

Standardisert avrusning ved blandingsmisbruk

BAKGRUNN Misbruksmønsteret til pasienter innlagt til avrusning har de siste tiårene endret seg fra i hovedsak bruk av ett rusmiddel til bruk av flere rusmidler samtidig. Kunnskapsgrunnlaget for medikamentell behandling av blandingsmisbrukere er fortsatt mangelfullt.

MATERIALE OG METODE Undersøkelsen ble gjennomført som en ikke-eksperimentell kohortstudie med 284 blandingsmisbrukere ved Avgiftningsenheten ved Sørlandet sykehus i 2013. Behandlingstilnærmingen var standardisert og basert på miljøterapi og symptomatisk behandling av abstinenssymptomer med valproat og klonidin som sentrale medikamenter.

RESULTATER Tre firedele av pasientene var menn og de hadde i gjennomsnitt brukt mer enn tre ulike rusmidler. Gjennomsnittsalderen var 39 år. 75 % av pasientene fullførte avrusningsoppholdet, og for 95 % forløp avrusningen uten komplikasjoner. I 89 % av pasientforløpene ble standard behandling fulgt. Vi fant en svak, men signifikant sammenheng mellom behandlingsavbrudd og antall rusmidler brukt (OR = 1,42, $p < 0,05$). Av komplikasjoner fikk 1,1 % delirium tremens, 1,1 % epileptisk anfall og 1,4 % rusutløst psykose. 2,1 % ble overflyttet til somatisk og 1,4 % til psykiatrisk avdeling.

FORTOLKNING I denne studien fullførte vesentlig flere enn tidligere rapportert avrusningen, og graden av komplikasjoner var lavere. Regimet som ble undersøkt kan på grunn av gode resultater og høy grad av standardisert behandling vurderes som et sikkert behandlingsalternativ i andre avrusningsavdelinger.

Rusmiddelavhengighet er en sykdom som gir psykiske, fysiske og sosiale skader og ofte har en progredierende utvikling og kronisk karakter (1). Alkoholavhengighet og annen rusmiddelavhengighet/misbruk er regnet for å være en av de viktigste årsakene til dårlig helse og rangeres som tredje viktigste årsak til tapte friske leveår (2).

Forsvarlig avrusning er inngangsporten til videre behandling av rusproblemet. En avrusningsavdeling har tre grunnleggende oppgaver: forsvarlig avrusning, kartlegging og avklaring av status og motivering for videre behandling. Frem til 1993, da lov om sosiale tjenester kom, avruste man først og fremst alkoholavhengige middelaldrende menn. Senere er alderen på pasientene gått ned, og problematisk bruk av to eller flere rusmidler samtidig (heretter kalt «blandingsmisbruk»), for eksempel opioider og benzodiazepiner, ses i dag hos opptil 80 % av pasientene i en spesialisert avrusningspost (3). Kombinasjoner av rusmidler i misbruksmønsteret kompliserer avrusningen og stiller nye krav til kunnskap om abstinensplagene som opptrer når de forskjellige midlene går ut av kroppen.

Behandling ved en avrusningspost er krevende både når det gjelder miljøterapien og den medikamentelle behandlingen. De enkelt-rusmidler som gir størst ubehag og komplikasjoner ved avrusning er alkohol, opioider og benzodiazepiner. For disse enkeltrusmidlene er behandlingsanbefalingene gode (4–7). Derimot er kunnskapen om medikamentell avrusning av pasienter med blandingsmisbruk mangelfull. Det finnes ingen metaanalyser eller

kunnskapsoppsummeringer, kun noen få enkeltstudier (8–11).

Helsedirektoratets nasjonale faglige retningslinje for avrusning fra rusmidler og vanedannende legemidler anbefaler at samtidig avrusning av flere rusmidler gjennomføres i institusjon, men man unngår å ta stilling til det medikamentelle behandlingsregimet. I stedet har man valgt å omtale abstinensbehandlingen av de vanligste rusmidlene som kan gi komplisert avrusning hver for seg i den nye veilederen (7).

