Buprenorfin i legemiddelassistert rehabilitering-

hva vet vi i dag?

Liliana C. Bachs, lege

RELIS, Helseregion Øst

Statens rettstoksikologiske institutt

Jørgen G. Bramness, lege

Statens rettstoksikologiske institutt

Helge Waal, professor

Universitetet i Oslo,

Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer

Oslo 2001

ISBN: 82-91049-33-5

©

Statens rettstoksikologiske institutt

UNIVERSITETET I OSLO
DET MEDISINSKE FAKULTET

RELIS
Helseregion Øst

Innholdsfortegnelse

INNHOLDSFORTEGNELSE 4
FORORD TIL FØRSTE UTGAVE 7
FORORD TIL ANNEN UTGAVE 8
1. FARMAKOLOGI OG NEUROBIOLOGI 9
1.1 Farmakodynamikk 9
1.2 Farmakokinetikk 11
1.3 Plasmakonsentrasjoner 13
1.4 Admininstrasjonsformer og salgsnavn. 14
1.5 Interaksjoner med andre medikamenter 14
1.6 Bivirkninger 15
2. SAMMENLIKNING MELLOM METADON OG BUPRENORFIN I BEHANDLING 16
2.1 Sammenlignende studier 17
3. PRAKTISKE FORHOLD - KLINISK ANVENDELSE 21
3.1 Oppstart av behandling 21
3.2 Avvenning med buprenorfin 22
3.3 Misbrukspotensiale 23
3.4 Mortalitet og morbiditet 25
3.5 Graviditet og amming 25
3.6 Bilkjøring 27
3.7 Eksisterende retningslinjer og anbefalinger i andre land 27
4. KONKLUSJONER - KUNNSKAPSTATUS 28
5. PÅGÅENDE NORSK FORSKNING 31
6. LITTERATUR 32
7. STIKKORDSREGISTER 41

Forord til første utgave

Bruken av metadon som virkemiddel i behandling av rusmiddelproblemer har tidligere vært svært omstridt i Norge. I dag er situasjonen en annen. På grunnlag av politisk fattede vedtak er vi i ferd med å bygge opp et nasjonalt system hvor metadon skal være tilgjengelig over hele landet. Det skal skje på en kontrollert måte på bestemte indikasjoner innenfor retningslinjer for metadonassistert rehabilitering. Bak disse beslutningene ligger det både en vurdering av internasjonale kunnskapsutvikling og nasjonal forsøksvirksomhet. Senter for metadonassistert rehabilitering i Oslo (MARIO) er ett av 4 regionale kompetansesentre som skal samarbeide med fylker og kommuner om å utvikle tilbudet. MARIO er i tillegg et nasjonalt kompetansesenter med en universitetsseksjon for kliniske rusmiddelproblemer.

Det siste året har buprenorfin vært beskrevet i media som et nytt middel for heroinavhengige, til dels i svært positive vendinger. Dette har både ført til en rekke henvendelser til MARIO med ønske om slik behandling og til henvendelser fra leger og helseinstitusjoner med ønske om informasjon.

Grunnen til denne interessen er både en økende internasjonal erfaring med bruk av buprenorfin og ulike mer sensasjonspregede oppslag om påståtte dramatisk gode effekter. Buprenorfin er imidlertid ikke et nytt medikament. Det har vært registrert som smertestillende medikament under navnet Temgesic i mange år og er velkjent både som smertestillende middel og som et middel ettertraktet på markedet for illegale rusmidler. Det nye er rapporter om at buprenorfin brukt i høy dosering skal være et velegnet stabiliserende middel for opioidavhengige. En bruker på denne indikasjonen fra 20 til 40 ganger høyere dosering enn den som vanligvis er brukt i smertebehandling.

Ett slikt medikament er Subutex som er søkt registrert i Norge med indikasjonen behandling av opioidavhengighet. Midlet har vært tilgjengelig på registreringsfritak, og enkeltstående leger har hatt pasienter i behandling med Subutex. Dette har på den ene siden ført til kritikk mot enkelte av legene og på den annen side til krav fra enkelte hold om at Subutex snarlig bør gjøres tilgjengelig for forskrivning fra allmennleger og enkelte andre spesialister.

En av de oppgavene MARIO har i sitt mandat, er å utforme kunnskapsstatus når det gjelder bruken av nye medikamenter på rusmiddelområdet. Senteret har derfor tatt kontakt med Statens rettstoksikologiske institutt (SRI) med ønske om samarbeid om en gjennomgang av relevant forskningslitteratur.

Den foreliggende rapporten er et resultat av dette samarbeid mellom SRI og MARIO. Vi takker biblioteket ved Statens rusmiddeldirektorat for en omfattende og rask hjelp til å fremskaffe de arbeidene som er omtalt. Rapporten vil bli sendt til overordnete instanser og kan bestilles fra MARIO eller SRI.

