

SERAF notat 1/2024

## LAR – Behandlingsmodell i endring; refleksjoner om alternativer og valg

Thomas Clausen og Helge Waal

LAR i Norge er en behandlingsmodell som over tid har vært i endring. Modellen tilpasses gjeldende retningslinjer og nye behandlingsmuligheter i en dynamisk praksis. For tiden er vi i en endringsperiode med innspill og nye medikamenter. Dette fører til behov for å gjennomtenke modellen, arbeidsformen og bruken av ulike medikamenter og administrasjonsformer.

På et politisk plan har det kommet flere typer kritikk. Det er blant annet foreslått at den grunnleggende modellen bør endres slik at spesialisthelsetjenesten skal ha mindre ansvar. Enkelte har hevdet at modellen er for restriktiv og at dette svekker arbeidet for å redusere overdosedødeligheten nasjonalt. Noen mener brukermedvirkningen har vært for lite til stede. Andre har kritisert rehabiliteringsinnsatsen (eller underskuddet av slik innsats), og andre igjen har kritisert at det er nasjonale forskjeller i klinisk praksis som opprettholdes av den nåværende strukturen.

Mer fagnært er det at det er kommet reviderte retningslinjer (våren 2022). Langtidsvirkende (24-timers) morfin (SROM) er dessuten blitt tilgjengelig for LAR i Norge (fra november 2023). Dette betyr at det er flere behandlingsalternativ og mulighet til tilpasset og god behandling for flere, men også en mulighet for at det kan utvikles mindre heldig praksis. Når legen skal velge LAR legemiddel og ledsagende sikkerhetstiltak er det flere hensyn å ta. At behandlingen skal være individuelt tilpasset er viktig, men det er også slik at gode behandlingsvalg bør understøttes av et godt faglig beslutningsgrunnlag og en underliggende struktur, («beslutnings-tre») som gir behandlende lege støtte i prosessen med å tilrettelegge behandlingen best mulig.

Dette er et notat fra SERAF med refleksjoner om utviklingen, om kritikkpunktene og med våre vurderinger rundt valg av legemiddel og ledsagende sikkerhetstiltak, som vi håper kan være en kilde til drøftinger og inspirere til refleksjon blant klinikere.

## Innhold

INNLEDNING .....	4
GRUNNLAGSMODELLEN .....	5
Noen sentrale premisser .....	6
LAR-legemidlene.....	7
Administrasjonsform og biotilgjengelighet av legemiddelet .....	8
Metadon .....	9
Buprenorfin .....	10
SROM – langtidsvirkende morfin.....	11
Behandlingen.....	13
Oppstart og medikamentvalg.....	13
Lekkasjeproblemet .....	14
Overdoser med LAR-medikament .....	15
Sikkerhetstiltak .....	15
DEN «NORSKE» LAR-MODELLEN .....	16
Oppstart av behandlingen .....	17
Den videre behandlingen - .....	18
Noen kritikkpunkter .....	19
Samlet vurdering .....	19
NYE TIDER – NOEN VURDERINGER FRA SERAF .....	20
Kritikken mot LAR .....	20
Endringene i nasjonale retningslinjer .....	20
Noen fremtidsperspektiver for LAR.....	20
FASER I LAR-MODELLEN .....	21
Administrasjon og utlevering .....	26
Noen forhold ved de enkelte medikamenttypene .....	27
Buprenorfin .....	28
Metadon .....	28
SROM .....	29
Medikamentvalg og sikkerhetsråd .....	30
Noen relevante erfaringer .....	33
NOEN VURDERINGER FRA SERAF TIL SLUTT .....	33
HEROINASSISTERT BEHANDLING.....	35
LANGTIDSVIRKENDE NALTREKSON – NALTREKSON DEPOT .....	36
Referanser .....	37

## INNLEDNING

Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) har vært et sentralt behandlingstiltak i Norge i 25 år. Behandlingen ble i sin tid godtatt og startet i Norge etter flere forsøksprosjekter og i starten møtt med betydelig skepsis og til dels motstand. Den første modellen var restriktiv med aldersgrenser og krav om at annen behandling skulle være forsøkt først. Behandlingen var strengt regulert med bestemmelser om kontrollert inntak og kontrollert fravær av rusmiddelbruk. Den restriktive tilnærmingen må sees i lys av at metadon vedlikeholdsbehandling frem til oppstarten med LAR i 1998 hadde vært mot helsemyndighetenes reguleringer. Opprinnelig var metadon mikstur det eneste aksepterte og tilgjengelige medikamentet. Buprenorfin ble introdusert etter få års drift tidlig på 2000-tallet.

Etter drøyt 10 års praksis med gradvis men rask utvikling av et landsdekkende tilbud og integrasjon i behandlingsapparatet, ble behandlingen formelt strukturert med nasjonale retningslinjer (2010) som åpnet opp for mer elastisk regulering og tilpasning til brukere med ulike forutsetninger og ulike behov<sup>1</sup>. Utviklingen etter dette har ført til gradvis og betydelige endringer med økt brukerinnflytelse, flere medikamentvalg og modifisering av kravene til sikkerhet og henteordninger. Det er i flere perioder kommet ønske om betydelig liberalisering av den grunnleggende modellen, og enkelte uttaler tydelig skepsis mot behovet for sikkerhet og kontroll i behandlingen. Den nye og gjeldende retningslinjen (2022) representerer en eksplisitt retning mot mer brukermedvirkning i LAR i Norge<sup>2</sup>.

Det er nå (gjeldende fra 1.11.23) kommet et nytt preparat til bruk i LAR, «slow release oral morphine» - SROM - med 24 timers varighet slik at det skal kunne utleveres/inntas en gang i døgnet. Fra før har man unntaksvis kunnet bruke Dolcontin som er et morfinsulfat med 6-12 timers varighet slik at det må doseres 2-4 ggr i døgnet. Det råder en viss usikkerhet i forhold til indikasjoner til og reguleringer av behandling med Dolcontin. Det har også vært betydelig geografisk variasjon i bruken. Introduksjonen av et nytt liknende preparat; SROM tydeliggjør derfor behovet for refleksjoner og avklaringer om prinsippene i behandlingen.

---

<sup>1</sup> Helsedirektoratet (2010) IS-1701. Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet.

<sup>2</sup> Helsedirektoratet (2022). Nasjonal faglig retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved opioidavhengighet [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 30. november 2022, lest 26. oktober 2023). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/behandling-ved-opioidavhengighet>

Dette SERAF-notatet gir en gjennomgang av LAR-modellen med vekt på de spesielle forholdene ved behandlingen som etter vår mening bør understrekes og bevares.

## GRUNNLAGSMODELLEN

LAR behandlingen er rettet mot en sykdomstilstand som har utviklet seg etter langtids bruk av opioide rusmidler, for noen også etter bruk av opioide smertestillende midler. Pasientene vet er at de ikke burde ha startet med eller blitt avhengige, men det har de, og det er den avhengighetstilstanden man skal behandle. LAR er imidlertid ikke en kurativ, men mer en skadereduserende og stabiliserende behandling for opioid avhengighet. Målgruppen for LAR er personer med avhengighet av morfinstoffer (opioider) som ikke klarer eller har gitt opp å gjennomføre en behandling som sikter mot å helbrede avhengigheten (altså trappe seg varig ned til ingen bruk). Også personer som fortsetter en avhengighetspreget bruksform av rusmiddel (inklusive opioider) i LAR er aktuelle for fortsatt behandling. Dette vil si at det ikke er en absolutt målsetting i LAR at personen skal slutte med bruk av opioider.

Skadereduksjon, dvs mindre skadelig bruk enn uten LAR, er også en akseptabel og integrert målgruppe/målsetting. I LAR i Norge har ca 70% av pasientpopulasjonen målsetting om rusfrihet og langsiktig rehabilitering, mens ca 30% har skadereduksjonsmålsetting for behandlingen sin. Målsettingene kan endre seg over tid for en gitt pasient. Pasientens behandlingsmålsetting vil kunne ha konsekvenser for valg av medikamenter og forsvarlighetstiltak i behandlingen som derfor dynamisk bør tilpasses pasientens aktuelle behandlingsmålsetting og funksjon. Den overordnede målsettingen med LAR er å hjelpe personen til å leve med sin avhengighet uten de skadevirkningene og sosiale vanskene som oftest følger med den illegale/ukontrollerte bruken av opioider. Personen skal så langt mulig kunne bruke sine krefter på å skape seg et godt sosialt liv og bedre sine livsomstendigheter og funksjon. Dette vil også si å unngå helseskader og uheldig atferd som skader eller skaper vansker for andre.

LAR forskriften spesifiserer 2 målsettinger med LAR; At pasienter i LAR skal få økt livskvalitet og bistand til å optimalisere mestring og funksjon. I tillegg er målsettingen å redusere skadene som ofte følger opioid avhengighet, inklusive overdosedødsfall <sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup> Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering (LAR-forskriften)  
<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1641>

Regulert tilførselen av et opioid virkestoff (LAR-medisinen) er en viktig del av behandlingen. Dette vil imidlertid også si at behandlingen må gjennomføres på en trygg måte. Dette står ikke sjelden i motsetning til enkelte sider av den livsførselen en del opioidavhengige har utviklet og har vært preget av. Ambivalens er en vanlig utfordring i LAR-behandlingen. Virkningen av virkestoffet/rusmiddelet (opioider) har blitt en viktig del av livet og kan være vanskelig å gi slipp på. Fravær av stoffet vil dessuten kunne gi abstinensplager som kan være sterke og angstskapende. Mange har med seg skuffelser og nederlag fra tidligere i livet, med eller uten rusmidler. Personer i LAR kan altså både ønske seg å stabiliseres og å ruse seg. Ambivalens kan føre til raskt skifte av fokus og et intenst ønske seg en rus, her og nå, selvom den langsiktige planen og ønske er rusfrihet. Lengsel etter den ønskede opioidvirkningen av opioide rusmidler, og det å kunne bruke tilgangen til LAR-legemiddelet til andre formål enn stabilisering, vil periodevis eller i enkelte situasjoner kunne få sterk innflytelse på brukerens atferd.

Disse forholdene gjør det viktig at behandlingen inkluderer tilstrekkelige sikkerhetstiltak som motvirker at LAR-legemiddelet blir brukt på en måte som resulterer i usikker nytte – eller til direkte skade - for brukeren. Det må også være tilstrekkelige tiltak mot at det oppstår fare for andre, altså «lekkasje» av LAR-legemiddel til personer utenfor LAR.

### Noen sentrale premisser

Mange av brukerne som kommer til behandling har opplevd stigmatisering og utstøtelse i mange sammenhenger, ikke minst i helsevesenet (kanskje spesielt i andre deler av helsevesenet enn i Tverrfaglig spesialisert rusbehandling – TSB). Det er derfor spesielt viktig å ikke opptre fordømmende eller moraliserende i møte med pasientene. Det er likevel behandlende lege som har og må ha ansvaret for at behandlingen er medisinsk forsvarlig, altså trygg både for pasienten og for pasientens omgivelser. LAR legemidlene er potente opioider og kan bidra til overdose hos ikke tilvendte personer. De kan også være farlige for LAR pasienten, særlig dersom LAR-legemiddel kombineres med rusmidler, eller inntas som injeksjon. Det er derfor viktig med en gradvis opptrapping på LAR legemiddelet og med observasjon og informasjon om hvordan pasienten responderer på medikamentdosen og med særlig varsomhet dersom det benyttes andre rus- eller legemidler.