Behandlingsalternativer

Prinsipielt benyttes to forskjellige metoder for medikamentell avrusning av blandingsmisbruk. Den ene er gradvis nedtrapping med benzodiazepiner og opioider. Den andre er bruk av symptomdempende medikamenter som ikke er involvert i avhengighetsproblematikken.

I symptomdempende strategier benytter man fortrinnsvis antiepileptika og alfaadrenerge agonister som klonidin eller lofexidin (8, 12, 13). En fordel med disse medikamentene er at de ikke medfører toleranseutvikling og ikke har avhengighetspotensial. Benzodiazepiner forekommer hyppig som en del av misbruksmønsteret. Bruk av benzodiazepiner i avrusningssammenheng kan tenkes å bidra til aktivering av russet og kan også by på utfordringer i samarbeidet med pasientene omkring dosering og seponering.

Fordelen med en benzodiazepin- og opioidfri avrusning er at man unngår disse stoffenes avhengighets- og misbruksfare, unngår medi-

Frode Dunsæd*

dunsad@gmail.com

Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling
Sørlandet sykehus

Øistein Kristensen

Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling
Sørlandet sykehus

John-Kåre Vederhus

Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling
Sørlandet sykehus

Thomas Clausen

Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling
Sørlandet sykehus
og
Senter for rus- og avhengighetsforskning
Universitetet i Oslo

Magnhild Mjåvatn Høie

Institutt for psykososial helse
Fakultet for helse og idrettsvitenskap
Universitetet i Agder
Grimstad

* Nåværende adresse:

Borgestadklinikken, avdeling Loland Øvrebø



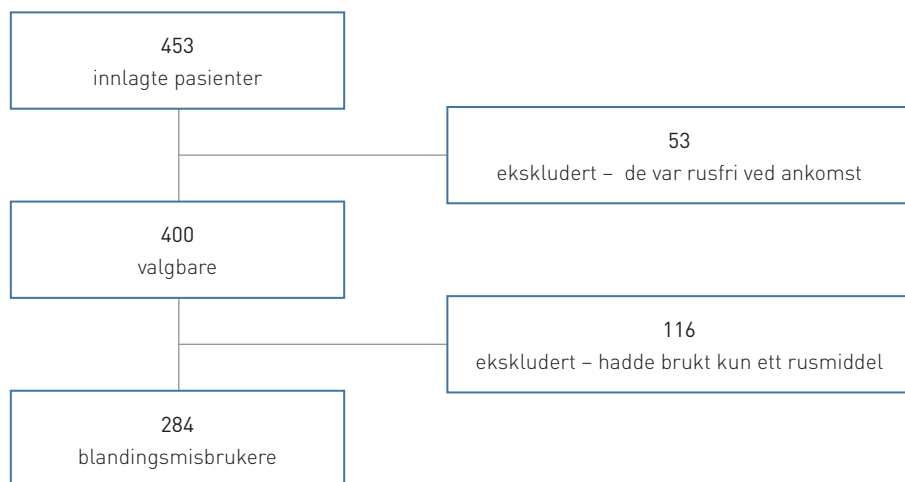
Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

HOVEDBUDSKAP

Hos pasienter innlagt ved Avgiftningsenheten ved Sørlandet sykehus i 2013 var blandingsmisbruk dominerende

Det var i denne studien lite komplikasjoner og høy gjennomføringsgrad ved benzodiazepin- og valproat

Undersøkelsen viste en svak, men statistisk signifikant sammenheng mellom antall rusmidler brukt og risiko for behandlingsavbrudd



Figur 1 Inklusjon av blandingsmisbrukere i abstinensfase ved Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling, Sørlandet sykehus, i perioden 1.1.–31.12. 2013

kamenter med sentralt dempende og respirasjonshemmende effekt, kan starte allerede på fallende promille dersom alkohol er involvert, og dermed potensielt forkorte forløpet av akutte livstruende abstinensplager. Gjennomførbarhet og effekt av denne type behandling for abstinenssymptomer av blandingsmisbruk bør derfor undersøkes.

