

Buprenorfin i legemiddelassistert rehabilitering av heroinavhengige

Bakgrunn. Buprenorfin kan, som metadon, brukes i vedlikeholdsbehandling av opiatmisbrukere.

Metode. Gjennom en litteraturgjennomgang har vi sett på buprenorfinets farmakologi og dets kliniske anvendelse. Stoffet sammenliknes med metadon.

Resultater. Medikamentet har spesielle farmakologiske egenskaper man bør kjenne til. Substitusjonsbehandlingen ved bruk av buprenorfin er tilnærmet lik den ved metadon i adekvate doseringer. Preparatet er tryggere i overdose enn metadon og abstinensreaksjonene ved seponering av buprenorfin er redusert. Misbrukspotensialet er imidlertid betydelig.

Fortolkning. I all hovedsak er buprenorfin og metadon mer like enn forskjellige, og forskrivning av preparatene bør underlegges de samme vurderinger og retningslinjer.

Heroinavhengighet kan behandles ved avvenning og tilbakefallsprofylakse eller ved såkalt vedlikeholdsbehandling. Vedlikeholdsbehandling innebærer at man søker å nøytralisere nevroadaptive forandringer forårsaket av heroin ved hjelp av opioder med langsomt innsettende virkning og langvarig effekt (2). Man ønsker en dosering som forhindrer abstinensreaksjoner uten å gi rus, samtidig som effekten av heroinbruk minner. Slik kan avhengige lettere leve med sitt problem og nyttiggjøre seg hjelpetiltak. Dette er en hjørnestein i behandlingen av opiatavhengige i Vest-Europa og USA. Holdningen til vedlikeholdsbehandling var lenge negativ i Norge, men den ble akseptert i 1997 som såkalt legemiddelassistert rehabilitering. Poenget er at medikamentbruk bare er et middel til å muliggjøre annen behandling. Det systematiske behandlingsopplegget tar sikte på sosial og yrkesmessig rehabilitering.

I løpet av 1999 økte oppmerksomheten rundt buprenorfin brukt som vedlikeholdsbehandling. Preparatet ble omtalt i svært positive vendinger – redusert dødelighet, mindre sidemisbruk og mindre frafall fra behandlingsprogrammer enn metadon. Politikere, brukere, pårørende og produsenter var samstemte i at preparatet burde bli tilbudt

Jørgen G. Bramness

jorgen.bramness@labmed.uio.no
Statens rettsstoksikologiske institutt
Postboks 495 Sentrum
0105 Oslo

Liliana C. Bachs

Regionalt legemiddelinformasjonscenter
Helseregion Øst
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Helge Waal

Universitetet i Oslo
Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Bramness JG, Bachs LC, Waal H.

Buprenorphine as maintenance treatment.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2452–4

Background. Buprenorphine is used for maintenance treatment of opiate abusers.

Method. A literature review was carried out in order to describe buprenorphine's pharmacology, its clinical use in maintenance treatment, and its efficacy when compared to methadone.

Results. Buprenorphine is a partial agonist to the opiate μ -receptor and is therefore safer in overdose. The distress of abstinence is reduced compared to methadone. The potential for abuse is, however, considerable. Some patients may not be maintained well enough on buprenorphine.

Interpretation. Buprenorphine should be subject to the same considerations in maintenance treatment as methadone.

Artikkelen er en omarbeidet og sterkt forkortet versjon av en bok (1)

☞ Se også side 2428

misbrukere i Norge. Noen leger hadde allerede startet egne prosjekter med Subutex på registreringsfritak.

På denne bakgrunn ønsket forfatterne å se på den tilgjengelige litteraturen om buprenorfin og søke svar på følgende problemstillinger:

– Hva kjennetegner buprenorfinets farmakologi, og kan egenskapene si oss noe om anvendeligheten i legemiddelassistert rehabilitering?

– Hvordan anvendes buprenorfin i legemiddelassistert rehabilitering?

– Hvordan vurderes buprenorfin sammenliknet med metadon i legemiddelassistert rehabilitering?

