis – THC

Nevrobiologisk profil

Bruk av THC er knyttet til et regulerende system med spesifikke cannabinoid-reseptorer med endocannabinoider (kroppsegne cannabis-stoffer) som virkestoffer. Systemet har betydning for regulering av følelser, tanker og atferd, dels også for cellyndannelser. Rusvirkningen er knyttet til reseptorer i de dopaminerge i områder for motivasjon og belønning, og effekten skjer først og fremst via en hemning av hemmende reguleringer. Eksternt tilførte cannabinoider som THC har langt mer potente og dramatiske virkninger på reseptorene enn de endogene cannabinoidene. Rusbruk av THC er knyttet til hemningen av hemmende reguleringer og gir en direkte dopaminerg virkning i belønningsområdene sammen med opplevde endringer i tanker og følelser. Den direkte euforiserende virkningen er imidlertid vesentlig svakere enn den man kan finne ved sentralstimulerende virkninger og ved opioider. Lenge trodde man at det ikke var abstinensreaksjoner knyttet til cannabis bruk, men det er i dag etablert at regelmessig bruk og med det reseptorstimulering, fører til neuroadaptasjon i cannabinoid reseptorer og at opphør av bruken fører til abstinensreaksjon. Dette kommer først som ubehag og søvnvansker etter 2-3 dager og øker gjennom en til to uker med preg av mistriksel, gastrointestinale vansker og mer diffust ubehag. Abstinensstilstanden kan føre til gjenopptatt bruk men er ikke som ved opioider preget av sterke ubehag eller sterk frykt for abstinens og for å slutte å bruke rusmiddelet. Virkningen er ikke dramatisk og mangel på tilgang på rusmiddel gir neppe noen drastiske handlinger, eventuelt annet enn at personen nok kan søke å sikre tilgang i tiden fremover.

Medikamentell behandling av avhengighet: Cannabis

Legemiddel inneholdende THC har fått noe bruk på ulike indikasjoner på bakgrunn av en svak smertelindrende effekt. Kvalmelindring er også aktuelt. Indikasjonsstillingen er i hovedsak knyttet til kroniske lidelser med muskelstramning, eventuelt kvalmereaksjoner ved kreftbehandling og terminale tilstander. Så langt er litteraturen om medikamentell behandling av cannabis avhengighet sparsom og uten spesielle anbefalinger.

Sentrale oppslagsverk:

- *BMJ Best Practise*: Ingen vurderinger av medikamentell behandling.
- *UpToDate*: Behandlingen er psykososial. Det finnes ikke effektive medikamenter.
- NHS Evidence (NICE). Ingen spesielle anbefalinger ut over hovedvekt på psykososial tilnærming.

Systematiske oversikter og databaser

CochraneLibrary/ Pubmed

2014: Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, Rivas GR, Holland RM, Muhleisen P, Norberg MM, Booth J, McGregor IS. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. In a treatment-seeking cohort, nabiximols attenuated cannabis withdrawal symptoms and improved patient retention in treatment. However, placebo was as effective as nabiximols in promoting long-term reductions in cannabis use following medication cessation. The data support further evaluation of nabiximols for management of cannabis dependence and withdrawal in treatment-seeking populations. (26)

2015: DJ Allsop, N Lintzeris, J Copeland, A Dunlop, IS McGregor. *Cannabinoid replacement therapy (CRT): Nabiximols (Sativex) as a novel treatment for cannabis withdrawal*. The development of an effective medication for assisting in the cessation of heavy cannabis use could have wide-reaching clinical and public health benefits. With no evidence-based medications available currently, clinicians often prescribe off-label medications for symptomatic relief, with neither consensus nor proof of efficacy. The use of nabiximols is innovative, given its favorable pharmacokinetic profile and safety, although the high costs of the drug may dissuade cannabis users from uptake, and it can only be prescribed off-label at present in countries in which it is available for other indications (nabiximols is not licensed in the USA). The CBD content likely adds anxiolytic, antidepressant, and antipsychotic effects to the simple agonist THC substitution approach, and facilitates the safe delivery of the high THC doses needed to control cannabis cravings. While the approach may be controversial in some quarters, from a harm reduction perspective there can be little argument concerning the merits of agonist substitution for treating cannabis dependence given the mitigation of respiratory, cardiovascular, and carcinogenic risk factors associated with smoking. However, changing the tide of opinion in the medical profession and regulatory authorities requires much effort to bring the drug to market for this ubiquitous indication. (27)