Forskningsspørsmål

I studien søkte vi å besvare følgende spørsmål: Hvordan var rusbruksmønsteret til blandingsmisbrukere som kom til en spesialisert avgiftningspost?

Fullførte pasientene med blandingsabstinens avrusningen i en avdeling med standardisert symptomlindrende behandling, og i hvilken utstrekning oppsto det komplikasjoner under avrusningsforløpet? I hvilken grad

forekom det avvik fra avdelingens standardiserte medikamentelle behandling?

Materiale og metode

Undersøkelsen ble gjennomført som en ikke-eksperimentell kohortstudie uten definert sammenligningsgruppe. Data ble samlet inn ved Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling ved Sørlandet sykehus i Kristiansand for året 2013.

Samtlige pasienter som ved inntak opplyste at de før innleggelsen hadde brukt to eller flere rusmidler, bekreftet ved urinscreening og alkotest, ble inkludert i datamaterialet (fig 1).

Behandlingen

Abstinensbehandlingen besto av miljøterapi og medikamenter. Miljøterapien innebar fast

og forutsigbar struktur, relasjonsbygging, kartlegging og avklaring, motivasjonsarbeid, undervisning og fysisk aktivitet.

Standardisert medikamentell behandling var inntak av klonidin og valproat i tablettform. Klonidin er en sentralt virkende alfa-2-adrenergagonist som motvirker opioidabstinensreaksjoner forbundet med noradrenerg hyperaktivitet (4). Midlet er lindrende for pasienter med dominerende opioidabstinens fordi det reduserer rastløshet, muskelsitring og stress (4). Effekten er godt dokumentert for pasienter med milde og moderate symptomer (12). Klonidin kan gi bivirkninger, blant annet hypotensjon og søvnvansker, særlig de første dagene. Doseringen var 50–150 µg tre ganger i døgnet frem til negativ urintoksikologisk test for opioider, vanligvis 6–10 døgn.

Valproat er et antiepileptikum med virkning på GABA-A i hjernen. Det har vært brukt i vår enhet som abstinensdempende og som forebyggende mot krampeanfallet og delirium tremens hos pasienter med alkohol- eller benzodiazepinabstinens siden 2002. Den krampeforebyggende og symptomdempende effekten er omtrent som for karbamazepin (13), men karbamazepin interagerer med opioider (14) og har flere bivirkninger (15). Valproat skal ikke gis til gravide (16). Doseringen var Orfiril long 600 mg × 2 per døgn. For raskt å komme opp i adekvat serumkonsentrasjon startet man med en støtdose på 1 200 mg i miksturform. Orfiril ble gitt frem til det ikke lenger kunne påvises benzodiazepiner i urinen.

Supplerende symptomatisk behandling ble gjennomført etter individuell vurdering: for søvnproblemer alimemazin, ved angst og uro hydroksyzin, ved smerter i kroppen paracetamol, ved muskelsmerter ibuprofen, ved obstipasjon laktulose, ved kvalme metoklopramid og ved diaré loperamid. Nevroleptika som klorprotiksen eller levomepromazin ble benyttet en sjelden gang ved søvnproblemer. I tillegg kom daglig dosering av vitaminer samt tilstrekkelig væske- og næringsinntak.

Abstinensbehandlingens varighet ble i denne studien satt til ti døgn. Dette var basert på en tidligere undersøkelse av blandingsmisbrukere (8) og på påvisningstiden for de enkelte rusmidler i urin (17). Klinisk erfaring har vist at faren for alvorlige abstinensreaksjoner er knyttet til påvisningstid i urin.

Behandlingen ble i denne studien regnet som fullført etter ti døgn i avdelingen eller ved oppnådd negativ urintoksikologisk prøve. Det ble gjort unntak for cannabis, som kan spores i urinen i flere uker.

Undersøkelsen ble ansett som et ikke-søknadspliktig kvalitetssikringsprosjekt av regional etisk komité (REK) og er godkjent av NSD – norsk senter for forskningsdata.