De primære virkemidlene en lege har for å gjøre behandlingen trygg, ligger i valg av medikament, administrasjonsform, i dosering, i utleverings/henteordning samt vurdering av eventuell annen medisinerings. Observasjon og dialog med pasienten om rusmiddelbruk og effektene av LAR legemidlene er viktig del av prosessen. Urinprøve/rusprøver før oppstart, underveis i oppstartsperioden og i den videre oppfølgingen kan være viktig for å avdekke bruk av andre rus eller legemiddel i samme tidsrom. Annen samtidig legemiddel eller rusmiddelbruk i LAR vil ofte påvirke hva behandleren velger av både LAR-medikament og tilhørende sikkerhetstiltak. En del pasienter har sterke meninger om hvilket LAR legemiddel de ønsker, om utleveringsordningene og om rusprøve-rutiner. Det er behandleres ansvar å beslutte, men pasientens ønske om innflytelse og om å bli hørt på sine preferanser og behov er både naturlige og viktige. Det gjelder å finne den best mulige balansegangen som også i tilstrekkelig grad ivaretar både brukerperspektivet og sikkerheten.

En klinisk erfaring er at en del pasienter som er vant til å ruse seg, bruker noe tid i LAR på å stabilisere seg uten å bruke andre rusmiddel. Det kan også være sterk ambivalens, hos pasienten som både ønsker å klare seg i en rusfri tilværelse, men likevel lar seg friste til å ta rusmiddel. Denne ambivalensen kan vedvare i lang tid også etter stabilisering i LAR. Det er i dette spennet av ønsker og forsvarlighetsvurderinger behandleren må finne den rette balansen, hvor både sikkerhet og pasientens behov er best mulig ivare tatt.

### LAR-legemidlene

Vi kan skille mellom to hovedtyper LAR-medikamenter; fullagonister og partielle agonister. Fullagonister virker på alle typer morfinreseptorer og har vanligvis en direkte dose/virkningsrespons. Jo høyere dose, jo sterkere virkning. Partielle agonister har en svakere effekt på morfinreseptorene, ofte er det «takeffekt», der høyere dose ut over det terapeutiske vinduet ikke gir tilsvarende effekt økning. Dette vil si at det er en øvre grense for doserespons. Over denne vil økt dosering gi liten eller ingen økt virkning. Av medikamentene som brukes i LAR, er metadon og langtidsvirkende morfin fullagonister, mens buprenorfin er en partiell agonist. Fullagonistbehandling kan lettere føre til overdose enn behandling med den partielle agonisten. Det er fullt mulig å få overdose med buprenorfin, spesielt dersom dette kombineres med for eksempel benzodiazepiner og/eller injiseres.

## Administrasjonsform og biotilgjengelighet av legemiddelet

LAR-legemiddel skal virke og gi sin effekt på opioide reseptorer i hjernen. For å nå frem til hjernen fraktes legemidlene via blodbanen til hjerne og må passere blod-hjerne barrieren.

Det er konsentrasjonen av opioider og LAR legemiddel i hjernen, sammen med medikamentegenskapene, som bestemmer effekten. Ulike inntaksformer av et legemiddel vil kunne gi ulike konsentrasjoner av legemiddelet i blod og hjerne.

Medisiner inntatt via munnen (peroral administrasjon) og som svelges vil absorberes via magesekk og tarm. Prosessen med inntak gjennom munnen, gradvis absorpsjon fra tarmen og videre passasje gjennom lever tar noe tid, og maksimal konsentrasjon i blodet vil ofte komme etter 1-2 timer. Blodet som tar opp innholdet via tarmen, passerer inn i «portvenesystemet», dvs går altså først til leveren før blodet slipper videre ut i det systemiske kretsløpet, som igjen vil nå frem til hjernen. En del legemiddel vil metaboliseres/omdannes helt eller delvis av enzymsystemer i lever, og det er kun den andelen som kommer forbi leveren og dermed videre ut i kretsløpet som blir biologisk aktivt/tilgjengelig for effekter i hjernen. Vi snakker om legemiddelets biotilgjengelighet. Det er noe individuell variasjon over hvor mye/hurtig/effektivt en enzymbasert eliminering av et legemiddel i leveren bidrar til slik at man kan få noe individuell variasjon i blodkonsentrasjonen og opplevd effekt av et inntatt legemiddel i en bestemt dose. Dette som kalles førstepassasjemetabolisme, avgjør hvor mye av legemiddelet som slipper igjennom, som blir biotilgjengelig og med det bidrar til legemiddelets konsentrasjon i blodsirkulasjonen og hjernen.

For metadon er biotilgjengeligheten etter peroralt inntak i størrelsesorden 80% av det inntatte. For morfinsulfat er biotilgjengeligheten ca 40-80% (i gjennomsnitt rundt 50%). For buprenorfin er biotilgjengeligheten etter å ha svelget medisinen svært lav, i størrelsesorden 5-10%. Buprenorfinpreparatene som brukes i LAR for peroral behandling, er derfor laget slik at legemiddelet skal absorberes/suges opp fra munnslimhinnen til blod. Dette blodet passerer ikke via portvenesystemet og leveren, og er derfor uten noen førstepassasjemetabolisme med levernedbrytingen. Etter slimhinneopptak i munnhulen enten ved resoribletter eller film er biotilgjengeligheten i størrelsesorden 30-50% av inntatt dose, dvs i opptil 10 ganger høyere konsentrasjon sammenliknet med nedsvelging. Doseringen av peroral buprenorfin er tilpasset nettopp slimhinneopptak fra munnen.



Dersom LAR-medikamenter i stedet for å inntas gjennom munnen blandes opp i væske og injiseres i en vene/systemisk blodåre, vil all medisinen som injiseres (iv) bli direkte biotilgjengelig. Metadon som injiseres (100% biotilgjengelig) vil altså gi en effekt etter injeksjon som både er raskt innsettende og med minst 20% høyere blodkonsentrasjon. Dette kan føre til overdosering, spesielt dersom slik injeksjon også er kombinert med inntak av andre sentraldempende rus- eller legemiddel.

Forholdet er enda mer utpreget for buprenorfin hvor blodkonsentrasjonsnivåene etter intravenøs injeksjon kunne bli minst 2 ganger høyere enn etter sublingualt inntak, og dessuten med mer hurtig innsettende virkning. Igjen ledsages injisering av en betydelig økning i risiko for overdose, spesielt dersom det kombineres med benzodiazepiner.

Dersom morfinpreparater (tabletter) som er dosert for peroralt inntak, inntas via intravenøs injeksjon, vil den akutte morfin konsentrasjonen i blod og hjerne kunne bli minst 2-3 ganger høyere enn ved tilsvarende inntak peroralt. Dette øker risikoen for overdosering dramatisk. SROM - langtidsvirkende morfin er laget med en «film» rundt morfinmolekylene. Filmens egenskaper gjør at morfinsulfatet inne i tablettene gradvis frigjøres i tarmen og dette regulerer langtidseffekten. Innholdet i langtidsvirkende morfin, altså virkestoffet, innenfor «filmen» som omgir preparatet, er morfinsulfat eller morfinklorid, som i prinsippet er både hurtigvirkende og korttidsvirkende morfin. I 24-timers morfin er dosen som skal brukes for 1-gang-i-døgnet dosering, tilpasset nettopp gradvis frigjøring av morfininnholdet. Dersom tablettene/kapslene slemmes opp og løses til injeksjonsvæske, kan denne gradvise effekten bli borte slik at effekten kommer raskere og sterkere.

Depotinjeksjoner slik som nå finnes for buprenorfin, er designet slik at medikamentet gradvis frigjøres/absorberes slik at konsentrasjonen i blodet holder seg stabil i hele den angitte virketiden for medikamentet (1 uke eller 4 uker).

### Metadon

Metadon er et syntetisk fremstilt opioid hvor molekylene har to racemiske varianter, såkalt speilvendte venstredreie (L-metadon) og høyredreie (R-metadon). Det er den venstredreie (L-metadon) som er viktig for virkningen i LAR, og som i en blandet løsning med R og L metadon (vanlig metadon), utgjør 50% av innholdet. Metadon suges vanligvis opp godt fra tarmen og metaboliseres lite (ca 80% opptak) før det kommer over i blodbanene. Det har derfor høy biotilgjengelighet ved peroralt inntak. Medikamentet er

relativt stabilt med en virkning som varer i 24-36 timer og er derfor velegnet til peroral dosering en gang i døgnet. Det er imidlertid noen som har en raskere nedbryting i kroppen slik at varigheten kan være vesentlig kortere. Enkelte medikamenter som noen antibiotika induserer raskere nedbryting. Noen antidepressiva vil gi langsommere nedbrytning og med det tendens til opphopning av legemiddelet.

Det er dessuten kommet et eget metadonpreparat uten den inaktive høyredreieende delen av molekylene. «Levometadon» (altså kun L-metadon) har derfor en «renere» metadoneffekt, og dette kan oppleves gunstig av noen. Det gir dessuten i noe lavere grad QTc-forlengelse (tendens til hjerterytmeforstyrrelse). Dersom en pasient normalt bruker 90 mg daglig med (vanlig metadon (både R og L metadon blandet) skal man altså tilsvarende doseres kun med 45 mg daglig med Levometadon.

### Buprenorfin

Buprenorfin doseres normalt som sublinguale resoribletter. Disse skal holdes under tungen slik at medikamentet suges opp gjennom munnslimhinnene og kommer direkte over i blodet. Biotilgjengeligheten (den andelen av medikamentet som kommer over i blodet og hjernene) ved sublingual absorpsjon er opptil 50% av dosen. Buprenorfin omdannes etter eventuell nedsvelgning og bare en liten del når frem til blodbanene (på grunn av omdanning i leveren hvor blodet fra tarmen passerer først). Resoriblettene kan også blandes/slemmes opp i væske, og injiseres. Ved injeksjon vil 100% av den administrerte dosen bli biologisk tilgjengelig i blod/hjerne og med det kunne gi overdose (også hos en som er vant til sublingualt buprenorfin), Det er derfor laget et kombinasjonspreparat med nalokson sammen med buprenorfin for å gjøre legemiddelet mindre attraktivt å injisere. Nalokson suges ikke opp gjennom slimhinnene slik at biotilgjengeligheten er svært lav (nær 0% for nalokson). Det som svelges ned med spyttet nedbrytes slik det ikke kommer over i blodbanene. Riktig brukt (opptak fra munnslimhinnen) får brukeren derfor en nesten helt ren buprenorfineffekt ved kombinasjonspreparatet. Dersom legemiddelet injiseres vil naloksonelementet være 100% biologisk aktivt. Nalokson er en antagonist som blokkerer og derfor forhindrer effekt av opioidet. I stedet for attraktiv virkning kan en få abstinensreaksjoner og ubehag ved injeksjon av kombinasjonspreparatet. Kombinasjonspreparatet har altså primært buprenorfin effekt ved sublingualt inntak, men redusert opplevd opioid effekt ved injeksjon sammenlignet med om man brukte buprenorfin

mono-preparat. Dermed vurderes kombinasjonspreparatet å ha en bedre sikkerhetsprofil. Det betyr lavere risiko for overdosering ved bruk på ikke-medisinsk måte enn monopreparatet, og også at det er mindre attraktivt og relevant å videreformidle til andre. Buprenorfin finnes dessuten som et plaster/film til å sette på innsiden av kinnnet med bedre/raskere opptak av medikamentet i munnslimhinnen.