2016: Brian J. Sherman, Aimee L. McRae-Clark. *Treatment of Cannabis Use Disorder: Current Science and Future Outlook*. Based on the previously discussed data in cannabis withdrawal as well as the utility of agonist substitution therapy in other dependencies such as nicotine and opioid use disorders, dronabinol was evaluated in a large randomized double-blind, placebo-controlled trial for the treatment of cannabis dependence. A total of 156 cannabis-dependent adults received dronabinol or placebo over a 12-week period, and all participants received concomitant motivational enhancement and relapse prevention therapy. Both groups reported a reduction in cannabis use during the trial, and dronabinol was shown to improve retention in the trial and to reduce withdrawal symptoms. However, contrary to the hypothesis, there was not a medication effect of dronabinol on cannabis use. Although there is speculation about potential treatment roles for novel agonist compounds such as nabilone and nabiximols, to our knowledge, no clinical trials of these medications have yet been conducted for CUD. (28)

2018: Werneck MA, Kortas GT, de Andrade AG, Castaldelli-Maia JM. *A Systematic Review of the Efficacy of Cannabinoid Agonist Replacement Therapy for Cannabis Withdrawal Symptoms*.

Cannabinoids appear to be a promising group of drugs for the treatment of cannabis withdrawal symptoms. These medications may help decrease the rate of relapse in the treatment of cannabis dependence due to withdrawal symptoms occurring within the first few weeks of treatment. (29)

2019: Suzanne Nielsen, Linda Gowing, Pamela Sabioni, Bernard Le Foll. *Pharmacotherapies for cannabis dependence*. THC-preparater var ineffektive for abstinensorientert behandling, usikkert effektive for målsetting om gjennomføring av behandlingen men ga samme nivå av bivirkninger som placebo. Konklusjon for alle studiemedikasjoner: Based on current research, all medicines should be considered still experimental. (30)

Benzodiazepiner

Nevrobiologisk profil

Midlene er sammen med z-hypotika de mest brukte beroligende og søvninduserende midler. De virker alle ved direkte eller indirekte stimulering av GABA-reseptoren som har en dempende innflytelse på en rekke funksjoner i hjernen, og redusere derfor blant annet våkenhet, angstopplevelse, muskeltonus, hjerterytmen m-m. Den euforiserende virkningen er knyttet til å redusere demping av dopaminerge nevroner i områder for belønning og velvære. Bruken som rusmiddel er særlig knyttet til midler med raskt innsettende virkning. Effekten er sterkest hos personer med høyt nivå av stress og derfor også hos personer som preges av ettervirkninger av andre rusmidler. Bruken er ofte preget av sambruk med stimulerende midler fordi stimuleringen kan modereres og angstplager reduseres. Blandingsbruk sammen med alkohol og/eller cannabis er også vanlig idet samvirke mellom midlerne forsterker rusopplevelse.

Den typiske virkningsprofilen er preget av en utydelig og lite dominerende rusvirkning og lengselen etter ny tilførsel særlig knyttet til ønske om reduksjon av uro, stressopplevelse og mistriksel. Bruken som rusmiddel er mest knyttet til store doser, særlig av raskt virkende midler. Dette er samtidig nært forbundet med en rekke negative virkninger for psykososial funksjon og motorisk kontroll. Noen av abstinensreaksjonene kommer ikke sjelden etter flere dager, evt inntil to uker i form av krampeanfallet og delir.

Medikamentell behandling av avhengighet; benzodiazepiner

Benzodiazepiner (og Z-drugs) har omfattende bruk som sedative og hypnotika, og har spesielle indikasjoner ved en del angsttilstander og som adjuvans ved antipsykotisk behandling, krampetilstander og delir. De brukes i stor grad sammen med ulike rusmidler, dels for å forsterke rusvirkningene (samvirke) og dels for å lindre abstinensplager. Det er allmenn enighet om at en skal begrense medisinsk forsvarlig forskrivningen til et fåtalls uker for å forhindre avhengighetsutvikling, men langtids bruk og/eller avhengighetspreget bruk er likevel vanlig i befolkningen og enda mer i ruspopulasjoner. Det er vanlig å skille mellom avhengighet av lave doseringer uten rusvirkning og bruk av høye doser for ruseffekt. Hovedtilnærmingen i behandling ved benzodiazepinavhengighet er avvenning (gradvis nedtrapping) som kan understøttes av samtidig behandling med symptomdempende midler mot kramper, angstplager, psykosereaksjoner etter behov. En del mennesker bruker likevel lave eller moderate doser over lang tid. Det er ikke vanlig å kalle dette vedlikeholdsbehandling, og vil bedre kunne beskrives som ikke anbefalt medisinsk praksis.