Oslo, oktober 1999

Jørg Mørland
Instituttsjef SRI,
professor dr med

Helge Waal
Senterleder MARIO,
professor dr med

Forord til annen utgave

Siden denne litteraturgjennomgangen kom i første utgave i 1999 har legemiddel assistert rehabilitering økt i omfang i Norge. Flere sentere er blitt etablert og slik rehabilitering foregår også desentralisert. Det har også blitt igangsatt flere nye forskningsprosjekter rundt slik rehabilitering, også med fokus på buprenorfin. Den alminnelige oppmerksomheten rundt feltet er heller ikke mindre i dag enn for to år siden. Denne andre utgaven av heftet er oppdatert med hensyn til litteraturreferanser og ny forskning. Teksten er blitt endret der den var uklar, slik at den forhåpentligvis framstår mere lesbar. Vi håper heftet kan komme til nytte.

Oslo, oktober 2001

Liliana Bachs
RELIS, Helseregion Øst
lege

Jørgen G. Bramness
SRI
lege

Helge Waal
Senterleder MARIO,
professor dr med

1. Farmakologi og neurobiologi

1.1 Farmakodynamikk

Buprenorfin er et syntetisk opioid som utøver sin virkning ved å binde seg til μ-opiatreseptor på samme måte som morfin, heroin og metadon. Karakteristisk for buprenorfin er dets egenskap som partiellagonist ved binding til μ-opiatreseptor (Dollery-99, Walsh-95) samt en (pseudo)irreversibel binding til opiatreseptorene, noe som gir en spesielt langsom assosiasjon-dissosiasjonshastighet (Lewis-85 Harlan-84, Gal-89). I begrepet partiellagonist ligger det at buprenorfinets egenaktivitet er lavere enn opiat fullagonister som morfin, heroin eller metadon. Dermed vil den maksimale buprenorfineffekten være lavere enn den maksimale effekten som kan oppnås ved bruk av fullagonister (fig. 1). Molekylstrukturen har et visst slektskap med antagonister som naltrexon, som binder seg og okkuperer μ-opiatreseptorene uten å gi effekt. Enkelte dyrestudier har karakterisert buprenorfin som en antagonist ved binding til κ_1- og δ_2- opiatreseptorene (Leander-88, Wood-92, Belcheva-95). Man vet lite om binding til κ og δ hos mennesker og om hvilken eventuell effekt dette kan ha.

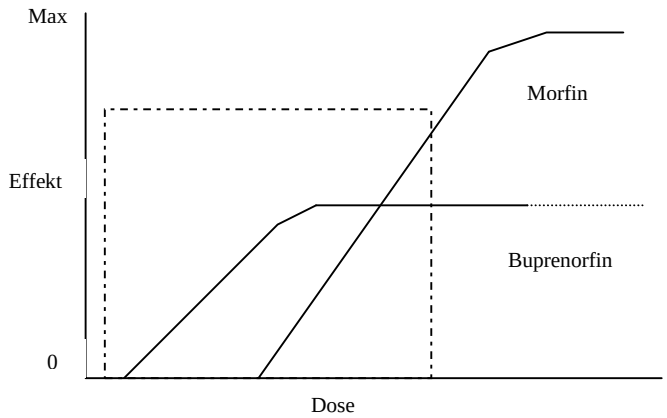

Fig 1. Teoretisk modell for dose-effekt forholdene for buprenorfin og morfin. Den stiplete firkanten representerer det doseområde som anvendes i

Det er virkningen på μ-reseptoren som preger buprenorfinets effekter. Gitt alene, viser eksperimentelle studier at forsøkspersoner angir virkningen av buprenorfin som morfinliknende. Observerbare typiske opiatvirkninger som små pupiller og smertedempning viser at agonistvirkningen opptrer i lavere konsentrasjoner og er mer langvarig enn den en finner ved inntak av morfinsulfat (Jasinski 78). Det er gjort en rekke enkeltdose-studier og studier av gjentatte doser som viser at buprenorfin er velegnet som smertestillende middel. Buprenorfin har vært markedsført som Temgesic® i Norge i mer enn 10 år med tabletter på 0,2 mg og 0,4 mg og injeksjonssubstans på 0,3 mg/ml som gis på indikasjonen sterke smerter.

Noe som skiller buprenorfineffektene fra de andre morfinlignende preparatene er buprenorfinets egenskaper som partiellagonist, som gir den en såkalt tak-effekt. Mens dose-responskurven for fullagonister som morfin eller metadon er lineær, det vil si at effektens intensitet øker med dosen, har buprenorfin en avtagende effektøkning ved doser over 8mg. Dette ser i særlig grad ut til å gjelde effektene knyttet til regulering av autonome funksjoner og respirasjon, men også følelse av rus og eufori (Walsh 94). I praksis vil dette blant annet bety at buprenorfin vil føre til mindre grad av respirasjonsdepresjon enn andre fullagonister (morfin, heroin, metadon) ved høye doser (fig 1).