Viktigere er det at det er kommet buprenorfin depotpreparater til subkutan bruk. Disse preparatene skal ikke gis intravenøst eller intramuskulært fordi dette gir for rask stigning av nivå i serum med fare for uønskete virkninger. Depotpreparatene (injeksjoner) har varighet opptil en uke eller en måned, avhengig av type og innhold av aktivt medikament. Disse preparatene gir høy sikkerhet uten fare for at medikamentet kommer på avveie (lekkasje). Buprenorfin har liten eller ingen generell sentraldempende virkning, sammenlignet med fullagonisten metadon. Enkelte kan oppleve uro og angsttendenser, evt noe hodepine, ved oppstart av buprenorfin. Dette er vanligvis forbigående.

#### SROM – langtidsvirkende morfin

Langtidsvirkende morfin er som metadon fullagonister og virker på alle typer opioidreseptorer i hjernen, med lineær doserespons virkning. Biotilgjengeligheten av morfinsulfat (innholdet i SROM) er i størrelsesorden 30-50% av inntatt dose ved peroral bruk (altså når man svelger en tablett). Dvs førstepassasjemetabolismen i leveren etter opptak fra tarm er betydelig for SROM. Frem til nå har langtidsvirkende morfin i hovedsak kun vært tilgjengelig som Dolcontin, et medikament som har virkning på 6-12 timer og er registrert som et smertestillende medikament. Dolcontin har primært vært til bruk i unntakstilfeller der de ordinære LAR legemidlene ikke har gitt tilstrekkelig effekt og hvor det vurderes at pasienten er stabilisert og kan samarbeide om å etterleve medikamentadministreringen. Det må doseres to til fire ggr daglig, og dette svekker brukbarheten i forhold til pasienter som ønsker ta-hjem-doseringer i LAR.

Det nye nå er tabletter eller depotkapsler (SROM) med 24 timers virketid godkjent som LAR medikament. På grunn av førstepassasjemetabolismen, se over, for SROM må det doseres relativt sett høyere enn ved metadon for tilsvarende effekt gjennom hele døgnet. Dersom en pasient skal konverteres fra for eksempel metadon til langtidsvirkende morfin er konverteringsfaktoren i størrelsesorden 1:5 til 1:8, dvs har man 90mg metadon som LAR

medikamentdosering skal man ha ca 600 mg eller mer i døgnet i langtidsvirkende morfin, inntatt en gang om dagen.

SROM preparater inneholder vanligvis en membran («film») som sørger for langsom frigjøring av innholdet (morfinsulfat eller -klorid) i tarmen. Det er membrantypen og ikke typen salt som bestemmer frigjøringshastigheten. Designet med en slik filmomsluttet medisin er at frigjøringen tar så lang tid at det foreligger farmakologisk aktive morfinkonsentrasjoner i hjernen i en 24 timers periode. Ved knusning eller tygging vil morfinfrigjøring endres/økes, og preparatene kan også løses opp til intravenøs bruk.

Morfinsulfat, er i seg selv et hurtigvirkende og kortidsvirkende preparat, og kan ha et stort misbrukspotensial.

Dersom man injiserer en knust tablett med SROM vil man få 100% av legemiddelet i blodet (100% biotilgjengelighet) og man vil kunne overdoseres på samme dose som man ellers tåler etter peroralt inntak (biotilgjengelighet på 30-50%), dvs får hurtigvirkende effekt på 2-3 ganger det man er vant med ved peroralt inntak.

Metadon og SROM har betydelige likheter. Den «opplevde virkning» av SROM og metadon, inntatt som forskrevet i LAR, er for eksempel relativt like. I blindforsøk har mange pasienter vansker med å skille mellom de to medikamentene, men det er vist at SROM har noe mindre generell sentraldempende effekt. Enkelte pasienter opplever seg derfor noe mer vitale og «liker» behandlingen bedre. Det er imidlertid ikke vist at det er noen systematiske og vesentlige forskjeller i stabiliserende virkning eller i forekomst av annen rusmiddelbruk ved de to medikamentene. Det er heller ikke vist at pasientene holder seg lenger i behandling (retensjon) ved bruk av SROM. Pasienter i behandling med SROM opplever opioid-relaterte bivirkninger i omtrent samme omfang som pasienter behandlet med metadon<sup>4</sup>. Negative og

---

<sup>4</sup> M Ferri et al. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence 2013. Cochrane review <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740540/>

Mostøl et al .Alternative opioid agonists in the treatment of opioid dependence 2017; FHI <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2017/alternative-opioidagonister-i-behandling-av-opioidavhengighet-rapport-2017.pdf>

utilsiktede hendelser var mer vanlig hos pasienter i SROM enn blant metadonbehandlede pasienter i de nokså få sammenligningsstudiene som finnes.

## Behandlingen

### Oppstart og medikamentvalg

Når en LAR medisiner skal starte opp, er det mange hensyn å ta i tillegg til sikkerhets- og forsvarlighetshensyn. Dette inkluderer både pasientens samarbeidsevne, rusmiddelbruk, somatisk og/eller psykiatrisk samsykelighet, sosiale forhold som bosituasjon, rusfrie eller ikke-rusfrie sosiale nettverk, sosial støtte etc. I tillegg kommer pasientens preferanse. Mange pasienter som søker seg til en LAR behandling har erfaring med LAR medisiner, enten fra tidligere behandlingsepisoder, eller fra LAR medisin ervervet på annen måte.

Det er viktig å undersøke somatisk helse. Har man nedsatt nyre eller leverfunksjon må man ta hensyn til det, både i medikamentvalg og dosering. Er det familiehistorikk eller EkG som tilsier at man skal være oppmerksom på hjerterytmeforstyrrelser, bør man velge enten langtidsvirkende morfin (dersom man velger opioid fullagonist) eller helst velge buprenorfin. I tillegg er det slik at spesielt metadon (og SROM), i noe større grad gir en generell sentraldempende effekt, og tendens til «tunghet» eller sløvhet, enn behandling med partiell agonist. Er pasienten i arbeid eller student, er det hensiktsmessig at man er så klar i hodet som mulig, og man kan da fortrinnsvis forsøke med buprenorfin, som normalt gir mindre av slike sentraldempende generelle effekter. Har man derimot alvorlig angst, eller f.eks flashback fra PTSD, så kan nettopp de ekstra sentraldempende effektene som metadon gir, være hensiktsmessig og gi bedre samlet symptomlindring.

Det blir altså en samlet og individuell vurdering som må gjøres når man skal velge LAR-medikament. Dette skal foregå i dialog med og etter å lytte til pasientens ønsker og behov, altså ved en individuell vurdering, hvor legen til slutt beslutter.

I tidligere retningslinje (frem til mai 2022) var buprenorfin i kombinasjon med nalokson spesifisert som et førstevalg for alle nyoppstartede behandlinger. Det var spesielt den fordelaktige sikkerhetsprofilen til buprenorfin-kombinasjonspreparatet som lå bak den anbefalingen. Det gjelder selvsagt fortsatt at man bør velge et preparat som er sikrest mulig både for pasient og omgivelser (dvs gir mindre risiko for lekkasje), men det er altså ikke eneste hensyn å ta, og i dag er buprenorfin og metadon sidestilt som medikamentvalg. Sidestilt betyr likevel ikke at dette er identiske medikamenter eller at de er «valgfritt» for

pasienten. Behandleren er ansvarlig og den som beslutter etter en samlet vurdering. Langtidsvirkende morfin er et unntaks medikament og et 2.linje valg i LAR, der ett eller begge av de to sidestilte førstevalgene ikke har gitt tilstrekkelig effekt eller gir for plagsomme bivirkninger. For enkelte vil det kunne være aktuelt å starte SROM direkte i en ny behandlingsepisode, spesielt dersom pasient og behandler har tidligere erfaring fra ett eller begge av de to ordinære LAR-legemidlene; buprenorfin eller metadon. Muligheten ved å dosere morfin som en-gang-i-døgnet medikament slik som med 24-timers SROM vil gi økt mulighet som unntaksmedikament enn hva som var situasjonen med Dolcontin.

### Lekkasjeproblemet

LAR medisiner som er gitt til LAR pasienter, blir i noen grad delt og/eller omsatt på det illegale markedet. I Norge kan stabile pasienter normalt få med seg opptil 6 doser med LAR medisin, dvs henting 1 gang per uke, men mange må også hente oftere (og med det får færre ta-med hjem doser med seg). I oppstartsfasen av LAR skal behandler og pasient i samarbeid finne frem til pasientens individuelle dosering etter gradvis opptrapping. Medikamentene vil da normalt måtte hentes og inntas ved «observert inntak» daglig. Gradvis i det videre forløpet av behandlingen vil pasienter som stabiliseres kunne få med en eller flere LAR-medisin doser til «ta-med-hjem» og med det få en mer normalisert livssituasjon. Hovedregelen er imidlertid at man ikke kan få med medikamenter for mer enn en uke av gangen.

Det er vanlig at den dagen man henter medisin for flere dager, enten på behandlingsstedet eller på apoteket, må man ta den dagens medikamentdose på stedet (observert medikamentinntak). Dette fordi man ikke vil at en pasient skal trappe seg selv ned, uten at behandler vet om det, og likevel fortsette og hente ut medisiner, som om man brukte det slik som forskrevet. Nytteverdien av dette tiltaket er noe omstridt.

Pasienter som vurderes ustabile eller har pågående rusmiddelbruk, skal vanligvis ikke få med medikamenter i ta-hjem dosering. Det er altså pasienter som er vurdert som stabile som noe paradoksalt, enklest kan forårsake lekkasje av LAR legemidler. En metodikk som er beskrevet, er at pasienter gjennom noen dager klarer seg med f.eks ca 70% av medikamentdosen sin selv, og da i løpet av 2-3 dager kan spare opp en medikamentdose som kan deles/omsettes. Det er også mulig å tenke seg at LAR legemiddel kan smugles fra andre land hvor pasientene har liberal tilgang på medikamentene, eller produseres illegalt

og smugles. Det skjer nok beslag av LAR medisiner på grensen fra tid til annen, men ikke i et slikt omfang at det forklarer alt som omsettes i Norge, så majoriteten som omsettes i Norge stammer nok fra norske LAR pasienter. Det betyr absolutt ikke at alle LAR pasienter selger eller deler LAR medisinen, men noen gjøre det også blant de som er vurdert som stabiliserte.

#### Overdoser med LAR-medikament

I Norge har vi 30-50 metadonrelaterte overdosedødsfall i året, og kun mellom 5-10 av disse er blant personer som er LAR pasienter. Ca 80 % av metadondødsfallene kommer derfor hos personer som ikke var i LAR da de døde av metadonoverdose<sup>5</sup>. Fra en norsk studie blant LAR pasienter (NorComt 2012-16 – *innsendt manuskript*) fant vi at nær 1/5 av pasientene hadde delt eller solgt sitt LAR legemiddel en eller flere ganger de siste 12 månedene i behandling. Ca 1/3 oppgav dessuten at de hadde brukt LAR legemiddel på «ikke-medisinsk» måte siste år, for eksempel kjøpt illegalt LAR legemiddel eller injisert midlet. Med andre ord, det er ikke helt uvanlig at personer i LAR behandling enten videreformidler eller bruker LAR medisin på ikke-forskrevet måte.