Sentrale oppslagsverk

BMJ Best Practice: Ingen spesifikke vurderinger eller anbefalinger utover forsiktighet ved og korttidsperspektiv for forskrivning.

UpToDate: Beskriver avvenning (gradvis nedtrapping), behandling ved ulike psykiske lidelser men ikke behandlingen av misbruk og avhengighet. Vedlikeholdsbehandling ikke nevnt.

NHS Evidence (NICE): Ingen spesielle anbefalinger ut over forskrivningsforsiktighet og avvenning med ledsagende rådgivning.

Systematiske oversikter og databaser

Cochrane library, PubMed

2010: Michael Liebrecht, Lucas Boesch, Rudolf Stohler, Carlo Cafilisch. *Agonist substitution--a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients?* Therefore, we suggest the evaluation of a substitution approach in this group, consisting of maintenance treatment with a slow-onset, long-acting BZD. Advantages of such a procedure may be improved health, less craving, fewer withdrawal complications, reduced anxiety, increased treatment retention, improvements in social functioning and less illegal activity. Cognitive impairments, the most problematic side effects of substitution treatment with benzodiazepines, could possibly be minimized by using an optimal agonist. (31)

2010: Lintzeris, N., & Nielsen, S. *Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management* konkluderer i en artikkel om bruk av benzodiazepiner innen rammen av opioid substitusjon med at dette kan være et brukbart alternativ. De åpner imidlertid at det mangler adekvat forskning og dokumentasjon. Fokus er dessuten benzodiazepinavhengighet hos pasienter under behandling for opioid avhengighet. (32).

2015: Sabioni P.; Bertram J.; le Foll B. *Off-label use of medications for treatment of benzodiazepine use disorder.* There is currently no approved pharmacotherapy for benzodiazepine use disorder treatment and optimal strategies for treatment are unclear. In this review, we aimed to summarize the findings on off-label pharmacologic therapy that have been used for BZD dependence. One classical approach is to provide a slow taper associated with counseling. Anti-epileptic drugs appear also to alleviate symptoms of withdrawal. The long-term strategies of maintenance therapy (with benzodiazepine) or of blocking therapy (with a GABA antagonist such as flumazenil) could provide some clinical benefit but have not yet been tested appropriately. Pregabalin appears promising and deserves further investigation. There is a clear need for more clinical trials in this area to improve care. (33)

2019: Lone Baandrup, Bjørn H Ebdrup, Jesper Ø Rasmussen, Jane Lindschou, Christian Gluud,, Birte Y Glenthøj. *Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users.* Ingen av de aktuelle medikamentene var nyttige. Ingen konklusjoner. (34)

Kunnskapsoppsummering

Stimulerende midler - Amfetamin/metamfetamin

Vedlikeholdsbehandling har i svært mange år vært sett som lovende etter tidlige forsøk bl.a i Finland (Tihonen et al (4)) som fant at metylphenidat (Ritalin) reduserte bruken av amfetamin mer enn placebo mens behandling med et antipsykotisk stoff økte bruken av amfetamin. Videre forskning i ettertid har imidlertid ikke kunnet bekrefte dette funnet.

