

Farmakologiske prinsipper ved legemiddelassistert rehabilitering

Jean-Paul Bernard

Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, Oslo

E-post: Jean-Paul.Bernard@diakonpsyk.no

SAMMENDRAG

Hensikt

Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over farmakologiske prinsipper for substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet. Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) har vært tilgjengelig i Norge siden 1998 og omfatter substitusjonsbehandling med et legemiddel og psykososial behandling. Tidligere var dette legemidlet primært metadon, senere også buprenorfin. Andre legemidler har også vært prøvd i mindre skala, for eksempel naltrekson, mens noen få land har brukt heroin.

Metoder

Artikkelen er basert på et skjønnsmessig utvalg av litteratur etter søk i PubMed og på forfatterens kunnskap om anvendelse av ulike legemidler i LAR.

Resultater

De farmakologiske egenskapene for metadon og buprenorfin, som i all hovedsak brukes til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, er delvis forskjellig. Mens metadon er en ren opioidagonist, er buprenorfin en partiell opioidagonist. Brukt på riktig måte vil disse legemidlene gi begrenset ruseffekt, mens pasienten unngår abstinens på grunn av lang halveringstid og stabil serumkonsentrasjon. Opioidantagonisten naltrekson har også vært brukt og vist lovende resultater, særlig som depotpreparat. Både metadon og buprenorfin er potente legemidler. Potensielt farlige bivirkninger kan forekomme ved bruk av disse legemidlene (bl.a. QT-tid-forlengelse). Selv om de i utgangspunktet gir begrenset ruseffekt ved riktig bruk hos LAR-pasienter, kan misbruk/feilbruk eller kombinasjon med andre rusmidler føre til rus og intoksikasjoner.

Konklusjon

Dagens LAR-legemidler forhindrer abstinenssymptomer ved å erstatte (eller blokkere for) andre opioider som heroin på opioid reseptoren. Legemidlene har farmakokinetiske (lang halveringstid) og farmakodynamiske (sterk binding til opioidreseptoren for buprenorfin) egenskaper som gjør dette mulig.

HOVEDBUDSKAP

Over 7000 pasienter behandles med legemiddelassistert rehabilitering i Norge.

En stabil konsentrasjon av LAR-medikament (buprenorfin eller metadon) ved opioidreseptoren hindrer abstinensreaksjoner hos den opioid-avhengige. Opioidantagonisten naltrekson, som blokkerer binding av andre opioider, kan også brukes.

Effektiv behandling forutsetter riktig bruk og at disse legemidlene ikke kombineres med andre vanedannende medikamenter (blant annet benzodiazepiner) eller misbruksstoffer.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Legemiddelassistert rehabilitering har vært tilgjengelig i Norge siden 1998 og under navnet LAR siden 2001 (1). Det var Dole og Nyswander i USA som først begynte å bruke metadon som substitusjonsbehandling for heroinavhengighet på 1960-tallet (2). Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet har på verdensbasis vokst kraftig siden da, i et forsøk på å redusere overdosedødelighet og oversykelighet forbundet med heroinavhengighet. Dødelighet blant heroinbrukere antas å ligge rundt 2–5 % årlig (3).

Verdens helseorganisasjon (WHO) anbefaler kombinasjon av substitusjonsbehandling og psykososial behandling som førstevalg for behandling av opioidavhengighet (4). I Norge har antall pasienter i LAR gradvis vokst siden oppstarten til i overkant av 7000 pasienter i 2012 (5). Målet med behandlingen er å føre til bedret helse, livskvalitet og funksjonsnivå hos opioidavhengige. I likhet med Dole og Nyswander, begynte substitusjonsbehandling med metadon i Norge – senere har man sett økende bruk av buprenorfin

(Subutex®) og buprenorfin kombinasjonspreparater (Suboxone®). Nå behandles over halvparten (56 %) av LAR-pasienter i Norge med et buprenorfinpreparat (5). Hovedgrunnen til dette er buprenorfin antatte gunstigere bivirkningsprofil (1). Andre preparater har vært utprøvd i mindre skala, blant annet naltrekson i tablettform og i form av depot-implantater (6). Noen få land har også brukt heroin terapeutisk til behandlingsresistente heroinavhengige (7).