Tabell 1 Beskrivelse av inkluderte pasienter med blandingsmisbruk ved Avgiftningsenheten ved Sørlandet sykehus i Kristiansand i 2013 (n = 284, gjennomsnittsalder 39 år, spredning 18–70 år)

	Antall	(%)
Kjønn, andel kvinner	68	[24]
<i>Antall rusmidler brukt</i>		
To rusmidler	131	[46]
Tre rusmidler	91	[32]
Fire eller flere rusmidler	62	[22]
<i>Vanligste kombinasjoner rusmidler</i>		
Alkohol, benzodiazepiner	40	[14]
Benzodiazepiner, cannabis, opiater og amfetamin	39	[14]
Benzodiazepiner, cannabis og amfetamin	23	[8]

Statistikk

Beskrivelse av utvalget ble gjort med deskriptiv statistikk. Multipl logistisk regresjonsanalyse ble brukt for å undersøke hvilke variabler som var assosiert med behandlingsavbrudd. Oddsratio (OR) ble angitt med 95 % konfidensintervall (KI). Statistisk signifikansnivå ble satt til 5 %. Data ble analysert med IBM SPSS, versjon 21.0

Resultater

Pasientenes misbruksmønster

Totalt 284 (71 %) av alle valgbare pasienter innlagt for avrusning ved avdelingen i 2013 var blandingsmisbrukere. Demografiske data og de tre vanligste misbruksmønstrene fremgår av tabell 1. Gjennomsnittsalderen var 39 år og gjennomsnittlig liggetid ni døgn. Aldersspredningen var stor – 18–70 år. Tre ganger så mange menn som kvinner brukte flere rusmidler.

Gjennomsnittlig brukte hver pasient 3,2 forskjellige rusmidler (variasjon 2–8). Det forelå til sammen 32 forskjellige blandingskombinasjoner. Cannabis var med i 57 % og benzodiazepiner i 56 % av kombinasjonene, deretter kom i rekkefølge opioider 41 %, alkohol 32 %, amfetamin/metamfetamin 28 % og kokain 2 %.

Kombinasjoner som inkluderte minst ett sentralt dempende middel dominerte. 82 pasienter som brukte sentralstimulerende midler som amfetamin, metamfetamin og kokain, kombinerte disse med sentralt dempende midler som benzodiazepiner, opioider, alkohol og cannabis.

Fullført behandling

I alt fullførte 75 % av pasientene (213 av 284) behandlingen, 25 % (71 pasienter) avbrøt. Som avbrudd har vi konservativt medregnet dem som snudde i døren. Alle-rede første døgn falt 18 pasienter ut av behandlingen fordi motiveringen sviktet ved innleggelsen. Frafallet fordelte seg ellers jevnt utover perioden på ti døgn. Årsakene til frafall fremgår av tabell 2.

I en regresjonsanalyse der man kontrollerte for kjønn og alder, var det en svak, men signifikant sammenheng mellom behandlingsavbrudd og antall rusmidler brukt (OR 1,42; $p = 0,042$) (tab 3).

Komplikasjoner

Komplikasjonsfrekvensen var svært beskjeden. Delirium tremens forekom hos 1,1 %, epileptisk anfall hos 1,1 % og rusutløst psykose hos 1,4 %. To pasienter med kjent schizofrenidiagnose som var psykotiske ved ankomst, ble utelatt fra analysen. Alvorlige somatiske komplikasjoner under oppholdet (1,8 %) omfattet hjerteproblemer, infeksjoner og dårlig regulert diabetes.

Seks pasienter ble overflyttet til somatisk

avdeling og fire til psykiatrisk avdeling, da komplikasjonene var for alvorlige til å kunne behandles på avrusningsavdelingen.

Avvik fra standard medikamentell behandling

Av 284 pasientforløp ble det i 254 (89 %) fulgt standard behandling med valproat og klonidin. 23 pasienter (8 %) ble gitt klometiazol. Samtlige av dem som fikk klometiazol, hadde et kombinasjonsmisbruk bestående av alkohol og benzodiazepiner før innleggelsen. Hos 11 pasienter var disse kombinert med en rekke andre rusmidler, både opioider, cannabis og sentralstimulerende midler. 12 av pasientene hadde kun kombinert benzodiazepiner og alkohol.