De sentrale oppslagsverkene gir status for retningslinjer og kunnskap. Alle omhandler medikamentell behandling, og hovedkonklusjonen er at medikamenter for substitusjonsbehandling for avhengighet til sentralstimulerende middel har svært liten plass. De sentrale metodene bør være psykososiale tiltak og spesielt nevnes kognitiv atferdsterapi med bruk av «tokens» - belønning for oppfølging av behandlingen og for fravær av rusmidlene i kontrollundersøkelser (urinprøver). Det er etablert at langsomtvirkende midler (slow release) med svakere ruseffekt slik som metylphenidat kan redusere tenningsmekanismene noe og gi redusert antall dager med funn av amfetamin og metamfetamin. Reduksjonen er imidlertid liten og tydeligst om man bruker selvrapporing mens bruk av urinkontroller svekker funnene vesentlig. Det er et problem at alle de aktuelle midlene har tydelig ruseffekt og relativt kortvarig virkning samtidig som kontrolltiltak og krav om oppfølging gir vesentlig økt frafall fra deltagerne. Mange av studiene oppgir derfor funn basert på et lavt antall som har gjennomført studietiden og funnene blir mindre tydelige (lite signifikante) om man beregner resultater basert på hele studiepopulasjonen. Oppfølgingstiden er dessuten oftest nokså kort. De klare funnene i den finske studien (4) har ikke blitt bekreftet i andre studier og enkelte finner ingen positive resultater. Det er et klart problem at mange av rusbrukerne som bruker sentralstimulerende rusmiddel har ADHD slik at eventuelle positive funn kan skyldes effekt på denne tilstanden mer enn på avhengighetstilstanden i seg selv.

Ingen av oppslagsverkene anbefaler ut fra dagens kunnskapsstatus vedlikeholdsbehandling, men fraråder det likevel ikke direkte. Hovedanbefalingen er mer forskning.

Gjennomsyn av databasene med enkeltstudier og systematiske oversikter viser at den optimistiske troen på at stimulerende midler er nyttige, var sterkest før og rundt 2010, særlig representert ved Tihonens studie fra 2007. Moeller et al (5) mente at data var for svake for å anbefale behandlingen, ikke minst fordi misbrukspotensialet er så vidt stort. Shearer (6) konkluderte med at modafinil kanskje kunne være nyttig men forutsatte større studier. Longo et al (7) fant i en enkeltstudie at daglig overvåket utlevering av slow-release amfetamin kanskje kan være effektivt for metamfetamin-avhengighet. Karila et al (8) fant i en review to studier som pekte mot mulig effekt og anbefalte mer forskning, mens Braskins et al (9) ikke fant at noen medikamenter er effektive. Péretz-Mana (11) konkluderte i sin review at forskningen ikke støttet vedlikeholdsbehandling med stimulerende midler mens Stoops et al (2014) en tilsvarende review mente å finne at man måtte skille mellom midler som økte utskillelsen av dopamin og de som forhindret reopptaket. De siste ble antatt mer effektive for å redusere bruk av amfetamin. Ling et al (13) fant i en enkeltstudie at metylphenidate kan redusere metamfetaminbruk når det gies sammen med atferdsterapi, men konkluderte med at resultatene må bekreftes. Ballister et al (14) summerer at farmakoterapi ikke er vist effektivt for metamfetaminavhengighet men mener at dette kan skyldes metodevansker slik som små pasientutvalg, stort frafall i behandlingen og ulike komorbide lidelser. Det

er altså behov for flere studier med større utvalg og bedre metoder. Dette er også konklusjonen i svensk kunnskapsoppsummering i Läkartidsskriftet (Kallio et al (15) som konkluderer med at det er liten (begränsad) evidens for vedlikeholdsbehandling med sentralstimulerende midler i forhold til misbruk, abstinensvansker og russug. De påpeker metodevansker i forskningen, men konkluderer entydig med at slik behandling ikke er i nærheten av å være like effektiv som substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet.

Kokain

De sentrale oppslagsverkene gir ingen anbefalinger om vedlikeholdsbehandling og har få anbefalinger om medikamentbruk annet enn når det gjelder å avbryt en bruksepisode og behandling av bivirkninger og komplikasjoner. Som hovedtendens omtales behandling av avhengighet sammen med den av amfetamin og særlig metamfetamin. Det nevnes imidlertid at det kan være fruktbart å skille mellom behandling med dopaminfrigjørende og dopamin reopptakshemmende midler.