#### Sikkerhetstiltak

Det er forebygging av lekkasje og ikke-medisinsk bruk som er begrunnelsen for sikkerhetstiltak, som begrensnig i antall «ta-med hjem» doser, valg av tryggest mulig medikament og monitorering av evt pågående rusmiddelbruk i LAR. I forarbeidet med den siste retningslinjer ble det reist tvil om sikkerhetstiltakene er nødvendige på bakgrunn av at studier viste at av sikkerhetstiltak ikke endret behandlingsresultatene. Men formålet med sikkerhetstiltakene er ikke å bedre resultatet i behandlingen eller opplevelsen for den enkelte pasient, men å redusere faren for skade for pasient og samfunn. Dersom studier viser at bruk av sikkerhetstiltakene ikke endrer resultatene i negativ retning er det et argument for tiltakene. Utfordringene knyttet til bruk av sikkerhetstiltak ville være at sikkerhetstiltakene førte til større frafall eller motvilje mot behandling. Dette er altså ikke vist i publiserte studier. I Norge er retensjonen i LAR generelt høy, og majoriteten forblir langvarig i behandlingen.

---

<sup>5</sup> Bernard et al Methadone-related deaths in Norway 2013 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23246070/>

Det er likevel viktig å minne om at slett ikke alle LAR pasienter forsøker å lure behandleren i forhold til LAR-medisinene. Snarere tvert om, de fleste LAR-pasienter ønsker å forholde seg til regler og rutiner og få best mulig utbytte av behandlingen.

En behandlingsmodell basert kun på mistillit er ingen god modell. Det er med andre ord en balansegang med lavest mulig risiko, men samtidig høyest mulig livskvalitet og autonomi for pasienten som må tilstrebes.

## DEN «NORSKE» LAR-MODELLEN

Den norske LAR modellen har over tid utviklet seg til å bli en moderne modell med høy dekningsgrad, kanskje så mye som 80% av målgruppen for LAR er i behandling (2023), høyere enn de fleste land. Status viser også en aldrende pasientpopulasjon som blir i behandlingen over tid (høy retensjonsgrad (opptil 75% i behandling ett år etter oppstart)<sup>6</sup>. Helseoppfølgingen er også i hovedsak god, spesielt i forhold til hepatitt C<sup>7</sup>. Ca 2/3 av pasienter oppgir at de er brukbart fornøyde med behandlingen, mens inntil ¼ ikke er fornøyd. I en spørreundersøkelse utført av ProLARNett oppga imidlertid en betydelig andel (blant drøyt 800 deltagere) misnøye med LAR og liten grad av medvirkning i behandlingen<sup>8</sup>. Det kan innvendes at datainnsamlingsmetodene brukt ikke førte til et nasjonalt representativt utvalg. Likevel viser prosjektet at flere hundre LAR pasienter ikke opplever tilstrekkelig brukermedvirkning, eller er misfornøyd med sin behandlingssituasjon. Dette indikerer et forbedringspotensial, samtidig som det vil være en urimelig forventning at en behandlingsmodell som skal balansere en rekke behov vil gi 100 % pasientfornøydhet. Få andre behandlingsformer i Norge har en så grundig dokumentert behandlingsmodell som LAR er i Norge, gjennom den årlige nasjonale statusundersøkelsen, inklusive data som indikerer brukbart høy pasient fornøydhet nasjonalt.

Sammenlignet med andre land gir den norske LAR modellen gode behandlingsresultater og lav grad av uønskede hendelser. LAR modellen ble i en studie publisert i 2021 vist å føre til i størrelsesorden 100 færre årlige dødelige overdoser, enn dersom LAR ikke hadde vært

---

<sup>6</sup> Bukten et al 2014. Factors associated with dropout among patients in opioid maintenance treatment (OMT) and predictors of re-entry. A national registry-based study. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24960556/>

<sup>7</sup> EMCDDA 2023 Viral hepatitis elimination barometer among people who inject drugs in Europe [https://www.emcdda.europa.eu/publications/data-factsheet/viral-hepatitis-elimination-barometer-among-people-who-inject-drugs-in-europe\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/data-factsheet/viral-hepatitis-elimination-barometer-among-people-who-inject-drugs-in-europe_en)

<sup>8</sup> ProLar Nett. Hvordan opplever brukerne LAR-behandlingen de mottar og i hvilken grad medvirker de i egen behandling? Spørreundersøkelse 2021



tilgjengelig i Norge<sup>9</sup>. Det var et estimat basert på behandlingsmodellen og antallet i behandling i 2016 og overfører vi den kunnskapen til 2023, er kanskje det årlige antall overdoser som forebygges gjennom LAR noe over 100 årlige dødsfall. Men det er jo også slik at dersom balansen mellom tilgjengelighet, sikkerhet og kvalitet knyttet til LAR endres vesentlig så kan den overdose-«besparende» effekten av LAR endres. I en nokså nylig publisert studie fra SERAF, fant man at i Danmark, er overdosedødeligheten omtrent identisk både i og utenfor LAR i en gruppe LAR pasienter som er fulgt over tid. Dette er i kontrast til i Norge, der vi gjentatt har vist at overdosedødeligheten i LAR er omtrent 1/5 av hva situasjonen er utenfor LAR<sup>10 11</sup>.

### Oppstart av behandlingen

I internasjonale studier av opioid vedlikeholdsbehandling (tilsvarende LAR) er de 4 første ukene i behandling beskrevet som en periode med høy overdosedødelighet. Det samme er de første 2-4 ukene etter avsluttet LAR. I norske studier har vi ikke sett økt dødelighet i de 4 første ukene i LAR. Dette har naturlig sammenheng med noen særtrekk. I Norge er LAR forankret i spesialisthelsetjenesten hvor spesialisert personell står for oppstarten i LAR. Oppstarten skjer de fleste steder oftest med en periode hvor pasienten er inneliggende døgnpasient. Dette gir gode og trygge rammer. Det er dessuten oftest erfarne spesialistutdannede kolleger som står for oppstarten i Norge. I en del andre land kan LAR startes opp av fastleger, evt andre allmennleger. Leger i vanlig praksis vil naturlig nok sjelden starte opp noen i LAR, kanskje ikke hvert år engang. Fastlege-oppstart i LAR vil normalt også være en poliklinisk oppstart, og legen har begrensede muligheter til å følge opp de psykososiale vanskene som pasienten også har utfordringer med i denne ofte krevende fasen i LAR. Den norske modellen har altså flere positive trekk. Det er ikke noen økt risiko i starten av behandlingen, og modellen med samarbeid med kommunale instanser gir økte muligheter til samarbeid. Oppstarten i den norske modellen gir derfor bedre resultater enn i en del andre land.

---

<sup>9</sup> Røgeberg et al 2021. Opioid overdose deaths and the expansion of opioid agonist treatment: A population-based prospective cohort study. *Addiction*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34738682/>

<sup>10</sup> Bukten et al 2019. From restrictive to more liberal: variations in mortality among patients in opioid maintenance treatment over a 12-year period. *BMC Health Services Research* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31391048/>

<sup>11</sup> Gabrhelík et al 2023. Large variations in all-cause and overdose mortality among >13,000 patients in and out of opioid maintenance treatment in different settings: a comparative registry linkage study. *Frontiers in public health* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37809010/>

## Den videre behandlingen -

Behandlingen skal etter en stabiliseringsperiode ofte fortsettes hos fastlegen i dialog med spesialisthelsetjenesten. Dersom det skal byttes medikament eller gjøres vesentlige doseendringer etc skal dette skje i samråd med spesialisthelsetjenesten – «LAR-legen», som er rusmedisiner. Samtidig kan behandlingen gjennom fastlegen samordnes med annen medisinsk behandling og integreres i samlet medisinsk oppfølging. Dette er viktig fordi LAR behandling er tenkt å være en langvarig og for enkelte en livslang behandling. Da er det viktig å finne en balansegang mellom det å skulle fokusere på sikkerhet, og det å skulle tilrettelegge for en behandling som kan tilpasses pasientens andre behov og ønsker. Forholdet mellom sikkerhet og normalisert liv blir da viktig.

LAR legemidlene består av langtidsvirkende opioider som kan gi typiske bivirkninger slik som obstipasjon, tretthet osv. I tillegg kan det oppstå andre bivirkninger som endret kjønnsormonbalanse. En del LAR pasienter (mannlige) kan derfor trenge testosterontilskudd for å opprettholde normal seksualfunksjon. I tillegg er komorbide tilstander vanlige, både psykiske og somatiske, og disse bør kartlegges, diagnostiseres og behandles/følges opp. Dette gjelder ikke minst i en aldrende LAR populasjon der mer enn 40% av LAR pasientene er 50 år eller eldre<sup>12</sup>.

Den norske modellen er velegnet til å følge opp disse forholdene på en adekvat måte, men samtidig viser evalueringene av LAR at koordinasjon og samordning med ulike instanser i spesialisthelsetjenesten og det kommunale apparatet ikke sjeldent svikter. Det er derfor betydelig rom for forbedringer.

LAR behandlingen er prinsipielt rehabiliteringsorientert og skal bygge på en helhetsforståelse av pasientens livsproblemer og utformes som en kombinasjon av medikamentell behandling og psykososial oppfølging med rehabiliteringsmålsetning. De psykososiale tiltakene handler

---

<sup>12</sup> Nesse et al 2023. Statusrapport for LAR 2022, SERAF rapport 1-2023  
<https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2023/seraf-rapport-nr-1-2023-statusrapport-2022.pdf>

ofte om å etablere en stabil bosituasjon, trygdeordninger og en daglig meningsfull aktivitet. Samordning med sosialfaglige vurderinger i LAR-tiltakene og de kommunale tiltakene forankret i NAV og ruskonsulenter i kommunene er derfor viktig.

### Noen kritikkpunkter

En god del brukere ønsker vesentlig større grad av medbestemmelse i behandlingen og større vekt på livskvalitet og rehabilitering. Dette er områder med pågående utviklingsarbeid. Et annet forhold er ulikheter mellom LAR-sentrene. Dette er en kritikk som er kommet i forhold til mange områder i helsevesenet, og noe av årsaken er ulike forutsetninger geografisk og sosialt. Enkelte LAR-sentre som LAR i Bergen gir i stor grad behandlingen gjennom LAR-sentre og bruker i liten grad fastleger og apotek. Andre som f.eks LAR i Asker og Bærum involverer fastleger på en helt sentral måte fra start, og har mye mindre fokus på «spesialisthelsetjeneste- aspektet» av LAR. Det har også vært en del ulikheter i praksis og holdninger når det gjelder pasientenes eventuelle bruk av rusmidler og holdninger til samtidig bruk av f.eks cannabis og benzodiazepiner. LAR er organisert med regelmessige ledermøter hvor disse forholdene diskuteres. Dette har over tid ført til betydelig harmonisering av praksis. Enkelte har foreslått at behandlingen i større grad skal overføres til kommunalt nivå og til fastlegene. Dette vil med stor sikkerhet føre til betydelig større ulikheter og fare for uthuling av sentrale premisser i modellen slik den har utviklet seg og endret seg over tid. Den overdosebesparende effekten av LAR slik vi kjenner det, vil kunne settes i fare, med slike betydelige endringer i tilnærmingen.