Alvorlige og forsterkede abstinensreaksjoner var utløsende for medisinerings med klometiazol i syv pasientforløp – tre tilfeller av predelir/delir, to tilfeller av abstinensutløste krampeanfall og to tilfeller av abstinensutløst psykosetilstand. For de resterende dreide det seg om alvorlige søvnproblemer og delir eller epileptiske anfall i anamnesen.

For seks pasienter (2 %) med dominerende opioidmisbruk i kombinasjon med amfetamin, benzodiazepiner og cannabis var standardbehandlingen med klonidin ikke tilstrekkelig. Disse fikk supplerende behandling med buprenorfin i seks dager. Kun én pasient med omfattende alkohol- og benzodiazepinmisbruk fikk et benzodiazepin (oksazepam) under innleggelsen, etter anmodning fra fastlege og mottakende rehabiliteringsinstitusjon.

Diskusjon

Rusmisbruksmønster

Blandingsmisbruk dominerte hos pasienter innlagt til avrusning. I studieperioden hadde 71 % abstinenssymptomer knyttet til minst to rusmidler. Det var i alt 32 forskjellige kombinasjoner. Kombinasjonen alkohol og benzodiazepiner var hyppigst forekommende, etterfulgt av kombinasjonen benzodiazepiner, cannabis, opiat og amfetamin.

Sammenlignet med Hobbeslands ti år gamle undersøkelse (3) hadde forekomsten av cannabis og opioider ved inntak i avrusningsavdelingen gått opp, benzodiazepinbruken var omtrent uforandret og bruken av alkohol og sentralstimulerende midler var redusert i vårt materiale.

Fullført behandling

Studien viste at tre av fire blandingsmisbrukere gjennomførte en kortvarig benzodiazepinfri avrusning ved bruk av standard symptomdempende medikamenter som ikke var involvert i rusproblematikken.

Gjennomført avrusning er første og nødvendige steg i behandling og rehabilitering. Gjennomføringsgraden varierer i litteraturen mellom forskjellige behandlingsregi-

Tabell 2 Av 284 pasienter var det 71 (25 %) som falt ut av behandlingen. Årsakene ble registrert fortløpende

Årsak	Antall	(%)
Mistet motivasjonen	27	(38,0)
Bortvist	9	(12,8)
Overført somatisk avdeling	6	(8,1)
Overført psykiatrisk avdeling	4	(5,6)
Uenighet om medisinerings	2	(2,8)
Ukjent/andre årsaker	23	(32,4)
Sum	71	(100)

Tabell 3 Oddsratio for behandlingsavbrudd etter kjønn, alder og antall rusmidler. Multi-variat, logistisk regresjonsanalyse. Forklart varians = 3 % [Nagelkerke R²]

	OR (95 % KI)	P-verdi
Kjønn	0,92 (0,48–1,77)	0,81
Alder	0,99 (0,96–1,01)	0,33
Antall rusmidler	1,42 (1,01–1,99)	0,04

mer og populasjoner (8, 9–11), men er generelt lav. For eksempel fant Hobbesland en fullføringsgrad på 55 % (3).

Avbrytelse av avrusning er uheldig, siden det ofte innebærer skuffelse og desillusjonering hos pasienten og de pårørende. Det skaper også frustrasjon hos behandlerne, og opioidbrukere har betraktelig forhøyet overdosefare i tiden etter utskrivning (18). Den høye andelen som fullførte i vår studie er i så måte oppmuntrende.

Men selv med en fullføringsgrad på 75 % er det fortsatt potensial for forbedring. Undersøkelsen viste at jo flere rusmidler som ble brukt, desto større var risikoen for avbrudd. Rustring og ambivalens kan føre til avbrudd, det kan det også bli dersom abstinensreaksjonene er for sterke. I denne studien var det imidlertid kun to pasienter som oppga at de avbrøt på grunn av misnøye med medisinerings. Og bare et fåtall ble utskrevet mot sin vilje – på grunn av trusler, aggressivitet eller bruk av innsmuglede rusmidler.