Metode

Senter for metadonassistert rehabilitering i Oslo har som en oppgave å ha oversikt over kunnskapsstatus for legemiddelassistert rehabilitering. Senteret tok i 1999 kontakt med Statens rettsstoksikologiske institutt for å samarbeide om en vurdering av buprenorfin. Oversikten ble til etter søking i Medline og Embase, ved gjennomgang av referanser i aktuelle studier, ved gjennomlesing av sentrale lærebøker og ved kontakt med fagpersoner som har skrevet om buprenorfin eller har klinisk erfaring med stoffet. Litteratur som belyste problemstillingene nevnt over ble spesielt søkt. I litteraturgjennomgangen har vi ikke vektlagt spesielle typer undersøkelser, og vi har også inkludert ukontrollerte studier.

Buprenorfinets farmakologi

Buprenorfin er tilgjengelig som smertestilende tablett i styrke 0,2 mg og 0,4 mg og som injeksjonsvæske i styrke 0,3 mg/ml under salgsnavnet Temgesic. Tablett er også markedsført som Subutex med styrkene 0,4 mg, 2 mg og 8 mg. Indikasjonen for de høyere dosene var vedlikeholdsbehandling ved opiatavhengighet.

Buprenorfin er et syntetisk opioide. Det binder seg, som morfin, heroin og metadon, til μ -opiatreseptoren (3). Stoffet er en partiell agonist til reseptoren. Den maksimale effekten av buprenorfin er lavere enn den maksimale effekten av fullagonister til μ -opiatreseptoren (fig 1). Man får et «effekt-tak» for doser over omtrent 16 mg buprenorfin. Stoffet kan derfor være mindre farlig i overdose, men kan også være mindre effektivt for pasienter som trenger høye doser ved vedlikeholdsbehandling.

Buprenorfin binder seg som sagt til μ -opiatreseptoren og har en uvanlig sen dissosiasjon fra denne (4). Bindingen er beskrevet som nesten irreversibel (5). Hvis buprenorfin inntas etter andre opioider, vil det fortrenge disse fra μ -opiatreseptoren, mens når nok buprenorfin inntas før andre opioider, vil disse i liten grad fortrenge buprenorfin, selv i høye doser. Dette til forskjell fra metadon, hvor det er mulig å oppnå en opiatrus samtidig med behandlingen om man bare inntar høye

nok doser heroin. Konsekvensen av dette og den partielle agonistvirkningen er at buprenorfin vil kunne gi sterke abstinenser hos misbrukere som bruker andre opioider (6), men teoretisk vil stoffet også kunne beskytte mot overdoser av andre opioider (7).

Ved peroral administrasjon har buprenorfin en høy førstepassasjemetabolisme. Biotilgjengeligheten er bare på rundt 16% (8), mot nær 100% ved parenteral administrasjon. Medikamentet suges godt opp fra munnslimhinnen og gis som resoribletter med biotilgjengelighet på 20–40%.

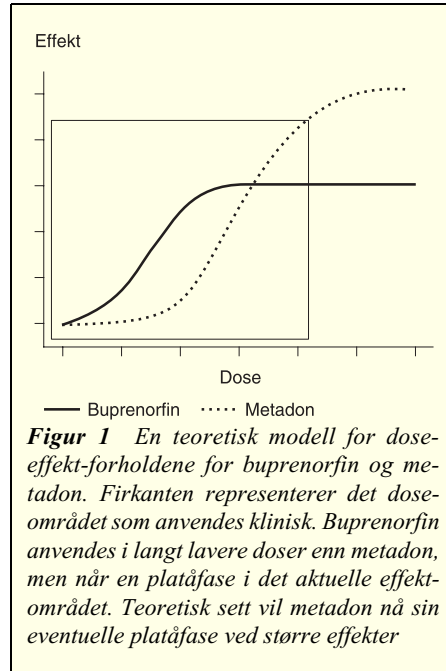
Buprenorfin brytes ned til den aktive metabolitten norbuprenorfin (fig 2). Buprenorfin er tre ganger mer potent enn norbuprenorfin (9), noe som gjør den betydelige førstepassasjemetabolismen viktig. Begge stoffene skilles ut via galle til tarm og inngår i et enterohepatisk kretsløp. En mindre andel skilles ut som konjugater i urinen. Den sterke bindingen til μ -opiatreseptoren, den aktive metabolitten, lang halveringstid og resirkulering i det enterohepatiske kretsløp bidrar til buprenorfinets langvarige effekt. Det samme gjør en depoteffekt i munnslimhinnen (10).