Opioider utøver sin effekt i sentralnervesystemet primært via opioidreseptorer, en familie av G-proteinkoblede reseptorer. My-reseptoren (MOR, OP3) er den som er viktigst for den smertestillende effekten, både perifert og sentralt (8). Stimulering av denne reseptoren er også viktig med hensyn til bivirkninger ved bruk av opioider, slik som respirasjonshemming, eufori og avhengighet. Andre effekter formidles i mindre grad via delta- og kappa-opioidreseptorer (henholdsvis DOR og KOR).

Stimulering av opioidreseptorer fører til dopaminutskillelse i det mesolimbiske systemet i hjernen og gir eufori. Det mesolimbiske systemet er involvert i motivasjon, hukommelse, atferdskontroll og disinhisjon (9). Det er også kjent som hjernens «belønningssenter». Dette gjør at man opplever belønning ved viktige naturlige interaksjoner, blant annet matinntak, sosial interaksjon og reproduksjon. Gjentatt opioidbruk fører til endringer i dette systemet, slik at opioidbruk oppleves som nyttig og meningsfylt, mens andre naturlige funksjoner blir meningsløse. Slik blir opioidbrukeren avhengig. Etter hvert opplever brukeren økende trang til å bruke opioider («wanting»), mens rusopplevelse etter opioidinntak («liking») blir mindre (10). Samtidig som avhengighet utvikler seg, vil brukeren bli mer og mer tolerant eller tilvendt opioiders virkninger. Toleranseutvikling vil være avhengig av mengde opioid som inntas og hvor ofte. Toleranse for enkelte virkninger utvikler seg

i mindre grad enn for andre virkninger; for eksempel evnen til å utløse eufori og rus taper seg fort ved gjentatt bruk, mens virkningen på mage-tarmsystemet der opioider forårsaker forstoppelse forblir uforandret. Toleranse for opioideffekter er relatert til endringer i opioidreseptorer som skjer på cellenivå ved gjentakende stimulering (11). Ved seponering av opioider etter kronisk bruk fører dette til ubehagelige abstinensreaksjoner, med symptomer som gjesping, svetting, kvalme, diaré, hodepine, søvnløshet, rastløshet og pupilledilatasjon (12). Både abstinens- og toleransefenomener er med på å opprettholde misbruk.

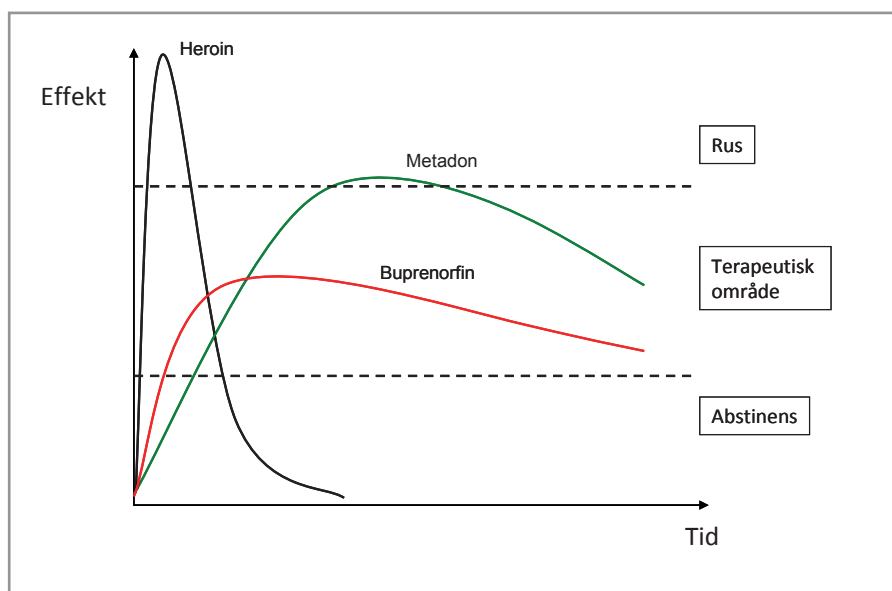
LAR er en langvarig behandling og kan være livslangt. Det er nyttig å ha kunnskap om farmakologien som ligger bak substitusjonsbehandling. Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å gi en oversikt over farmakologiske prinsipper for substitusjonsbehandling i LAR.