### Samlet vurdering

LAR i Norge er i dag en relativt velfungerende landsdekkende behandling uten økt risiko for død etter oppstart og med relativt moderate problemer med lekkasje og skadekonsekvens for individ og samfunn. Summen av behandlingsmodellen er mer enn 100 sparte overdoseliv årlig. Modellen er velegnet til å tilpasses ulike forhold rundt om i landet og utviklet slik at den hviler på adekvat kompetanse med mulighet til helhetlig behandling bygget på kommunale ressurser og spesialisthelsetjenestens kompetanse og muligheter. Behandlingsmodellen i Norge har utviklet seg over tid i løpet av de siste 25 årene. Den har gjennomgått en liberalisering og modernisering sammenlignet med opprinnelige modell, med redusert, men også bevart fokus på sikkerhet og forsvarlighet og balansert med økt vekt på brukerinnflytelse.

## NYE TIDER – NOEN VURDERINGER FRA SERAF

### Kritikken mot LAR

Det er vanskelig å se at modellen bør endres for å motvirke forskjeller i behandling eller fordi deltakelsen generelt ikke er høy nok. LAR i Norge er blant de som høyest dekningsgrad og lavest overdosemortalitet. Enkelte rusbrukermiljøer er imidlertid mer skeptiske og vanskelige å nå. Dette bør imidlertid møtes ved spesifikke strategier som lavterskeltak og oppsøkende virksomhet slik det er gode erfaringer med. Økt ansvar for fastleger som primæransvarlige for LAR er en tvilsom vei, ikke minst fordi vi har et økt problem med misbruk og overdosedødsfall knyttet til legeforskrevne opioider knyttet til smertebehandling. Fastlegeordningen er også under betydelig press, og en modell der flere oppgaver som krever tid og ressurser skal overføres til fastleger, virker uklokt, og må forventes å ledsages av svakere resultater for LAR behandlingen nasjonalt.

### Endringene i nasjonale retningslinjer

Den reviderte nasjonale retningslinjen for LAR<sup>13</sup> bygger i hovedsak på den opprinnelige og innarbeidete modellen som er utviklet gjennom mer enn 20 år, men modererer sikkerhetsanbefalingene, anbefaler flere medikamentvalg og økt brukerinnflytelse. I tillegg kommer nå innføringen av et nytt medikament, SROM med 24 timers varighet. Disse endringene er positive og bør møtes med endringsvilje, men de kan også skape usikkerhet og mulighet for uønsket variasjon i praksis. Dette notatet tar sikte på å synliggjøre sentrale premisser i LAR for en best mulig utvikling videre og notatet bygger på erfaringene fra flere typer LAR-forskning og på de årlige statusrapportene, samt deltagelse i de nasjonale LAR-ledermøtene.

### Noen fremtidsperspektiver for LAR

Å søke seg til LAR behandlingen er et uttrykk for å søke om hjelp i en situasjon man ikke rår over selv. Situasjonen kjennetegnes ofte av at personen ved behandlingsstart har lav «indre (intern) kontroll» over opioidbruken. I en slik tidlig fase i behandlingen vil det derfor ofte være behandlerens ansvar og rolle å bidra med en «ytre (ekstern) kontroll» i form av trygge medikamentvalg og forsvarlighetstiltak. Behandler må ta ansvar for at behandlingen er

---

<sup>13</sup> Helsedirektoratet (2022). Nasjonal faglig retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved opioidavhengighet [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 30. november 2022, lest 26. oktober 2023). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/behandling-ved-opioidavhengighet>

sikker og forsvarlig, samtidig finne en form i behandlingen som gjør at pasienten forblir i behandlingen (ivaretar høy retensjon). Over tid, og ideelt etter en periode med stabilisering i LAR vil det være et behandlingsmål at pasienten selv får styrket indre kontroll og selv bærer mer av ansvaret for sikkerhet i behandlingen, mens behandler kan gi mer ansvar til pasienten og utøve mindre ekstern kontroll for å ivareta forsvarligheten. Hvor lang tid en slik prosess tar og hvor langt pasienten selv kan bære ansvaret for større deler av forsvarligheten i behandlingen varierer mellom pasienter og må tilpasses det kliniske bildet. Tidlig i en oppstartsfase i LAR vil det ofte være behov for å vektlegge restriktive behandlingstiltak i større grad, enn senere i behandlingen når pasienten er stabilisert, og når tillit og samarbeid mellom pasient og behandler er bedre etablert.

## FASER I LAR-MODELLEN

LAR i Norge var initialt fokuset på bygge ut tilstrekkelig kapasitet, slik at ventelister kunne tas unna og behandlingen ble utviklet med tre faser: søknad, oppstart og stabilisering. I dag er det behov for en mer differensiert behandlingsmodell. Noen LAR pasienter, har vært med siden starten «Stabilisering i LAR» bør sees på som mer differensiert og i hvert fall deles inn i 2 faser som «tidlig stabilisering» og «etablert langvarig stabil fase» i LAR. Noen bruker lang tid, eller når aldri en helt stabil fase, og kan kanskje best beskrives ved en «langvarig ustabil / skadereduksjons fase».

Det er dessuten etter hvert mange i LAR som nå nærmer seg eller er kommet i pensjonistalderen, dvs kanskje er det behov for en «LAR-pensjonist fase», der fokus er mer eksplisitt på livskvalitet og «fred og ro», enn aktiv rehabilitering. Noen blir syke og nærmer seg livets slutt i LAR «LAR ved livets slutt» er derfor også blitt en realitet å forholde seg til. Noen som har vært i LAR over tid, og vil ønske å trappe ned og avslutte LAR. Dette peker i retning av at LAR også bør ha en strukturert tilnærming til avslutning i LAR som en strukturert fase (evt 2), med «Nedtrapping fra LAR fra stabil rusfri» fase, og «Nedtrapping fra LAR i ustabil» fase. I tillegg er det en fase, som kan dukke opp i løpet av alle de andre fasene nevnt over; «akutt krise i LAR» fasen, som man bør ta høyde for i planleggingen av behandlingen og etablere en plan for.

Nedenfor er de beskrevne fasene listet opp med noen kommentarer til hver av dem som forslag til et rammeverk klinikere kan kategorisere behandlingsformen inn i.

Overordnet kan man tenke at de to hovedretningene i LAR; rehabiliteringsmålsetting og skadereduksjonsmålsetting, begge har de fleste av fasene nevnt under. Generelt vil det være naturlig å tenke mer på sikkerhet og forsvarlighet for pasienter i skadereduksjon enn i rehabilitering, men igjen det kommer an på hvilken fase pasienten er i og også en individuell vurdering.

#### **Søknadsfase** (Varighet: fra dager til uker)

Dette er tidsrommet fra pasienten aktivt søker seg til LAR, og frem til den medikamentelle behandlingen starter. Dette er vanligvis en kortvarig fase (og den bør være kortvarig), men og en del formalia etableres. En del pasienter gjennomfører en inneliggende avrusningsbehandling i denne fasen, før man trapper opp gradvis på LAR medisiner. Situasjonen før LAR medisiner er startet, er sårbar for rusmiddelbruk.

#### **Oppstartsfase** (Varighet: fra uker til måneder)

I oppstartsfasen i LAR introduseres LAR medikamentet gjennom en gradvis opptrapping, for noen som inneliggende pasient, for andre poliklinisk.

Valg av medikament vil være viktig sammen med tilstrekkelig sikkerhetstiltak. Dette er en fase i behandlingen som er forbundet med risiko, og internasjonalt er det vist en økt risiko for overdosedødsfall i oppstartsfasen, selv om vi ikke har erfart dette i Norge. Samtidig rusbruk gjør situasjonen mer uforutsigbar og vil kreve mer aktiv sikkerhetstilnærming. Hyppig klinisk kontakt, og daglig observert medikamentinntak er vanlig i oppstartsfasen, sammen med innhenting av nødvendig informasjon om bruk av andre rusmidler, som vil kunne påvirke både medikamentvalg og dosering/opptrappingstempo.

#### **Tidlig stabiliseringsfase** (Varighet: fra måneder til år)

Etter noen uker med opptrapping og etablering av en stabil individuelt tilpasset dose LAR medisin, starter for mange en tidlig stabiliseringsfase, hvor sug etter å ta opioider forsvinner og abstinens skal være fraværende. Å finne det rette doseringsnivået kan ta noe tid. I denne fasen vil noen pasienter erfare og plages av bivirkninger, som kan bety at man igjen skal enten vurdere å endre doseringen eller også endring av medikamentvalg i LAR. Det bør

likevel være slik at man forsøker en periode helst på noen måneder, før man sikkert fastslår at medikamentvalget ikke er egnet og man skal forsøke bytte.

Videre i denne fasen bør det være fokus på 'R'en i LAR og rehabiliteringsarbeidet med etablering av stabil bolig, daglig aktivitet og eller trygdeordning. I tillegg bør somatisk og psykisk helse utredes. Livsstilsveiledning slik som røykeslutt, fysisk aktivitet og sunt kosthold kan etableres tidlig i denne fasen i LAR. Henteordning for LAR medisin, med færre enn daglige hentinger vil være naturlig å gradvis introdusere/prøve ut i denne fasen og hvor grad av samtidig rusbruk, nødvendigvis vil påvirke valgene rundt sikkerheten.

### **Etablert langvarig stabil fase** (Varighet: i en årrekke)

I denne fasen i LAR som gjerne starter etter et par år i LAR, og kan vare i en årrekke, er fokuset på vedlikehold av det som er oppnådd av stabilitet, og på å bevare psykisk og somatisk helse, samt en god livskvalitet. Dette er en fase for de pasientene som i stor grad lever uten skadelig rusbruk, og som fungerer godt i LAR. For slike pasienter vil balansen for det å være i en langvarig «levelig behandling» og sikkerhetskravene kunne revurderes, og pasienter som er velfungerende vil kunne ta stort ansvar for egen behandling.

Fokus i behandlingen bør være på meningsfull daglig aktivitet. Fravær av daglig meningsfull aktivitet vil kunne gi kjedsomhet som igjen kan øke risikoen for tilbakefall. Mange pasienter i denne fasen vil kunne håndtere 1-2 ukentlige hentinger av LAR medisin godt.

### **Langvarig ustabil fase** (Varighet: kan vare i flere år)

Dette er en fase, der det er vedvarende rusbruk i tillegg til LAR medisiner over tid, og for eksempel som i skadereduksjonsbehandling der pasienten ikke ønsker å avvikle annet rusbruk. Dette er en situasjon som for de fleste vil gi lavere risiko enn å ikke være i LAR; men også en høyere risiko enn det å være i LAR uten tilsvarende samtidig rusmiddelbruk.

Tiltak i behandlingen vil være å bevare funksjon, og helse, samtidig som sikkerhet for pasient og omverdenen ivaretas. Både medikamentvalg og sikkerhetstiltak vil være viktige.

Regelmessig dokumentering av pågående rusmiddelbruk, er ikke hensiktsmessig over tid, og det er liten grunn til gjentatt prøvetaking. Man må heller velge medikamenter og utleveringsordninger som tar hensyn til pågående rusmiddelbruk. Noen medikamentvalg bør unngås og at man bør være restriktiv med å sende med flere medikamentdoser hjem. Dette bør vanligvis være hyppig klinisk kontakt, og begrensninger i forskrivning av tilleggsmedisiner

i LAR etc.

Motivasjonsarbeid rettet mot en mer stabil livsførsel, med mindre rusmiddelbruk som kan gi rom for mer fleksible tilnærminger i LAR behandlingen kan forsøkes. Dette er en av fasene i LAR der tydelig grensesetting er relevant og et klinisk ansvar.