Farmakodynamiske interaksjoner kan oppstå ved samtidig bruk av andre dempende stoffer. Dødsfall er rapportert etter at buprenorfin er brukt sammen med benzodiazepiner (11–13). Farmakokinetiske interaksjoner kan teoretisk oppstå ved samtidig bruk av midler som påvirker leverenzymmer som bryter ned buprenorfin, men dette har antakelig liten praktisk betydning.

Det er ikke etablert noe terapeutisk område for buprenorfin. Det er en analytisk usikkerhet fordi stoffet er lite stabilt i blodprøver (Asbjørg Christophersen, Statens rettsstokologiske institutt, personlig meddelelse). Stoffet er lite toksisk i overdose og det er få farmakokinetiske interaksjoner. Disse faktorene gjør at blodkonsentrasjonsbestemmelser er mindre relevant for buprenorfin brukt i legemiddellassistert rehabilitering enn for metadon.

Bivirkninger ved bruk av buprenorfin er som for andre opiater: kvalme, oppkast, svetting, svimmelhet, hypotensjon, sedasjon, bradykardi, kløe, respirasjonsdepresjon og obstipasjon. Vektøkning forekommer også. Erfaring har vist individuell variasjon i bivirkningsprofilen for buprenorfin sammenliknet med metadon, selv om man i kontrollerte studier ikke finner signifikante forskjeller. En som ikke tolererer det ene medikamentet, kan derfor prøve det andre.

Sjeldnere rapporterte bivirkninger er allergiske reaksjoner, hallusinasjoner og alvorlige leverkom-



Figur 1 En teoretisk modell for dose-effekt-forholdene for buprenorfin og metadon. Firkanten representerer det doseområdet som anvendes klinisk. Buprenorfin anvendes i langt lavere doser enn metadon, men når en platåfase i det aktuelle effektområdet. Teoretisk sett vil metadon nå sin eventuelle platåfase ved større effekter

plikasjoner (14). Risikoen for alvorlige leverkomplikasjoner er økt ved høye doseringer, samtidig bruk av andre levertoksiske medikamenter og ved hepatitt C.

Buprenorfin i legemiddellassistert rehabilitering

Oppstart med buprenorfin bør skje minimum 6–8 timer etter siste tilførsel av heroin eller andre kortvirkende opioider. Det kan