METODE

Artikkelen gir en oversikt over prinsippene for den farmakologiske behandlingen av opioidavhengige. Det er tatt utgangspunkt i et skjønnsmessig utvalg av litteratur etter søk i PubMed og forfatterens kunnskap om anvendelse av ulike legemidler i LAR. Metadon, buprenorfin og buprenorfin kombinasjonspreparat (kombinasjon med nalokson) utgjør i all hovedsak de legemidlene som benyttes i farmakologisk behandling av LAR-pasienter i Norge. Naltrekson anvendes også i mindre grad. De farmakologiske prinsippene for disse substansene er gjennomgått og sammenliknet.

RESULTATER

Heroin (også kjent som diamorfin) omdannes kort tid etter inntak til 6-monoacetylmorfin og videre til morfin (og morfin-6-glukuronid) i kroppen. Stoffet inntas vanligvis intravenøst eller via røyking, som fører til en rask konsentrasjonsstigning av disse stoffene i serum og i hjernen. Heroin og stoffets metabolitter har korte halveringstider, som medfører behov for inntak av flere doser daglig ved avhengighet, for å unngå abstinens (13). Målet med substitusjonsbehandling er å stimulere opioidreseptorer med en stabil konsentrasjon av opioider slik at pasienten ikke får abstinenssymptomer. Siden konsentrasjon holdes på et stabilt nivå, vil rusopplevelse heller ikke være betydningsfull. Dette forutsetter imidlertid riktig bruk av disse legemidlene hos tilvendte pasienter. Det er metadon og buprenorfins farmakologiske egenskaper som gjør at de er velegnet til bruk i LAR. Se under og figur 1.



Figur 1. Grafisk fremstilling av forholdet mellom effekt og tid etter en dose heroin, metadon og buprenorfin.

Metadon er i likhet med morfin/heroin en ren opioidagonist. Den har imidlertid lang halveringstid (15–60 timer) og høy biotilgjengelighet (ca. 80 %) som gjør at den passer bra til peroral administrasjon en gang daglig (14). Metadon gis som en drikkelig løsning, oftest utblandet med solbærsaft for å unngå at løsningen injiseres. Legemidlet metaboliseres primært via CYP3A4, men også CYP2B6 og andre CYP-enzymmer. Det anbefales at oppstart med metadon skjer inneliggende på grunn av forhøyet dødelighetsrisiko i begynnelsen av behandling. Oppstartsdosen ligger på 20 mg og metadon trappes opp over flere dager til 80 mg daglig. Videre doseendring foretas på bakgrunn av abstinenssymptomer. Generelt anbefaler man at det går minst 14 dager mellom dosejusteringer. Serumkonsentrasjon av metadon kan måles og de fleste pasientene oppnår tilfredsstillende terapierespons ved bunn («trough») serumkonsentrasjon i størrelsesorden 600–1200 nmol/L. Metadon er en potent hemmer av kaliumkanaler i hjertet og kan derfor forårsake forlenget QT-tid. I alvorlige tilfeller kan dette utløse en spesiell type ventrikeltakykardi (Torsades de pointes). Metadons effekt på hjertet anses som doseavhengig og er mest aktuell ved doser over 100–120 mg daglig (15). Man bør imidlertid være klar over metadons potensielle effekt på hjertet ved kombinasjon med andre legemidler som kan forårsake QT-tid-forlengelse (se crediblemeds.org for en oversikt (tidligere azcert.org)).