### **LAR-pensjonist-fasen** (Varighet: I flere år)

I denne fasen har pasienten ofte vært i LAR i en årrekke, men vil også kunne ha utsikter til fortsatt langvarig LAR. Det er ikke naturlig at behandlingsapparatet har ambisjoner som pasienten ikke ønsker, eller ikke har klart tidligere. Med andre ord, i denne fasen bør fokus være mer på å bevare funksjon, og opprettholde best mulig livskvalitet og høy grad av verdighet. Pasienter i LAR-pensjonistfasen vil ofte ha betydelig og kanskje økende grad av somatisk sykkelighet. For mange eldre vil bivirkninger av medikamenter kunne bli mer uttalt og toleransen for LAR-medikamentene kan reduseres. I denne fasen er det viktig å etablere et tryggest mulig medikamentvalg, og tilhørende henteordning, uten stort fokus på å forbedre rusmestringen ut over det etablerte nivået. For pasienter med bivirkninger, eller somatisk sykdom er det å vurdere om LAR medisinen skal byttes til et tryggere preparat, slik som partielle agonist, eller lavere dose aktuelt. Dersom den kognitive fungeringen er svekket kan det å etablere medikamentutlevering via hjemmesykepleier være en metode å få til trygg medisiner, slik at glemsel ikke påvirker medisineren. Høy dose LAR medisin, spesielt kombinert med benzodiazepin, vil kunne forventes å påvirke kognitiv funksjon i negativ retning.

### **LAR ved livets slutt – fase** (Varighet: Normalt ikke mer enn et år, men så lenge som nødvendig)

I denne fasen har pasienten en medisinsk situasjon hvor behandlingen først og fremst skal sikre en verdig og trygg siste periode i livet (terminalfasen).

Pasientens rusmestring er ikke lenger i fokus, men livskvalitet, smertefrihet og verdighet er hovedprioritet. I terminal fase vil noen oppleve angst og frykt, og igjen vil behov for angstdempende medisiner kunne være aktuelt, og LAR i seg selv er ikke i strid med nødvendig angstdempende medisiner.

Viktigste prioriteringer er smertelindring og stabilisering, og behandlingen skal understøtte stabilitet og ikke være et bidrag til ekstra bekymring. Dersom tjenester som ikke er vant med



LAR behandling involveres, vil LAR behandlere kunne innta rollen med å veilede og støtte øvrige tjenester slik som palliative team etc. slik at LAR behandlingen kan fortsette uten komplikasjoner. Er det behov for revisjon av den samlede medisineringen bør LAR behandlere bidra til det med sin kompetanse på LAR og langvarig opioid vedlikeholdsbehandling. Smertelindring og angstdemping, er høyeste prioritet.

### **Nedtrappingsfase (Exit LAR) (Varighet: måneder til år)**

Nedtrapping fra LAR til ingen opioid vedlikeholdsmedisinering, er krevende for alle som har vært under langvarig LAR. Tidsperspektivet for slik nedtrapping, vil ofte dreie seg om mange måneder og kan ta opptil 1-2 år. Gradvis nedtrapping under medisinsk faglig veiledning, men med betydelig samarbeid med pasient er viktig. Pasienter som har vært langvarig stabile og rusfrie og som har en sosial situasjon rundt seg som understøtter nedtrappingsfasen og fasen etter LAR har best sjanse for suksess. Det er erfaringsmessig et fåtall som klarer å trappe seg varig ned og helt ut av LAR, men 10-20% av de som forsøker fra stabil fase, vil kunne klare det.

### Nedtrapping fra stabil LAR

Det er viktig at mye av prosessen er pasientstyrt, men også med støtte fra behandler og med en klar og forutsigbar nedtrappingsplan og avtale.

Det kan være viktig med tettere klinisk oppfølging i en slik fase. Dersom man er under fullagonist behandling er prosessen erfaringsmessig noe mindre krevende dersom man skifter til en partiell agonist underveis i prosessen. Noen har god erfaring med at den siste delen av nedtrappingen til ingen opioid behandling foregår inneliggende, mens andre klarer å gjennomføre det poliklinisk. Det er viktig at en del av behandlingsplanen man snakker om på forhånd er at det kan vise seg å bli for vanskelig å avslutte LAR helt. Dette bør ikke oppfattes som et nederlag, og man bør ha en plan for både hvilket medikament og hvor høy/lav dose man skal sikte seg mot, dersom man må trappe seg noe opp på medikamentet. For de som klarer å trappe seg ned til ingen opioid behandling, bør den ikke-medikamentelle kontakten og behandlingen i LAR fortsette så lenge det er behov for det.

Det bør være en klar plan for hurtig opptrapping og reetablering av LAR dersom behovet for det melder seg. Den kliniske oppfølgingen bør være tett.

### Nedtrapping fra ustabil LAR

En del pasienter i LAR slutter i LAR ved å la være å møte opp, dvs uteblir fra behandlingen.

Dette blir en form for utfasing av LAR, men betyr oftest en tilsvarende økning av bruk av ikke-medisinske opioider.

Skulle noen ønske å trappe seg formelt og veiledet ut av LAR fra en mer ustabil fase, bør man selvsagt også få klinisk støtte og veiledning i en slik fase. Pasientene kan også få råd og anbefalinger om at nedtrapping fra LAR kan føre til økt risiko, og fare.

Men dersom pasientene likevel ønsker en nedtrapping, må denne tilpasses både tempo pasienten med rimelighet kan følge opp, og den øvrige situasjonen både mht rusmestring og somatisk helse.

Dette kan være en krevende fase, hvor forsvarlighet er en viktig faktor, En nedtrapping der en depotinjeksjon settes, kan være en metode, der vedlikeholdsbehandlingen gradvis og sakte reduseres, ved at effekten av depotdosen gradvis går ut. Pasienten må gis grundig informasjon om risiko. Pasienten bør ha klar tilgang på fortsatt LAR behandling, og reopptrapping dersom motivasjonen endres.

Det bør aktivt drøftes risiko for overdose, og opplæring i bruk av nalokson og samtale om risikofaktorer som, blandingsbruk, injeksjon og å bruke alene bør gjennomgås.

**Akutt krise i LAR fasen** (Varighet: så lenge man er i LAR, del av behandlingsplan, revurderes minst årlig og ved behov)

Alle som starter i LAR bør ha en eksplisitt kriseplan som regelmessig revideres og oppdateres, slik at den passer pasientens behandlingsfase. I alle faser beskrevet over kan det oppstå en akutt krise, med mer ukontrollert rusbruk. Målet bør være tidlig oppdagelse, dvs god og trygg dialog mellom behandler og pasient, og tiltak som kan stoppe ruskrisen så raskt som mulig. Målet er at en krise skal løses med ny situasjon med bedre stabilitet etter så kort tid som mulig.

### Administrasjon og utlevering

I LAR i Norge har man vært nokså tilbakeholden med å levere ut tabletter for LAR behandling, begrunnet i faren for lekkasje (salg eller deling av tabletter) eller ikke-medisinsk bruk (f.eks knusing av tabletter og injisering). Dette gjelder både for metadon og morfintabletter, og farene øker selvsagt med antall tabletter utlevert. Det betyr at dersom

pasientene på tross av slik økt fare knyttet til selve medikamentformatet, må behandles med tablett vil det være naturlig å legge opp til en nokså restriktiv henteordning, og med det få eller ingen ta-med hjem doseringer. For langtidsvirkende morfin er det større grunn til å være forsiktig enn det vi har vært og er for metadon tablett. En av grunnene er at pulveret inne i tablettene/kapslene er kortidsvirkende morfin, dvs det kan gi svært alvorlige konsekvenser ved feilaktig bruk. Antallet tablett vil oftest bli nokså stort.

Dersom pasienten tilbys/benytt LAR medikamenter i tablett/kapsel administrasjonsform, er daglig observert inntak, eller hyppigere utleveringsfrekvenser, de viktigste forsvarlighetstiltakene behandleren rår over, og de som er mest aktuelle.

Tabellen (under) viser endel forskjeller mellom LAR medikamentene og agonistene som har betydning for sikkerhet og anbefalinger for forsvarlig behandling.

I en tilsvarende rettet rekkefølge er vurderingen for hvordan de tilhørende sikkerhetstiltakene (lav til høy relevans, fra venstre til høyre) kan benyttes i LAR. Når det gjelder tablett-basert LAR behandling er vurderingen vår at langtidsvirkende medikament har lavere risiko enn kortidsvirkende medikament og at mulighet/attraksjon for injeksjon er høyest for hurtigvirkende stoffer, slik som innholdet i 24-timers morfin. I tillegg er antall tablett som skal benyttes for normaldosering en vurderingsfaktor, hvor det å levere ut et stort antall tablett er forbundet med størst lekkasjeutfordringer.

### Noen forhold ved de enkelte medikamenttypene

I en vurdering av LAR legemidlers egenskaper knyttet til å gi rus, tilsvarende 1 i promille (alkohol), så er det oppgitt at buprenorfin gir en slik rus dose (ved iv administrasjon) alt ved 0,3mg dose. For metadon (inntatt peroralt) er en rusdose 30mg, mens for morfin er en rusdose som vil gi rus tilsvarende 1 i alkoholpromille 15mg inntatt intravenøst.

Dette betyr at en gjennomsnittlig dose LAR medikament som er ca 16mg buprenorfin, 95mg metadon og 600mg 24-timers morfin, så tilsvarer dette svært mange «rusdoser» for ikke tilvendte individer. En slik LAR medisin dagsdose vil altså utgjøre opptil 50 rusdoser buprenorfin (iv), 3 rusdoser metadon (per oralt), og 40 rusdoser morfin (iv)<sup>14</sup>.

---

<sup>14</sup> Revidering av «forskrift om faste grenser for påvirkning av andre berusende eller bedøvende middel enn alkohol m.m.» Tabell 2.  
<https://www.regjeringen.no/contentassets/21dac5b787734d7b80f45d30c88e8632/hbrev2304rapport.pdf>

### Buprenorfin

Buprenorfin har en relativt gunstig profil som partiell agonist med lang varighet og moderat fare ved bruk. Buprenorfin depot skiller seg klart ut ved spesielt lang varighet og lav til ingen risiko for lekkasje. Det er velegnet for brukere som ønsker frihet fra og avstand til behandlingsapparatet og gir i større grad enn andre mulighet til livsførelse uten begrensninger. Kombinasjonspreparatet med nalokson har lavere risiko ved lekkasje og er kanskje også mindre attraktivt i illegalt salg. Det har derfor fordeler særlig i forhold til ustabile pasienter. Buprenorfin gir generelt i liten grad dempning og reduksjon av libido og energiopplevelse.

Mulighetene til depotbehandling gir spesielle fordeler. Subcutan depotinjeksjon vil ikke kunne deles med andre, eller brukes feil fra pasientens side. Ved slik administrasjonsform av medikamentet trenger man ikke å bruke tid og ressurser hverken for pasient eller behandler til de typiske forsvarlighetstiltakene som observerte medisinske inntak og regelmessig fremmøte annet enn på injeksjonsdagene. Til gjengjeld kan avstanden til oppfølgende rådgivning og behandling bli svekket av lavfrekvent kontakt med behandlingsapparatet.