Gjennomsyn av databasene med enkeltstudier og systematiske oversikter viser som for amfetamin en del tidlige oppmuntrende funn som etter hvert fortregnes av i hovedsak negative funn i nyere publikasjoner. Castells et al (17) beskriver at hovedfunnene ikke støtter bruk av stimulerende midler i behandlingen men mener likevel at sekundæranalyser kan nyansere bildet. Moeller et al (4) beskriver at noen studier gir en visse støtte til bruken men understreker samtidig at misbruksfare begrenser nytte, Mooney et al (18) fant i en RCT-studie at slow release metamfetamin reduserte craving og bruk men forutsatte flere studier. Rush et al (19) hevdet i en oversiktsartikkel at vedlikeholdsbehandling, særlig med midler som øker frigjøringen av dopamin, reduserer bruk men peker samtidig på at man må ha midler med mindre misbruksfare for å kunne bruke dem i behandling. Mariani et al (20) mener at psykostimulanter er lovende for kokainavhengighet med peker på at funnene stammer fra få små studier og at de må bekreftes. Stoops et al (12) er opptatt av at kokainavhengighet best behandles med dopaminfrigjørende midler mens Dürstler et al (21) i en oversiktsstudie vurderer at ulike studier gir varierende resultater, noe som kan stamme fra metodeforskjeller. Minozzi et al (22) hevder i en Cochrane review at hverken dopamin agonister alene eller sammen med psykososiale behandling er vist effektivitet. Noe mer positive er Castells et al (24) som tross manglende forskningsstatus for effekt av psykofarmakologisk behandling mener at bruk av psykostimulanter likevel må vurderes som lovende og grunnlag for videre forskning. Mest positive er Nujten et al (25), men denne studien gjelder pasienter i HAB slik at settingen og utvalget gjør det vanskelig å generalisere.

Cannabis – THC

De sentrale oppslagsverkene er entydige på at det ikke er vist at noen medikamentell behandling er nyttig, og dette omfatter også bruk av agonistbehandling i form av THC-preparater.

Gjennomsyn av databasene med enkeltstudier og systematiske oversikter er relativt entydige. Riktignok beskriver Allsop et al (26) at nabixamol (Sativex) som er et ekstrakt av cannabisplanter reduserer abstinensplager og bedrer retensjon i behandling men var ikke bedre enn placebo for langvarig fravær av bruk. Samme forskergruppe (Allsop et al (27)) går i en oppfølgingsartikkel inn for bruk av midlet i behandling, særlig som behandling av abstinens, men mener også at midlet er mindre skadelig enn cannabis ved lengre tidsbruk – uten spesiell forskningsdekning. Brian et al (28) sammenliknet dronabinol

(tetrahydrocannabinol) og placebo og fant samme reduksjon i bruk og mens dronabinol bedret retensjon. Bruken av cannabis ble ikke endret. Werneck et al (29) hevder i en oversiktsartikkel av cannabinoider synes å redusere abstinensplagene når man slutter med cannabis men har ingen data som peker mot nytteverdi som vedlikeholdsmedikasjon. Den siste oppsummeringen er en Cochranestudie (Nielsen et al (30)) som konkluderer med at det ikke kan vises noen positiv effekt av THC-preparater samtidig som bivirkningene er de samme ved placebo. Konklusjonen er at alle undersøkte medikamenter bør vurderes på forsøksstadiet.

Benzodiazepiner

De sentrale oppslagsverkene beskriver først og fremst forsiktighetsregler for forskrivning med benzodiazepiner og anbefaling av korttidsbruk og dosebegrensninger. Det beskrives at en del pasienter likevel utvikler flerårig bruk og har vansker med å avslutte. Rådene for dette er først og fremst gradvis og langsom avvikling av bruken og fokus på ulike livsvansker og kompliserende reaksjoner, og håndtering av disse tilstandene med psykososiale tiltak. For bruk i høye doser og gjerne sammen med andre rusmidler, er litteraturen sparsom og rådene fra oppslagsverkene peker mot innleggelse for avvenning under forsvarlig nedtrappingsregime, evt forsøk med gradvis nedtrapping og bruk av andre medikamenter mot kramper og andre.