Buprenorfin er, i motsetning til heroin,

morfin og metadon, en partiell opioidagonist. Buprenorfin har en høy bindingsaffinitet og binder svært sterkt til opioidreseptoren, noe som gjør at den kan fortrengte andre opioider dersom disse administreres samtidig eller i nær tidsrelasjon til hverandre. Dette må man være oppmerksom på ved oppstart av buprenorfin til opioidavhengige. Man må vente til andre opioider er eliminert før oppstart og ved tegn til abstinens, for å ikke utløse en sterk abstinensreaksjon hos pasienten (vanligvis ca. 8 timer etter siste inntak for heroin; lengre ved bruk av opioider med lengre halveringstider). Buprenorfin har lav peroral biotilgjengelighet med betydelig førstepassasjemetabolisme og administreres derfor sublingvalt (16). Den metaboliseres primært av CYP3A4 og har lang halveringstid (ca. 30 timer). Buprenorfins partiell agonist effekt på my-opioidreseptorer gjør at den anses som noe tryggere med hensyn til potensielt farlige bivirkninger som respirasjonsdepresjon. En kombinasjon av buprenorfin og nalokson anses som førstevalg i LAR-behandling. Nalokson er en opioidantagonist som brukes som motgift ved heroinoverdoser. Den absorberes svært dårlig og vil derfor ha lite eller ingen effekt ved riktig bruk. Dersom midlet injiseres, vil imidlertid nalokson ha en opioidantagonistisk effekt i kroppen (17). Anbefalt oppstartsdose er 4 mg (eventuelt 4 mg til ved behov) og dosen trappes opp over flere dager. De fleste pasientene oppnår tilfredsstillende terapierespons på vedlikeholdsdoser rundt 16 mg

Tabell 1. Oversikt over farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskaper hos legemidler som brukes i LAR: metadon, buprenorfin, nalokson og naltrekson. MOR: my-opioidreseptoren.

	AGONISTER		ANTAGONISTER	
	Metadon	Buprenorfin	Nalokson	Naltrekson
Effekt ved MOR	Agonist	Partiell agonist	Antagonist	Antagonist
Biotilgjengelighet (sublingval)	> 80 %	ca. 16 % (20–40 %)	– (3 %)	5–40 %
Administrasjonsmåte	Peroralt	Sublingvalt	Sublingvalt	Peroralt, subkutan
Tmaks	ca. 4 timer	1,5 timer	0,5–1 time	1–2 timer
Halveringstid (t_{1/2})	15–60 timer	20–40 timer	2–12 timer	ca. 4 timer (6-beta-naltreksol: 13 timer)
Aktive metabolitter	Nei	Ja	Nei	Ja
Metabolisme	CYP3A4 (CYP2B6 CYP2C19 CYP2D6)	Glukuronidering (CYP3A4)	Glukuronidering	Hydrolyseres
Eliminasjon	Urin, fæces (ca. 30 %)	Fæces (70 %)	Urin	Urin
Preparatnavn	Metadon	Subutex [®] , Temgesic [®]	Suboxone [®] (kombinasjon med buprenorfin)	Relistor [®]

daglig. Bunn («trough») serumkonsentrasjoner vil oftest ligge mellom 2–10 nmol/L.

Naltrekson er en langtidsvirkende opioidantagonist – den forhindrer effekten av andre opioider i 24 til 48 timer etter peroralt inntak av 50 mg (18). Den har ingen stimulerende effekt på opioidreseptoren, kun en blokkerende effekt, og har derfor en annen virkemåte enn metadon og buprenorfin. Regelmessig bruk av 25 mg per dag anses oftest tilstrekkelig som beskyttelse mot heroinbruk, men frafall i behandling er stort (1). Naltrekson kan foreskrives på registreringsfritak. Depotpreparater og implantater er også tilgjengelig og har vist lovende effekt i eksperimentelle studier (6). En ny multisenterstudie der depotbehandling sammenliknes med buprenorfin/nalokson-tabletter utføres nå i regi av Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF) (19). Tabell 1 gir en oversikt over farmakologiske egenskaper for opioidagonistene metadon og buprenorfin, samt opioidantagonistene nalokson og naltrekson.

Opioidavhengighet forårsakes som forklart av effekt på det mesolimbiske systemet og langtidsendringer som skjer ved gjentatt bruk. Det er disse langtidsendringer som gjør at opioidbrukere har høy risiko for tilbakefall til opioidbruk, selv etter lange

abstinente perioder (20). Det gjør også at substitusjonsbehandling anses som et bedre valg enn avgiftning og seponering (der risiko for tilbakefall er høy) for behandling av opioidavhengighet (4). SERAF har vist lavere dødelighet blant LAR-pasienter sammenliknet med de på ventelisten til LAR eller de som ble utskrevet fra LAR (21).