### Metadon

Metadon har sin styrke i god effekt på avhengighetsopplevelsen med god nøytralisering av lengsel etter f.eks heroin. Det er vanlig at pasienten beskriver følelse av å være «dekket» i forhold til opioid avhengighet. Metadon gir noe høyere stabilitet/retensjon i behandlingen enn buprenorfin og for pasienter med angst og uro kan dempningen være gunstig. Tallrike studier viser likeverdighet mellom dette midlet og buprenorfin i forhold til bruk av rusmidler og kriminalitet, men uønsket virkning i forhold til hormonelle forhold er tydeligere ved metadonbehandling. Problemene med mulig innflytelse på hjerterytmen er reell og uønsket. Vanlig metadon kommer i en racemisk blanding, mens levometadon bare inneholder den aktive enantiomeren. Det må utvises forsiktighet med levometadon slik at det ikke doseres som ordinært metadon som har kun halve effekten ved samme mg dosering. Det må derfor vurderes hvor mange mg ett ml inneholder for å unngå farlig dosering. Det kan oppstå komplikasjoner ved utlevering og bruk med utilsiktet dobbel dose inntatt. Til gjengjeld er medikamentet noe tryggere når det gjelder hjerterytmeforstyrrelser.

Metadon finnes både som tabletter og mikstur-løsning. Miksturformen gir større sikkerhet ved enklere observasjon av inntak og er normal førstevalget i LAR. Imidlertid er det en del pasienter som opplever ubehag ved å inntak av miksturen og selv ønsker tablettformen. I Norge har vi hatt et nokså strikt regime mht å tilby metadon tabletter og spesielt i forhold til "ta- med hjem" omfang. Det har resultert i bedre kontroll med medisinen og kanskje mindre ikke-medisinsk bruk. Samtidig gir tablettformen en mulighet til «normalisering» av behandlingen fordi daglig bruk av tabletter er vanlig ved mange sykdommer. Det kan derfor kanskje oppleves mindre stigmatiserende. Det er imidlertid ingen forskjell i dose/effekt. Det er viktig at sentrene har en gjennomtenkt politikk på dette området.

### SROM

Som beskrevet ovenfor er SROM i adekvat tilvirkning likeverdig med metadon i forhold til stabilisering og bruk av rusmidler. Bivirkningene er i stor grad de samme og randomiserte forsøkt viser liten forskjell. Det er likevel vanlig beskrevet at den opplevde dempningen er noe mindre uttalt og enkelte brukere er mer fornøyde med denne medikamenttypen. Tidligere har det vært en ulempe at morfinbaserte legemiddel bare har vært allment tilgjengelig i form av Dolcontin som har kortere virketid enn alle andre LAR-medikamenter og må doseres 3 ggr i døgnet. Dette skaper store forsvarlighetsproblemer så lenge LAR ikke bygger på behandling i sentre med lang daglig åpningstid slik det gjøres i heroinassistert behandling (HAB).

Når det nå er kommet et SROM preparat med 24 timers varighet, er vår vurdering at bruk av Dolcontin i LAR vurderes på nytt, og det er vanskelig å se at det er noen grunn til å dele ut morfin som skal doseres 3 ganger i døgnet, når man har et preparat som skal doseres 1 gang pr døgn. Vår vurdering er derfor at pasientene omstilles til 24 timers SROM preparat, som erstatning for Dolcontin, så raskt det lar seg gjøre praktisk.

Et annet problem med SROM er det bare finnes i tablettform og kapsel. Ekvivalente doseringer med metadon for vedlikeholdsformål er 4-6 ggr høyere. For å oppnå likeverdig stabilisering med vanlige doseringer metadon på 80-90 mg, vil en altså trenge 400-600 mg SROM eller mer. Slik tablettstyrke tilbys ikke og pasientene må derfor ha et nokså betydelig antall tabletter daglig. Dette skaper utfordringer ved ta-hjem-dosering. etter vår vurdering. Praksis for sikkerhet og forsvarlighet vurderer vi derfor bør være eksplisitt og et tydelige tema under slik behandling, fordi medikamentegenskapene i seg selv gir størst risiko. For

langtidsvirkende morfin vil daglig medisindoseringer ligge i intervallet 0,5-1gram morfin per døgn og medfører behov for multiple tabletter (som nokså lett kan benyttes ved injeksjon) med dramatisk økt risiko for overdosering. Vi vet fra klinisk erfaring at der det sendes med Dolcontin hjem, forekommer det lekkasje og ikke-medisinsk bruk. Ta-med hjem av SROM; egner seg derfor best, slik vi vurderer det for stabil pasient som over tid har vist stabilitet. Dosering bør kanskje i tidlig fase og primært baseres på daglig utlevering, dvs 5-6 ganger per uke. Unntak kan eventuelt gjøres etter en tids klinisk erfaring, og stabil pasient, men for dette preparatet bør sikkerhet og forsvarlighet være en tydelig del av rammene rundt behandlingen også i det lange løp, slik vi vurderer det.

### Medikamentvalg og sikkerhetsråd

De ulike LAR-medikamentene og administrasjonsformene har som det fremgår ovenfor ulike fordeler og problemer. En gradert oversiktstabell (under) gir en oversikt, uten at den kan leses absolutt eller at den gir alle svar. Tabellen viser en del forskjeller mellom agonistene som har betydning for sikkerhet og anbefalinger for forsvarlig behandling. Den første raden gjelder varighet av effekt, den andre og tredje raden viser risiko for og farlighet ved «lekkasje» og ikke-medisinsk bruk (slik som injisering), den fjerde raden anbefalte rutiner for utlevering, den femte raden viser behov for rusprøver og den sjette raden viser hvilke grupper det er naturlig å anbefale midlene til, mens den siste raden viser et overordnet behov for klinisk oppfølging knyttet til hvert medikament.

Tabell 1. Gradert oversikt over agonister i bruk i LAR med anbefalte ledsagende sikkerhetsrutiner

	Buprenorfin depot	Bupre/Nalox Kombinasjon Subling/film	Buprenorfin Monopreparat Subling/film	Metadon mikstur	Levometadon mikstur	Metadon tablett	SROM (24t) tablett/kapsel	Dolcontin
<b>Virketid</b>	1 uke 4 uker	Ca 36 timer	Ca 36 timer	Ca 24 timer	Ca 24 timer	Ca 24 timer	Ca 24 timer	Ca 8 timer
<b>Risiko ikke-medisinsk</b>	Lav/Ikke	Lavest	Lav	Moderat	Moderat(-Høy)	Moderat-Høy	Høy	Høyest
<b>Lekkasje /Diversion</b>	Ingen	Lav	Moderat	Moderat-Høy	Moderat(-Høy)	Moderat-Høy	Høy	Høyest
<b>Utleveringsrutine Ta-med-hjem</b>	Ikke aktuelt	Normalt maks 7 dager Inntil 14 dager	Normalt maks 7 dager Inntil 14 dager	Normalt maks 7 dager Inntil 14 dager	Normalt maks 7 dager (Inntil 14 dager)	Normalt maks 2-5 dager	Normalt maks 2-4 dager	Normalt Daglig
<b>Relevans av rus/urinprøver</b>	Lav-moderat	Lav-moderat	Lav-moderat	Moderat	Moderat	Høy	Høy	Høy
<b>Pasientpopulasjon</b>	Alle	Alle	Alle	Alle	Stabile/ Med bivirkning for metadon	Sjeldent relevant/unntak	2. linje, der annen fullagonist gir bivirkninger	Bør avvikes i LAR
<b>Intensitet i oppfølging</b>	Lav	Moderat	Moderat	Moderat	Moderat-Høy	Moderat-Høy	Høy	Svært høy

Hensikten med tabellen er å fremme en generell forståelse i retning av gradert skadepotensiale ved de enkelte LAR-legemidlene og dermed også en gradert tilhørende modell for forsvarlighetstiltak. Det er ikke noen absolutte svar som ligger i modellen, og hver pasient må vurderes individuelt. Prinsippet i tabellen er at LAR legemidlene (med tilhørende normal administrasjonsform) med lavest skadepotensial er satt opp til venstre, mens det blir gradvis større skadepotensial mot høyre i tabellen. I en tilsvarende rettet rekkefølge er vurderingen hvordan de tilhørende sikkerhetstiltakene kan benyttes. Hadde injiserbar heroin (heroinassistert behandling) vært med i tabellen ville det vært satt opp helt til høyre. Hadde vi satt opp depot behandling med naltrekson (opioid antagonist) ville legemiddelet stått helt til venstre i tabellen.

Til grunn for plasseringen ligger noen generelle og noen spesielle forhold. Partielle agonister (buprenofinpreparater) vurderes med lavere risiko enn fullagonister (metadon og morfinpreparater). Depot injeksjon vurderes med svært lav risiko for både lekkasje og ikke-medisinsk bruk slik tabellen viser. Miksturpreparater har mindre skadepotensial enn tablettbaserte preparater fordi de er vanskeligere å kontrollere ved inntak og potensielt ekstra skadelig ved oppblanding og eventuell injeksjon. Morfinpreparater er vurdert til å ha størst skadepotensial fordi innholdet av tablettene i prinsippet kan bli omgjort til hurtigvirkende morfinstoff ved injeksjon og at det kommer i store doseringer som ved normaldosering. Metadon og Levometadon er i stor grad like sikre i bruk, men Levometadon vurderes med en potensiell tilleggsrisiko fordi det kommer i en annen doseringsform med dobbelt innhold av aktivt medikament pr volumenhet. Det kan derfor bli misforståelser rundt dosering hos en ukyndig bruker.

Når det gjelder tablett-basert LAR behandling er vurderingen at langtidsvirkende medikament har lavere risiko enn kortidsvirkende medikament og at mulighet/attraksjon for injeksjon er høyest for hurtigvirkende stoffer, slik som innholdet i 24-timers morfin. I tillegg er antall tabletter som skal benyttes for normaldosering en vurderingsfaktor, hvor det å levere ut et stort antall tabletter er forbundet med større lekkasjeutfordringer.

Antall ta-med hjem doseringer vil måtte vurderes individuelt, og stabile pasienter med god mestringsgrad vil kunne få med flere ta-med hjem doseringer enn mer ustabile pasienter uavhengig av LAR-legemiddel.



I LAR i Norge har man vært nokså tilbakeholden med å levere ut stort antall tabletter for LAR behandling, begrunnet i faren for lekkasje (salg eller deling av tabletter) eller ikke-medisinsk bruk (f.eks knusing av tabletter og injisering). Dette gjelder både metadon tabletter og morfintabletter. Det betyr at dersom pasientene på tross av slik økt fare knyttet til selve medikamentformatet, må behandles med tabletter vil det være naturlig å legge opp til en noe mer restriktiv henteordning, og med det færre ta-med hjem doseringer.

### Noen relevante erfaringer

I Østerrike har man en lang og betydelig erfaring med SROM som del av LAR og en periode var opptil 60% av LAR pasientene i SROM behandling. I Østerrike har man strammet noe inn mht praksis for SROMs del, fordi man opplevde en økning i lekkasje og overdosedød nettopp forårsaket av SROM tabletter, både i og utenfor behandlingspopulasjonen. Det er vanskeligere å reversere en tidligere liberalisering, enn å holde en nokså restriktiv linje fra starten av.

I løpet av pandemiperioden ble henteordninger for LAR medisiner liberalisert og utvidet for mange LAR pasienter i mange land. Få har undersøkt konsekvensene systematisk, men en studie fra England viser at der det ble delt ut flere ta-med-hjem doser med metadon, ble det også sett flere metadonrelaterte dødsfall i populasjonen som ikke var i LAR <sup>15</sup>. Dette indikerer en sammenheng mellom økt lekkasje ved mer liberal tilgang til ta-med-hjem doser av LAR medisin.