Komplikasjoner

Behandlingen var komplikasjonsfri for 95 %. Komplikasjonene i form av delirium tremens, epileptiske anfall og psykoser var beskjedne (3,6 %). Alvorlige somatiske komplikasjoner som ikke nødvendigvis hadde sin bakgrunn i abstinensbehandlingen, men heller kunne skyldes langvarig rus-

misbruk, utgjorde under 2%. Ti pasienter ble overflyttet til somatiske eller psykiatriske avdelinger.

Til sammenligning hadde Hobbesland (3) i sin studie fra seks avrusningsentre i Sør-Norge, der behandlingen ikke var standardisert, en komplikasjonsrate som var dobbelt så høy (7,0%). Krampeanfallet ble der påvist hos 1,9%, delirium tremens hos 1,9% og rusutløst hallusinos/psykose hos 3,2%. Det var også i den studien forholdsvis flere som ble overflyttet til somatisk og psykiatrisk sykehusavdeling (5,3% versus 3,5%).

Avvik fra standardbehandling/supplerende medikamentbruk

89% av pasientene fulgte det standardiserte behandlingsregimet. Benzodiazepiner ble kun brukt i ett enkelt tilfelle, mens 8% fikk supplerende behandling med klometiazol. Det gjaldt hovedsakelig der det var alkohol eller benzodiazepiner i blandingsmisbruket. Tatt i betraktning at en tredel av pasientene hadde alkohol og over halvparten benzodiazepiner i blandingsmisbruket sitt, var dette et lavt tall. Fordelen med ikke å bruke benzodiazepiner (omtalt tidligere) er blant annet kortere liggetid i institusjon. Kun 2% fikk supplerende behandling med buprenorfin – det ble gitt til seks pasienter med opioidmisbruk i kombinasjoner der man ikke kom til målet med klonidin.

Det hadde vært ønskelig med sammenlignende tall for avgiftning av blandingsmisbrukere med andre regimer, for eksempel nedtrapping med minskende doseringer av et opioid pluss et benzodiazepin, men søk i PubMed og PsychInfo etter slike sammenlignende studier viste at her er det kunnskapshull. Ut fra noen få og små eksperimentelle studier (8, 9–11) ville man forvente at bruk av klonidin ville gi større fravall i blandingsabstinensbehandlingen enn nedtrapping med opioider. Ling og medarbeidere (11) fant for eksempel at 77% fullførte 13 dagers avgiftning med buprenorfin/naltrekson, mot 22% med klonidin i en opioiddominert blandingspopulasjon.

Siden vår studie viste betraktelig høyere gjennomføringsgrad, kan forklaringen ligge i andre faktorer enn det rent medikamentelle, først og fremst i miljøterapien. I den svenske Sundhetsstyrelsens retningslinjer for misbruks- og avhengighetsarbeid (19) fremheves behandlingsmiljøets kvalitet samt personalets tilnærming og tilgjengelighet som viktige komponenter ved abstinensbehandling. Avdelingsmiljøet var i undersøkelsesperioden preget av et stabilt personale med lang erfaring. Forutsigbare og godt innarbeidede rutiner i kombinasjon med effektiv medisinerings kan ha hatt vesentlig betydning for høy fullføringsgrad, lite komplikasjoner og lite avvik fra standardregimet.

Styrker og svakheter ved metodevalg

Standardisert behandlingsregime for avrusning av denne populasjonen er lite omtalt tidligere, og verken norske eller internasjonale retningslinjer foreligger. Inklusionsperioden ble satt til et helt kalenderår, da forekomsten av alvorlige abstinenskomplikasjoner er relativt sjeldne og et bredt datagrunnlag øker undersøkelsens presisjonsnivå.

Undersøkelsen ble gjennomført som en ikke-eksperimentell kohortstudie uten definert sammenligningsgruppe. En randomisert, kontrollert studie hvor behandlingsregimet som her er beskrevet blir sammenlignet med et benzodiazepin-opioid-regime, anbefales for å måle behandlingseffekten.