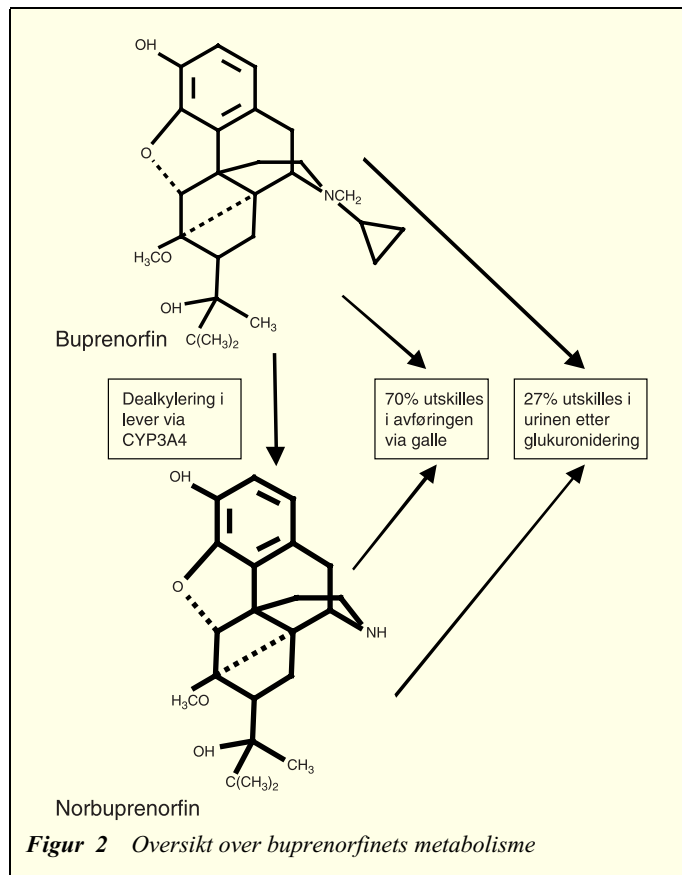
være gunstig å vente til det er tegn til abstinens. Hvis pasienten er under opiatpåvirkning, kan buprenorfin gi sterke abstinensreaksjoner. Ofte startes det med buprenorfin 2 mg \times 1 daglig, eventuelt 2 mg \times 2 første dag. Det økes så med 2 mg hver dag eller annenhver dag til 8 mg \times 1. Ved 8 mg \times 1 forsøker man å stanse opptrappingen, men de fleste vil trenge høyere dosering, ofte 12–16 mg \times 1. Det er kanskje ikke grunnlag for å gå utover 16 mg. Tablettene legges under tungen. Fordi preparatet er godt vannløselig og kan injiseres må pasienten observeres til resoribletten er sugd opp gjennom munnslimhinnen. Ved bruk av flere tabletter kan dette ta mer enn ti minutter. Det kan være nødvendig å dele inntaket i to. Tidsperioden kan forkortes ved at tablettene knuses før de legges under tungen. Preparatets langvarige effekt gjør at det kan doseres i dobbelt dose annenhver dag (15, 16), men abstinensplager er rapportert ved dosering hver 3.–5. dag (17).

Buprenorfin gir moderate abstinensplager og er brukt med hell i avvenning fra andre opioider. Noe av årsaken er den lange virketiden. Stoffet er også brukt som overgangsmedikament for introduksjon av opiatantagonisten naltrekson.

Buprenorfin har et klart misbrukspotensial, og rapporter om misbruk foreligger fra hele verden (18–20). Allerede i 1989 registrerte Verdens helseorganisasjon preparatet som et avhengighetsskapende middel. Hvis buprenorfin deles ut i et lavterskeltilbud eller i forskrivning fra leger uten spesielle oppfølgingsregler, vil mange injisere midlet. I én undersøkelse brukte hele 24% peroral medikasjon utelukkende til injeksjon (21).

Buprenorfin er lite toksisk i overdose, antakelig på grunn av den beskrevne takeffekten. Dødelig forgiftning med buprenorfin alene er sjeldent, mens blandingsforgiftninger, særlig med benzodiazepiner, er hyppig rapportert (11–13). I en sammenliknende studie hevdes det at metadon har tre ganger større forgiftningsrisiko (22), men resultatene må tolkes med forsiktighet. I Norge er det registrert minst to dødsfall med buprenorfin, men underrapportering må påregnes. På grunn av den sterke bindingen mellom opiatreseptoren og buprenorfin er tradisjonelle opiatantagonister som nalokson til liten hjelp ved forgiftninger med buprenorfin (4, 5).