Gjennomsyn av databasene med enkeltstudier og systematiske oversikter gir inntrykk av sparsom litteratur. Det beskrives generelt at resultatene i behandling av ruspreget benzodiazepinbruk er dårlig. En slags resignasjonspreget videre forskrivning er ikke sjelden resultatet uten at gevinsten er sikker eller tydelig. Liebrezn M et al (31) foreslår en evaluering av vedlikeholdsbehandling med langsomvirkende midler med langvarig effekt og mener at dette kan redusere helseproblemer, rusvansker og sosiale komplikasjoner. Artikkelen beskriver imidlertid forslag til forskning, ikke resultater av dette. Sabioni et al (33) fokuserer forskning om «off-label» behandling, dvs medikamenter som ikke er registrert i behandlingen. De mener at vedlikeholdsbehandling med et egnet benzodiazepin kan være nyttig men konkluderer med at det mangler forskning som viser dette. Baandrup L et al (34) beskriver i en omfattende oversikt at forskningsstatus er negativ for alle typer medikamenter, også vedlikeholdsbehandling. Utvalgene er små, bivirkninger er utilstrekkelig rapportert og nytteverdien usikker/varierende. "More randomized controlled trials are required with less risk of systematic errors ('bias') and of random errors ('play of chance') and better and full reporting of patient-centred and long-term clinical outcomes. Such trials ought to be conducted independently of industry involvement".

Stabilisering med legemiddel knyttet til rusmiddelavhengighet og behov for isolasjon eller karantene knyttet til Covid-19 pandemien:

Personer som har rusmiddelavhengighet til rusmidlene amfetamin, kokain, cannabis eller benzodiazepiner kan komme i en situasjon der de må i karantene eller isolasjon pga Covid-19. I en slik situasjon vil det kunne være en utfordring å overholde isolasjonen dersom personene ikke stabiliseres med tilgjengelige legemiddel. Denne typen kortvarig stabilisering for å ivareta smittevern hensyn, og som normalt vil ha en varighet mellom 1-3 uker, anbefales håndtert pragmatisk. Denne typen akutt/subakutt

stabiliseringsmedisinering for mulig gjøring av Covid-19 isolasjon, er ikke omtalt i forskningslitteraturen og har heller ikke vært fokus for denne kunnskapsoppsummeringen.

Anbefaling for slik behandling er å gi personene som skal isoleres tilstrekkelig medikamentell behandling til at de stabiliseres og klarer å holde seg i ro/isolasjon uten ubehagelige abstinenser. Behandlingen bør være symptomstyrt og med mål om å redusere abstinensplager og fremme stabilisering. Medisineringen vil i noen tilfeller sikkert måtte være nokså liberal for å oppnå stabilisering. Etter at isolasjonsperioden er over, bør legemiddelbruken gradvis trappes ned og avvikles over en nokså kort periode. Den mer langsiktige håndteringen av avhengighetslidelsen bør håndteres med kunnskapsbaserte behandlingsmetoder etter at isolasjonsperioden er over.

Konklusjoner

Modellen for opioid substitusjon (LAR) er ikke direkte overførbart til behandling av avhengige brukere av andre rusmidler. Det mangler legemidler med langvarig effekt og problemene med rusvirkning og uklare grenser mellom rusbruk og stabilisering er vanskelig. Forskning har så langt ikke vist nytte svarende til opioid substitusjon for noen av de undersøkte midlene. Dette betyr ikke at funnene er entydige, men de positive funnene er knyttet til små studier og uklare populasjoner, og bekreftende undersøkelser har ikke gitt entydige resultater.

Størst interesse har det vært for substitusjonsbehandling ved avhengighet av stimulerende midler som amfetaminderivater og kokain, men de senere års forskning er mindre optimistisk. Ett hovedproblem er knyttet til ADHD i ruspopulasjoner. Ett annet skyldes mangel på egnete midler for substitusjon og et tredje at behandlingen kan være avhengig av sentre med flere gangers utlevering pr dag. Det kan være ønskelig med systematisk utprøving av lisamfetamin som er en prodrug med svak ruseffekt og langvarig virkning. Dette er så vidt vites ikke systematisk forsøkt.

Når det gjelder cannabis er grunnlaget for substitusjonsbehandling enda svakere. Det samme gjelder benzodiazepiner.

Konklusjonen er at substitusjonsbehandlingsmodellen slik den er etablert for opioid avhengighet med LAR behandling i liten grad er relevant eller aktuell for de undersøkte rusmidlene. Kunnskapsgrunnlaget kan imidlertid gi grunnlag for forskning, spesielt når det gjelder stimulerende midler.