Konklusjon

Tidligere sammenlignbare undersøkelser viser lavere gjennomføringsgrad og høyere forekomst av alvorlige abstinensutløste komplikasjoner enn resultatene i denne undersøkelsen.

Behandlingsformen som er undersøkt i denne studien fremstår som trygg, sikker og effektiv og bør kunne vurderes som et benzodiazepinfritt førstevalg i standardisert abstinensbehandling av blandingsmisbruk.

Frode Dunsæd (f. 1973)

var enhetsleder ved Avgiftningssenheten, Sørlandet sykehus. Han er nå seksjonsleder ved Borgestadklinikken, avdeling Loland. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Øistein Kristensen (f. 1945)

er spesialist i psykiatri og i rus og avhengighetsmedisin, overlege og seniorforsker. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

John-Kåre Vederhus (f. 1960)

er ph.d. og forsker. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Thomas Clausen (f. 1972)

er professor dr.med. ved Universitetet i Oslo og forskningsveileder ved Sørlandet sykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Magnhild Mjåvatn Høie (f. 1953)

er psykolog, ph.d. og førsteamanuensis. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP et al. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000; 284: 1689–95.

2. WHO. Global health risks – mortality and burden of disease attributable to selected major risks.: www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf (12.3.2016).
3. Hobbesland Å. Undersøkelse av avgiftningsbehandling ved seks avgiftningsavdelinger i helse-region sør. Skien: Borgestadklinikken, 2006.
4. Shaygani S, Waal H. Behandling av opioid abstinens. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 114–5.
5. Helland A, Skjøtskift S. Medikamentell behandling av alkoholabstinens. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008; 128: 1182–4.
6. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L et al. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction* 2009; 104: 13–24.
7. Nasjonal faglig retningslinje for avrusning fra rusmidler og vanedannende legemidler. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/avrusning-fra-rusmidler-og-vanedannende-legemidler> (12.3.2016).
8. Kristensen Ø, Lølandsmo T, Isaksen A et al. Treatment of polydrug-using opiate dependents during withdrawal: towards a standardisation of treatment. *BMC Psychiatry* 2006; 6: 54.
9. Paetzold W, Eronat V, Seifert J et al. Detoxifikation polytoxikomaner Patienten mit Buprenorphin. *Nervenarzt* 2000; 71: 722–9.
10. Seifert J, Metzner C, Paetzold W et al. Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs. methadone. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 159–64.
11. Ling W, Amass L, Shoptaw S et al. A multi-center randomized trial of buprenorphine-naloxone versus clonidine for opioid detoxification: findings from the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Addiction* 2005; 100: 1090–100.
12. Gowing L, Farrell MF, Ali R et al. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD002024.
13. Minozzi S, Amato L, Vecchi S et al. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; nr. 3: CD005064.
14. Saxon AJ, Whittaker S, Hawker CS. Valproic acid, unlike other anticonvulsants, has no effect on methadone metabolism: two cases. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 228–9.
15. Eyer F, Schreckenberg M, Hecht D et al. Carbamazepine and valproate as adjuncts in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective cohort study. *Alcohol Alcohol* 2011; 46: 177–84.
16. Nakken KO, Taubøll E. Valproat bør unngås hos gravide. *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 134: 144–5.
17. Rusmiddelanalyser. Prøvetaking, analyser og fortolkning. www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/_avdelinger/_farmakologi/_Documents/Rusmiddelheftet%20revidert%20101213%20%283%29.pdf. (12.3.2016)
18. Ravndal E, Amundsen EJ. Mortality among drug users after discharge from inpatient treatment: an 8-year prospective study. *Drug Alcohol Depend* 2010; 108: 65–9.
19. Nationella riktlinjer för missbruks- och beroendevård. www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19770/2015-4-2.pdf. (14.3.2016)

Mottatt 5.4. 2016, første revisjon innsendt 22.6. 2016, godkjent 1.7. 2016. Redaktør: Ketil Slagstad.