Det er ikke påvist teratogen effekt av buprenorfin. Medikamentet anbefales likevel ikke brukt som smertestillende under graviditet. Det finnes få studier om vedlikeholdsbehandling under graviditet, og de omfatter et be-



Figur 2 Oversikt over buprenorfinets metabolisme

grenset antall pasienter. Det er antakelig mindre abstinensreaksjoner hos det nyfødte barnet ved bruk av buprenorfin, og foreløpig går man i retning av å anbefale buprenorfin fremfor metadon hos gravide (23, 24). Resultater i denne sammenhengen måles ved svangerskaps- og fødselskomplikasjoner, fødselsvekt, apgarskåre og abstinensreaksjoner. Buprenorfin går over til morsmelk, og målbare konsentrasjoner er funnet (24). Det er likevel ikke rapportert om abstinensreaksjoner hos barn av kvinner som får buprenorfinsubstitusjonsbehandling når de slutter å die.

Pasienter som har vent seg til sin dose av metadon, kan etter noen måneder føre bil. Slik er det trolig også med buprenorfin, men det foreligger langt mindre forskning angående dette stoffets psykomotoriske bivirkninger. Den forskningen som foreligger, viser uttalte psykomotoriske bivirkninger av buprenorfin gitt til ikke-tilvente forsøkspersoner (25), men ikke hos tilvente (26, 27).

Buprenorfin og metadon i legemiddellassistert rehabilitering

Mange sammenliknende studier mellom metadon og buprenorfin i legemiddellassistert rehabilitering viser at buprenorfin 8 mg har en effekt tilsvarende omkring 60 mg metadon (28, 29). Retensjon i behandlingsprogrammene er noe mindre med buprenorfin. Funnene når det gjelder bruk av ulike rusmidler er noe varierende, men peker mot større rusbruk i buprenorfingruppen når ekvipotente doser sammenliknes (30, 31). En nylig publisert metaanalyse bekrefter disse funnene, men det hevdes at andre fordeler ved buprenorfin oppveier denne ulempen (32).

De fleste vedlikeholdsbehandlede i Norge bruker langt over 60 mg, mange over 100 mg metadon. Samtidig vil økningen i buprenorfin-effekt avta ved doser utover 12–16 mg. Noen vil ikke ha nytte av buprenorfin som substitusjon, da den maksimale virkning man kan oppnå uansett dose er mindre enn det som gir god substitusjonseffekt.

Metadon blandet i solbærmikstur er vanskelig å injisere og kan sendes hjem med betrodde pasienter. Ved buprenorfin er faren for intravenøst misbruk såpass stor at en slik praksis frarådes. Stoffet kan derimot doseres hver annen dag, noe som er en stor fordel.

Misbruk av opiat og andre medikamenter under behandling med buprenorfin og metadon er i samme størrelsesorden, 20–70%. For retensjon i behandlingsprogrammene er også tallene for buprenorfin og metadon nokså like, 50–80% (31). Substitusjonsbehandling har i seg selv en overdoseforebyggende effekt. Denne effekten kan muligens bli enda større med buprenorfin (22, 33).

Konklusjon

På bakgrunn av det vi vet i dag bør buprenorfin være tilgjengelig som et middel i behandlingen av opiatavhengighet. Det er dog et

klart avhengighetsskapende stoff og bør underlegges samme type vurderinger og retninglinjer som metadon.