Søkemetoder

Oppslagsverk: BMJ Best Practice, UpToDate, og NHS Evidence (NICE) er tilgjengelige gjennom Helsebiblioteket. Oppslagsverkenes råd og anbefalinger er undersøkt ved søk for behandling av ruslidelser/avhengighet for hvert enkelt rusmiddel. Disse er systematisk gjennomlest for anbefalinger og status for medikamentell behandling og spesielt for vedlikeholdsbehandling/erstatningsbehandling/agonist-behandling. Tilhørende litteraturlister er undersøkt for referanser hvor slik behandling er omtalt.

Systematiske oversikter og databaser: Det er gjort søk i Cochchrane library for systematiske reviewer og i PubMed for hver type rusmiddel. Søkene har spesifikt vært rettet mot «use disorder» OR «dependence» med spesifisering «therapy» OR «treatment». De aktuelle referansene er så bedømt etter lesning av «abstract» og all omtale av medikamentell tilnærminger er vurdert nøye for forskning om «maintenance» OR «substitution» OR «replacement» OR «agonist» therapy. Litteraturlisten for hver referanse er kontrollert for aktuelle nye referanser.

Lenker:

- <https://bestpractice.bmj.com/>
- <https://www.uptodate.com/home>
- <https://www.evidence.nhs.uk/>
- <https://www.cochranelibrary.com/>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Litteraturliste:

1. Welle-Strand, G. K., Skurtveit, S., Clausen, T., Sundal, C., & Gjersing, L. (2020). COVID-19 survey among people who use drugs in three cities in Norway. *Drug Alcohol Depend*, 217, 108302. doi:10.1016/j.drugalcdep.2020.108302
2. Referat fra LAR-ledermøtet 300920
3. Darke, S., & Farrell, M. (2016). Which medications are suitable for agonist drug maintenance? *Addiction*, 111(5), 767-774. doi: 10.1111/add.13158
4. Jari Tiihonen, Kimmo Kuoppasalmi, Jaana Föhr, Pekka Tuomola, Outi Kuikanmäki, Helena Vormaa, Petteri Sokero, Jari Haukka, Esa Meririnne. A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. *Am J Psychiatry* 2007 Jan;164(1):160-2
5. Moeller FG, Schmitz JM, Herin D, Kjome KL. Use of stimulants to treat cocaine and methamphetamine abuse. *Curr Psychiatry Rep* . 2008 Oct;10(5):385-91.
6. Shearer J, Darke S, Rodgers C, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil (200 mg/day) for methamphetamine dependence. *Addiction*. 2009 Feb;104(2):224-33.
7. Longo M, Wickes W, Smout M, et al. Randomized controlled trial of dexamphetamine maintenance for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction*. 2010 Jan;105(1):146-54.
8. Laurent Karila ¹, Aviv Weinstein, Henri-Jean Aubin, Amine Benyamina, Michel Reynaud, Steven L Batki. Pharmacological approaches to methamphetamine dependence: A focused review. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Jun;69(6):578-92
9. Todd Brackins ¹, Nancy C Brahm, Julie C Kissack . Treatments for methamphetamine abuse: a literature review for the clinician. *J Pharm Pract*. 2011 Dec;24(6):541-50
10. Miles SW, Sheridan J, Russell B, et al. Extended-release methylphenidate for treatment of amphetamine/methamphetamine dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction*. 2013 Jul;108(7):1279-86.
11. Clara Pérez-Mañá, Xavier Castells, Marta Torrens, Dolors Capellà, Magi Farre. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 2;(9)
12. William W Stoops ¹, Craig R Rush. Agonist replacement for stimulant dependence: a review of clinical research. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014 May;7(3):363-74.
13. Ling W, Chang L, Hillhouse M, et al. Sustained-release methylphenidate in a randomized trial of treatment of methamphetamine use disorder. *Addiction*. 2014 Sep;109(9):1489-500
14. Ballester J, Valentine G, Sofuoglu M. Pharmacological treatments for methamphetamine addiction: current status and future directions. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017 Mar;10(3):305-314.