Metadon og buprenorfin anses omtrent likeverdige med tanke på bruk som substitusjon. Metadon gir noe bedre retensjon i behandling, mens buprenorfin gir mindre sedasjon, mindre demping av respirasjonscenteret, mindre dyptgående nevroadaptasjon og mindre sterke abstinensfenomener (22). I motsetning til metadon, er det ikke vist signifikant effekt av terapeutiske buprenorfindoser på QT-tid (15). Buprenorfin anses derfor som tryggere med hensyn til risiko for overdose sammenliknet med metadon (1).

Dersom metadon eller buprenorfin inntas intravenøst, i større mengder enn foreskrevet eller av ikke-tilvendte individer, vil de kunne ha rusgivende effekter. Heroinavhengige individer misbruker ofte flere rusmidler eller vanedannende legemidler i kombinasjon med heroin. Substitusjonsbehandling vil ikke ha noen direkte påvirkning på disse stoffenes rusgivende effekt eller på

avhengighet forårsaket av disse stoffene. Kombinasjon av LAR-legemidler med slike psykoaktive stoffer (bl.a. alkohol og benzodiazepiner) vil derimot kunne gi en additiv rusgivende effekt. Det anbefales at pasienten skal være avruset fra alkohol og benzodiazepiner før oppstart av substitusjonsbehandling. Spesielt benzodiazepinmisbruk er et kjent problem blant LAR-pasienter og er assosiert med dårligere behandlingssuccess (23).

Intoksikasjoner og dødsfall kan forekomme både ved bruk av metadon og buprenorfin (24, 25). For metadon er det vist at overdoser oftest forekommer hos brukere som har blandet flere psykoaktive stoffer, for eksempel benzodiazepiner, alkohol eller andre opioider (26). Data fra Statens institutt for rusmiddelforskning (SIRUS) viser en dramatisk økning i antall metadondødsfall de siste årene, mens antall heroindødsfall har falt (27). En ny studie tyder også på potensiell fare ved intravenøs bruk av metadonpreparater som inneholder hjelpestoffet povidon, noe som har ført til stans i salg av Metadon Martindale mikstur i Norge (28) og hele Europa.

Både metadon og buprenorfin metaboliseres via CYP3A4 og kan derfor være gjenstand for farmakokinetiske

interaksjoner med andre legemidler (29). Metabolisering i lever er imidlertid av mindre betydning for buprenorfin siden dette utskilles uomdannet i større grad enn metadon. Metadon metaboliseres i tillegg via andre CYP-enzymmer, blant annet CYP2B6. Mutasjoner i CYP2B6 kan føre til forhøyede metadonkonsentrasjoner og høyere risiko for bivirkninger.