## NOEN VURDERINGER FRA SERAF TIL SLUTT

Vår vurdering er at det vil være hensiktsmessig å tenke medikamentvalg i tydelig sammenheng med sikkerhetstiltak i en gradert modell, der ulike medisiner ledsages av ulike tiltak mht forsvarlighet. En pasient skal ikke kunne velge bort den sammenhengen, uten at det er særlige grunner for det. Det å være i behandling med langtidsvirkende morfin, bør

---

<sup>15</sup> Aldabergenov et al 2022. Methadone and buprenorphine-related deaths among people prescribed and not prescribed Opioid Agonist Therapy during the COVID-19 pandemic in England.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9531664/>

etter vårt syn være under et strammere sikkerhetsopplegg enn ved behandling med Suboxone. Bruken av Dolcontin bør etter vår vurdering opphøre som LAR-medikament.

All medikamentvalg bør skje i dialog med pasienten. Medikamentvalg og dialog bør imidlertid være tydelig også i forhold til forsvarlighetsbestemmelsene for eksempel slik: "Vi har flere medisiner og de er ulike, det er også måten vi følger opp på fordi de er ledsaget av ulik risiko. Velger vi suboxone får pasienter oftest hente medisin 1-2 ganger i uken, av og til sjeldnere. For langtidsvirkende morfin må man hente 3-7 ganger i uken, som regel daglig».

Vår vurdering er at vi bør gå varsomt frem når vi introduserer langtidsvirkende morfin i LAR i Norge og få klinisk erfaring, basert på en litt forsiktig tilnærming, og heller tilpasse etter at man har mer erfaring.

Statusrapport fra LAR for 2022 viste at bruken av «andre» LAR medisiner enn metadon og buprenorfin (og da i realiteten Dolcontin) varierte fra 0-11% av pasientene i de ulike behandlingsstedene. Det er med andre ord nokså stor variasjon i praksis og erfaring med bruk av morfin i LAR. Bergen og Innlandet er de sentrene/distriktene som skiller seg ut med mest bruk av Dolcontin. Langtidsvirkende morfin bør etter vår vurdering foreløpig være et unntakspreparat. Dersom bruken av et unntakspreparat viser seg å bli for utbredt (dvs tilnærmet like vanlig i bruk som de ordinære preparatene), er det uheldig, slik vi ser det. Men det er også slik at det skal være en reell tilgjengelighet av LAR-medisiner som formelt er tilgjengelige, dvs å ha ingen eller svært lite bruk av SROM vil være urimelig.

Noe av kritikken mot LAR bør tas alvorlig. Rehabiliteringsbehovene er mange steder utilstrekkelig ivaretatt, og statusrapportene viser at koordinasjon med kommunale instanser ikke sjelden er mangelfull. Et eksempel er at en minkende andel av LAR-pasientene har individuell plan. Ansvarsgruppemøtene ser også ut til å bli mindre brukt. Det er dessuten åpenbart at noen pasientgrupper vanskelig nås med modellen slik den er. Dette gjelder særlig opiatavhengige i tunge rusmiljøer. Her kan antakelig lavterskelmodeller slik de er utviklet i Bergen og Oslo være nyttige supplement.

## HEROINASSISTERT BEHANDLING

Det er etablert to forsøksprosjekt (Oslo og Bergen) med HAB i Norge.<sup>16</sup> Prosjektene drives innen rammen av LAR, men med egen praksis og driftsform med blant annet behandling i sentre med 7 dager per ukes drift, og dagsenter åpningstid og prinsipielt ingen form for ta-hjem av heroin. Det forutsettes altså daglig fremmøte. Praksis har per i dag begrenset relevans for vurderinger om generell LAR, men det er likevel grunn til å se sammenhenger og erfaringer som blant annet er relevant for bruken av SROM i HAB.

Behandlingsmodellen er lagt opp til at det er 2 injeksjoner/inntak av medisinsk heroin i dagsenteret. Heroin er kortidsvirkende – opptil 6 timer i tillegg gis derfor en «basismedisin» som er langtidsvirkende legemiddel og som skal motvirke abstinens fra ettermiddag til neste morgen. I de opprinnelige forsøkene for HAB, (altså kunnskapsgrunnlaget for behandlingsmodellen) har den langtidsvirkende komponenten av HAB typisk vært metadon, mens i Norge har det utviklet seg en praksis der man har gitt Dolcontin som «kveldsmedisin», og i en del tilfeller som ta-med-hjem dosering.

Ved tilgjengelig SROM med 24 timers virketid, er det, slik vi vurderer det, ingen grunn til at man i HAB skal fortsette med Dolcontin, og SROM medisinerings bør erstatte all bruk av Dolcontin. Med stabilisering i SROM behandling, spiller det mye mindre rolle når på døgnet man inntar SROM og fortsatt få nokså stabil effekt gjennom døgnet. Derfor er vår vurdering at SROM bør inntas på HAB klinikken som observert inntak i forbindelse med 2. dosering for dagen. Med dette kan en utvikle praksisen med ta-med hjem medisinerings. Dette vil redusere potensialet for lekkasje av SROM fra HAB. En kan både ivareta pasientenes behov for stabiliserende medisin gjennom kveld og natt, og samtidig forhindre lekkasje og ikke-medisinsk bruk.

Det er viktig at HAB modellen ikke blir en kilde til lekkasje av potente opioider som kan forårsake skade hos ukjent person utenfor behandling. Ettersom SROM har spesielt høyt potensiale for ikke-medisinsk bruk, og for overdose brukt ved injeksjon, så må også

---

<sup>16</sup> [https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/behandling-av-opioiddominert-ruslidelse-et-proveprosjekt-med-heroinassistert-behandling/Heroinassistert%20behandling%20\(pr%C3%B8veprosjekt\)%20-%20Behandling%20av%20opioiddominert%20ruslidelse.pdf/\\_attachment/in](https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/behandling-av-opioiddominert-ruslidelse-et-proveprosjekt-med-heroinassistert-behandling/Heroinassistert%20behandling%20(pr%C3%B8veprosjekt)%20-%20Behandling%20av%20opioiddominert%20ruslidelse.pdf/_attachment/in)

forsvarlighetstiltakene reflektere dette, ikke minst i HAB. Ettersom HAB modellen i Norge er et tidsavgrenset prøveprosjekt, som skal evalueres, er det spesielt viktig at modellen ivaretar samfunnets interesser på en forsvarlig måte og slik at modellen kan fremstå akseptabel også for fremtiden, dersom den samlet sett vurderes som fordelaktig og effektiv etter hensikten. Bruk av SROM i HAB kan også være en vei fra den intense behandlingsformen HAB innebærer til en mer normalisert medisineringsform hvor SROM som eneste medisin kan gis innen rammen av LAR for noen av pasientene.

## LANGTIDSVIRKENDE NALTREKSON – NALTREKSON DEPOT

Naltrekson er som kjent en effektiv opioid antagonist som blokkerer effekten ved my-reseptorene og derfor forhindrer tilbakefall for brukere som har sluttet og er avgiftet. Ikke minst kan det forhindre overdosedødsfall etter utskrivning, løslatelse fra fengsel og være et alternativ for personer som ikke ønsker vedlikeholdsbehandling. Det er gjort en omfattende forskning ved SERAF og Forskningsavdelingen Akershus universitetssykehus med langtidsvirkende naltrekson preparater som implantater og depotformuleringer. Konklusjonen er i dag entydig positiv og viser et preparat med små bivirkninger og god effekt som dessuten ikke svekker personens livskvalitet eller evne til glede og velvære. Det er bare brukbart for helt avvendte personer og kan derfor bare brukes etter forutgående behandling, men dette er det i dag gode modeller for. Preparatet forhindrer ikke bruk av alkohol eller sentralstimulerende midler, men kan redusere omfanget og problemtrykket. Ved behov for smertebehandling gjelder spesielle forholdsregler og medikamentvalg.

Et depotpreparat er i dag godkjent og i bruk i USA og et annet i Russland og en del andre land tidligere under Sovjetisk dominans. Preparatene er imidlertid ikke søkt godkjent i det europeiske legemiddelverket og heller ikke i Norge. Dette er uheldig, og tiltak for bedret tilgang er sterkt ønskelig.

## Referanser

1. Helsedirektoratet (2010) IS-1701. Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet.
2. Helsedirektoratet (2022). Nasjonal faglig retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved opioidavhengighet [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 30. november 2022, lest 26. oktober 2023). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/behandling-ved-opioidavhengighet>
3. Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering (LAR-forskriften) <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1641>
4. M Ferri et al. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence 2013. Cochrane review <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740540/>  
Mostøl et al .Alternative opioid agonists in the treatment of opioid dependence 2017; FHI <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2017/alternative-opioidagonister-i-behandling-av-opioidavhengighet-rapport-2017.pdf>
5. Bernard et al Methadone-related deaths in Norway 2013 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23246070/>
6. Bukten et al 2014. Factors associated with dropout among patients in opioid maintenance treatment (OMT) and predictors of re-entry. A national registry-based study. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24960556/>
7. EMCDDA 2023 Viral hepatitis elimination barometer among people who inject drugs in Europe [https://www.emcdda.europa.eu/publications/data-factsheet/viral-hepatitis-elimination-barometer-among-people-who-inject-drugs-in-europe\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/data-factsheet/viral-hepatitis-elimination-barometer-among-people-who-inject-drugs-in-europe_en)
8. ProLar Nett. Hvordan opplever brukerne LAR-behandlingen de mottar og i hvilken grad medvirker de i egen behandling? Spørreundersøkelse 2021
9. Røgeberg et al 2021. Opioid overdose deaths and the expansion of opioid agonist treatment: A population-based prospective cohort study. Addiction. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34738682/>
10. Bukten et al 2019. From restrictive to more liberal: variations in mortality among patients in opioid maintenance treatment over a 12-year period. BMC Health Services Research <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31391048/>
11. Gabrhelík et al 2023. Large variations in all-cause and overdose mortality among >13,000 patients in and out of opioid maintenance treatment in different settings: a comparative registry linkage study. Frontiers in public health <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37809010/>
12. Nesse et al 2023. Statusrapport for LAR 2022, SERAF rapport 1-2023 <https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2023/seraf-rapport-nr-1-2023-statusrapport-2022.pdf>
13. Helsedirektoratet (2022). Nasjonal faglig retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved opioidavhengighet [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 30. november 2022, lest 26. oktober 2023). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/behandling-ved-opioidavhengighet>
14. Revidering av «forskrift om faste grenser for påvirkning av andre berusende eller bedøvende middel enn alkohol m.m.» Tabell 2. <https://www.regjeringen.no/contentassets/21dac5b787734d7b80f45d30c88e8632/hbrev2304rapport.pdf>
15. Aldabergenov et al 2022. Methadone and buprenorphine-related deaths among people prescribed and not prescribed Opioid Agonist Therapy during the COVID-19 pandemic in England. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9531664/>
16. [https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/behandling-av-opioiddominert-ruslidelse-et-proveprosjekt-med-heroinassistert-behandling/Heroinassistert%20behandling%20\(pr%C3%B8veprosjekt\)%20-%20Behandling%20av%20opioiddominert%20ruslidelse.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/behandling-av-opioiddominert-ruslidelse-et-proveprosjekt-med-heroinassistert-behandling/Heroinassistert%20behandling%20(pr%C3%B8veprosjekt)%20-%20Behandling%20av%20opioiddominert%20ruslidelse.pdf) /attachment/in