15. Victor Bloniecki Kallio ¹, Joar Guterstam ², Johan Franck. *Substitutionsbehandling prövas mot amfetaminberoende. Resultat hittills pekar på möjliga fördelar, men fler och större studier behövs.* Lakartidningen 2016 Jan 6;113
16. Grabowski J, Rhoades H, Stotts A, Cowan K, Kopecky C, Dougherty A, Moeller FG, Hassan S, Schmitz J. *Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: two double-blind randomized clinical trials.* Neuropsychopharmacology 2004 May;29(5):969-81
17. Castells X, Casas M, Vidal X, Bosch R, Roncero C, Ramos-Quiroga JA, Capellà D. *Efficacy of central nervous system stimulant treatment for cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials.* Addiction 2007 Dec;102(12):1871-87
18. Marc E Mooney ¹, David V Herin, Joy M Schmitz, Nidal Moukaddam, Charles E Green, John Grabowski. *Effects of oral methamphetamine on cocaine use: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Drug Alcohol Depend 2009 Apr 1;101(1-2):34-41
19. Rush CR, Stoops WW. *Agonist replacement therapy for cocaine dependence: a translational review.* Future Med Chem. 2012 Feb;4(2):245-65
20. John J Mariani ¹, Frances R Levin. *Psychostimulant treatment of cocaine dependence.* Psychiatr Clin North Am 2012 Jun;35(2):425-39
21. Dürsteler KM, Berger EM, Strasser J, Caflisch C, Mutschler J, Herdener M, Vogel M. *Clinical potential of methylphenidate in the treatment of cocaine addiction: a review of the current evidence.* Subst Abuse Rehabil 2015 Jun 17;6:61-74
22. Silvia Minozzi, Laura Amato, Pier Paolo Pani, Renata Solimini, Simona Vecchi, Franco De Crescenzo, Piergiorgio Zuccaro, Marina Davoli. *Dopamine agonists for the treatment of cocaine dependence.* Cochrane Database Syst Rev 2015 May 27;2015(5)
23. Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, Spratt K, Wierzbicki MR, Dackis C, O'Brien CP. *A double blind, placebo controlled trial of modafinil for the treatment of cocaine dependence without co-morbid alcohol dependence.* Drug Alcohol Depend 2015 Oct 1;155:105-10
24. Xavier Castells, Ruth Cunill, Clara Pérez-Mañá, Xavier Vidal, Dolors Capellà. *Psychostimulant drugs for cocaine dependence.* Cochrane Database Syst Rev 2016 Sep 27;9(9)
25. Nuijten M, Blanken P, van de Wetering B, Nuijen B, van den Brink W, Hendriks VM: *Sustained-release dexamfetamine in the treatment of chronic cocaine-dependent patients on heroin-assisted treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet 2016 May 28;387(10034):2226-34.
26. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, Rivas GR, Holland RM, Muhleisen P, Norberg MM, Booth J, McGregor IS. *Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial.* JAMA Psychiatry 2014 Mar;71(3):281-91.
27. DJ Allsop, N Lintzeris, J Copeland, A Dunlop, IS McGregor. *Cannabinoid replacement therapy (CRT): Nabiximols (Sativex) as a novel treatment for cannabis withdrawal.* Clin Pharmacol Ther 2015 Jun;97(6):571-4.

28. Brian J. Sherman, Aimee L. McRae-Clark. *Treatment of Cannabis Use Disorder: Current Science and Future Outlook*. *Pharmacotherapy* 2016 May;36(5):511-35.
29. Werneck MA, Kortas GT, de Andrade AG, Castaldelli-Maia JM. *A Systematic Review of the Efficacy of Cannabinoid Agonist Replacement Therapy for Cannabis Withdrawal Symptoms*. *CNS Drugs* 2018 Dec;32(12):1113-1129.
30. Suzanne Nielsen, Linda Gowing, Pamela Sabioni, Bernard Le Foll. *Pharmacotherapies for cannabis dependence*. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 Jan 28;1(1).
31. Michael Liebrez, Lucas Boesch, Rudolf Stohler, Carlo Cafilisch. *Agonist substitution--a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients*. *Addiction* 2010 Nov;105(11):1870-4.
32. Lintzeris, N., & Nielsen, S. (2010). *Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management*. *Am J Addict*, 19(1), 59-72. doi: 10.1111/j.1521-0391.2009.00007.
33. Pamela Sabioni, Jonathan Bertram, Bernard Le Foll *Off-Label Use of Medications for Treatment of Benzodiazepine Use Disorder*. *Curr Pharm Des* 2015;21(23):3306-10.
34. Lone Baandrup, Bjørn H Ebdrup, Jesper Ø Rasmussen, Jane Lindschou, Christian Glud,, Birte Y Glenthøj. *Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users*. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Mar 15;3(3).