KONKLUSJON

Substitusjonsbehandling med legemidler i LAR forhindrer abstinenssymptomer ved å erstatte (eller blokkere for) andre opioider som heroin på opioidreseptorene. Metadon og buprenorfin (alene eller i kombinasjon med nalokson) er de legemidlene som primært brukes til dette formålet. Disse legemidlene har farmakokinetiske (lang halveringstid) og farmakodynamiske (sterk binding til opioidreseptoren for buprenorfin) egenskaper som gjør dette mulig. Dersom legemidlene brukes riktig, vil det føre til abstinensfrihet for de fleste LAR-pasientene uten å forårsake rus.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. National clinical guideline for the pharmacologically assisted rehabilitation of opioid dependency. Norwegian Directorate of Health; 2010.
2. Dole VP, Nyswander M. A Medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 1965; 193: 646–50.
3. Baadstøe Hansen M, Kornør H, Waal H. Bidrag til evaluering av legemiddelassistert rehabilitering i Norge (SKR-rapport nr 7/2004). Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer, Universitetet i Oslo; 2005.
4. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse 2009.
5. Waal H, Bussesund K, Clausen T et al. Medication-assisted rehabilitation in Norway. Status Report 2012. University of Oslo, Oslo; 2013.
6. Lobmaier PP, Kunoe N, Gossop M et al. Naltrexone depot formulations for opioid and alcohol dependence: a systematic review. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17: 629–36.
7. Bell J. Pharmacological maintenance treatments of opiate addiction. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 253–63.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. Rang and Dale's Pharmacology. Sixth ed. 2007.
9. Ballantyne JC, LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 2007; 129: 235–55.
10. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 119–28.
11. Christie MJ. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 384–96.
12. Shaygani S, Waal H. Behandling av opioid abstinens. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 114–5.
13. Lobmaier P, Gossop M, Waal H et al. The pharmacological treatment of opioid addiction—a clinical perspective. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 537–45.
14. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Metadon DnE mikstur. www.legemiddelverket.no. 10. januar 2014.
15. Stallvik M, Nordstrand B, Kristensen O et al. Corrected QT interval during treatment with methadone and buprenorphine—relation to doses and serum concentrations. *Drug Alcohol Depend* 2013; 129: 88–93.
16. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Subutex. www.legemiddelverket.no. 1. august 2013.
17. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Suboxone. www.legemiddelverket.no. 10. mars 2014.
18. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Naltrexone POA Pharma. www.legemiddelverket.no. 4. oktober 2012.
19. Stavseth LS, Kunoe N, Tanum L. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 2231–2.
20. Kreek MJ, Levran O, Reed B et al. Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and genetics. *J Clin Invest* 2012; 122: 3387–93.
21. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study. *Drug Alcohol Depend* 2008; 94: 151–7.
22. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD002025.
23. Bramness JG, Kornor H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend* 2007; 90: 203–9.
24. Selden T, Ahlner J, Druid H et al. Toxicological and pathological findings in a series of buprenorphine related deaths. Possible risk factors for fatal outcome. *Forensic Sci Int* 2012; 220: 284–90.
25. Vormfelde SV, Poser W. Death attributed to methadone. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 217–22.
26. Bernard JP, Havnæs I, Slordal L et al. Methadone-related deaths in Norway. *Forensic Sci Int* 2013; 224: 111–6.
27. Rusmiddelrelaterte dødsfall i Norge i 2012. SIRUS 15. desember 2013. www.sirus.no/nor/Forskning/Narkotika/Publikasjoner/
28. Feil bruk av Metadon Martindale mikstur er livsfarlig. Statens legemiddelverk, 21. mars 2014.
29. Bakke E, Bachs L. (Interaksjoner med metadon og buprenorfin). *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 2364–6.

Manuskriptet ble mottatt 28. februar 2014 og godkjent 3. juni 2014.

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

Pharmacological principles of opioid maintenance treatment

Aim

The aim of this article is to summarise the pharmacological principles of opioid maintenance treatment (OMT) for opioid dependent patients. OMT has been available in Norway since 1998 and consists of maintenance treatment with an opioid agonist, combined with psychosocial treatment. While methadone has historically been used as the opioid agonist in question, buprenorphine is now used more often. Other drugs have been used on a smaller scale, for example naltrexone, while a few countries have used heroin.

Methods

A selection of relevant literature regarding OMT and the use of drugs to treat opioid dependence was collected from searches in PubMed. These studies, in addition to the author's own knowledge, were summarised.

Results

Methadone and buprenorphine have partially differing pharmacological properties. While methadone is a full opioid agonist, buprenorphine is a partial opioid agonist. Used correctly, these drugs will give limited intoxication while preventing withdrawal and relapse, thanks to their long duration of action and stable concentrations in the body. The opioid-antagonist naltrexone has also been used and has shown promising results, especially in depot formulation. Both methadone and buprenorphine are potent drugs and can have potentially dangerous adverse effects (such as QT-interval prolongation). Incorrect use/abuse of methadone and/or buprenorphine, or combination of these drugs with other impairing legal or illegal drugs, may lead to intoxication.

Conclusion

Today's OMT medication prevents withdrawal symptoms by replacing or blocking other opioids, such as heroin, at the opioid receptor. These drugs have both pharmacokinetic (long half-life) and pharmacodynamic (binding strongly to the opioid receptor, in the case of buprenorphine) properties that make this possible.