Litteratur

1. Bachs LC, Bramness JG, Waal H. Buprenorfin i legemiddellassistert rehabilitering – hva vet vi i dag? Oslo: Statens rettsstoksikologiske institutt, Universitetet i Oslo, Relis Øst, 2001.
2. Dole VP, Nyswander ME. Heroin addiction – a metabolic disease. *Arch Intern Med* 1967; 120: 19–24.
3. Walsh SL, Preston KL, Bigelow GE, Stitzer ML. Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 361–72.
4. Dollery CT. Therapeutic drugs. 1. utg. London: Churchill Livingstone, 1991.
5. Lewis JW. Buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 1985; 14: 363–72.
6. Johnson RE, Cone EJ, Henningfield JE, Fudala PJ. Use of buprenorphine in the treatment of opiate addiction. I. Physiologic and behavioral effects during a rapid dose induction. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 335–43.
7. Boysen K, Hertel S, Chraemmer-Jorgensen B, Risbo A, Poulsen NJ. Buprenorphine antagonism of ventilatory depression following fentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 490–2.
8. Kuhlman JJ jr., Lalani S, Magluilo J jr., Levine B, Darwin WD. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine. *J Anal Toxicol* 1996; 20: 369–78.
9. Huang P, Kehner GB, Cowan A, Liu-Chen LY. Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 688–95.
10. Cone EJ, Dickerson S, Darwin WD, Fudala PJ, Johnson RE. Elevated drug saliva levels suggests a depot-like effect in subjects treated with sublingual buprenorphine. I: Harris LS. Problems on drug dependence. *Res Monogr Ser*. Rockville, MD: NIDA, 1991.
11. Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci Int* 2001; 121: 65–9.
12. Reynaud M, Tracqui A, Petit G, Potard D, Courty P. Six deaths linked to misuse of buprenorphine-benzodiazepine combinations. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 448–9.
13. Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: a report on 20 fatalities. *J Anal Toxicol* 1998; 22: 430–4.
14. Berson A, Fau D, Fornacciari R, Degove-Goddard P, Sutton A, Descatoire V et al. Mechanisms for experimental buprenorphine hepatotoxicity: major role of mitochondrial dysfunction versus metabolic activation. *J Hepatol* 2001; 34: 261–9.
15. Armass L, Bickel W, Higgins S, Badger G. Alternate-day dosing during buprenorphine treatment of opioid dependence. *Life Science* 1994; 54: 1215–28.
16. Chapleo C. Alternate-day dosing. *Res Clin Forums* 1997; 19: 39–41.
17. Petry NM, Bickel WK, Badger GJ. Examining the limits of the buprenorphine interdosing interval: daily, every-third-day and every-fifth-day dosing regimens. *Addiction* 2001; 96: 823–34.
18. O'Connor JJ, Moloney E, Travers R, Campbell A. Buprenorphine abuse among opiate addicts. *Br J Addict* 1988; 83: 1085–7.
19. Waal H. Buprenorfin (Temgesic). Et nytt misbruksmiddel. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 1326–7.
20. Morrison V. Psychoactive substance use and related behaviours of 135 regular illicit drug users in Scotland. *Drug Alcohol Depend* 1989; 23: 95–101.

21. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D, Maatti JP. Injection misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction* 2001; 96: 267–72.
22. Auriacombe M, Franques P, Tignol J. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *JAMA* 2001; 285: 45.
23. Reisinger M. Use of buprenorphine during pregnancy. *Res Clin Forums* 1997; 4: 43–5.
24. Marquet P, Chevrel J, Lavignasse P, Merle L, Lachatre G. Buprenorphine withdrawal syndrome in a newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 569–71.
25. Zacny JP, Conley K, Galinkin J. Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous buprenorphine and morphine in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 1187–97.
26. Strain EC, Walsh SL, Preston KL, Liebson IA, Bigelow GE. The effects of buprenorphine in buprenorphine-maintained volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 129: 329–38.
27. Soyka M, Horak M, Dittert S, Kagerer S. Less driving impairment on buprenorfin than methadone in drug-dependant patients? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 527.
28. Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Johnson RE. A clinical trial of buprenorphine: comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 72–8.
29. Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA* 1992; 267: 2750–5.
30. Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falcioli J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 358–64.
31. Berglund M, Thelander S, Andreasson S, Franck J, Fridell M, Håkander I et al. Behandling av alkohol- og narkotikaproblem. En evidensbasert kunnskapssammenstilling. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2001.
32. Barnett PG, Rodgers JH, Bloch DA. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction* 2001; 96: 683–90.
33. Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, Nisbet JG. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Subst Use Misuse* 1996; 31: 177–96.

Bokomtaler

2480 Glick PL, Pearl RH, Irish MS, Caty MG, red
Pediatric surgery secrets

2480 Hansen OH, Søltoft J
Mave- og tarmsygdomme

2481 Verdens helseorganisasjon
International travel and health

2481 Schioldann JA
In commemoration of the centenary of the death of Carl Lange

2485 MacAuley D, Best T, red
Evidence based sports medicine