Enkelte mener at partielle agonister er spesielt egnede til bruk i vedlikeholdsbehandling fordi de generelt gir en mer avdempet klinisk effekt og er tryggere i bruk (Nutt-97). Dyrestudier har vist en klokkeformet dose-responskurve for respirasjonsdepresjon og for analgesisk (smertestillende) effekt, hvor de høyeste dosene gir en fallende effekt (Lewis-85, Cowan-77, Dum-81, Lizasoain-91). Dette forklares ut fra at buprenorfinets effekter på andre opiatreseptorer inntrer først ved høye doser, og at disse eventuelt kan ha virkninger motsatt av μ-reseptoreffekter. Den klokkeformede doseresponskurvener ikke blitt vist for mennesker for de doser som er aktuelle i terapeutisk sammenheng, (Jasinski-78, Strain-97, Bickel-88a, Rosen- 94, Walsh-95) og synes dermed å være lite relevant for den daglige kliniske anvendelsen av buprenorfin.

Det er de partielle agonistegenskapene og den sterke og langsomt reverserbare bindingen til opiatreseptorer som bestemmer de effektene man kan se ved samtidig bruk av buprenorfin og andre opiater. Har buprenorfin først blitt tatt inn, vil den sterke reseptorbindingen og den langsomme reseptordissosiasjonen kunne blokkere morfinets effekter. Som uttrykk for denne blokkeringseffekten har det for eksempel blitt registrert kun minimale pupilleforandringer ved morfintilførsel hos individer som er tilvent en høy dose buprenorfin (Strain-97, Jasinski-78). Hvor effektiv blokkeringen er avhenger av hvor mye buprenorfin som er tilstede. Selv doser opp til 8-16mg sublingualt daglig forhindrer ikke helt effekten av ytterligere doser injisert buprenorfin eller av fullagonister (Strain-97, Bickel-88a, Rosen-94, Walsh-95).

Har en fullagonist (morfin, heroin, metadon) blitt inntatt først, vil buprenorfinets effekter variere avhengig av hvor mye av agonisten som er tilstede. Er det bare en liten del av reseptorene som er okkupert av en fullagonist, vil tilførsel av buprenorfin ha en agonistisk tilleggseffekt. Er størsteparten av reseptorene okkupert av en fullagonist, vil buprenorfinets effekt være antagonistisk og kan føre til abstinenssymptomer, fordi den erstatter den

maksimale oppnådde effekten fra fullagonisten med en egenaktivitet som er lavere (fig 1). Av den grunn er partielle agonister ofte omtalt som agonist/antagonister. Resultater fra eksperimentelle kliniske studier hvor buprenorfin er gitt etter andre opiater beskriver derfor effekten som enten agonistisk, indifferent eller antagonistisk. (Vedig-88, Boysen-88, Mendelson-96-97-99, Fudala-98, Strain-94).

Den sterke reseptorbindingen gjør at opiatantagonister som naloxon nærmest ikke har effekt på en eventuell buprenorfinoverdose når naloxon gis etter at buprenorfin har knyttet seg til reseptorene (ca. 30 min etter parenteral inntak). Dersom naloxon gis før, samtidig eller få minutter etter inntak av buprenorfin, vil naloxon forhindre buprenorfineffektene ved å blokkere tilgang til reseptorene (Boas-85, Gal-89, Shannon-84). Utvikling av toleranse over tid med hensyn til buprenorfinets smertestillende effekt er godt dokumentert (Cowan-77, Dum-81).

Buprenorfinets evne til å skape avhengighet har blitt ansett for være noe lavere enn for andre fullagonister. Forskningen på dette området baserer seg i stor grad på selvadministreringsstudier hos dyr (Jasinski-79, Lewis-85, Dum-81b, Leander-83, Mello-85). Det finnes tallrike studier som rapporterer om misbruk av buprenorfin hos mennesker (Robinson-93, Leander-83). Se eget avsnitt om misbrukspotensiale (side 23). Abstinens etter avbrutt buprenorfinbehandling er betydelig mildere enn ved andre opiater, noe som sannsynligvis hovedsakelig skyldes den protraherte effekten (Fudala-90, Lewis-85, Kosten-90, Leonard-97).

1.2 Farmakokinetikk

Buprenorfin er gjenstand for høy grad av presystemisk metabolisme ved peroral administrasjon. På grunn av leverens first-pass effekt er biotilgjengeligheten av en peroral dose bare ca. 16%. Biotilgjengeligheten ved intramuskulær eller intravenøs administrasjon er 90-100%. Videre suges buprenorfin godt opp gjennom munnslimhinnen. I USA har en alkoholholdig løsning vært brukt mens en i Europa oftest har brukt sublinguale resoribletter. Den sublinguale etanol-løsningen har en biotilgjengelighet på 30-50%, og resoriblettene på rundt 20-40% (Mendelson-95-97, Kuhlman-96, Schuh-99). Resoriblettene gir noe langsommere oppsuging (Mendelson-95) og betydelig lavere maksimalkonsentrasjoner enn løsningen. Resoriblettene er likevel en praktisk og egnet administrasjonsform, men forskjellen i biotilgjengelighet mellom resoribletter og løsningen (rundt 50% lavere for resoriblettene med store interindividuelle variasjoner) kan være viktig når man sammenligner studier. Produktinformasjonen angir at 50% av medikamentet er tatt opp etter 8 minutter etter

sublingual administrasjon (http://reccolpharm.com). Oppsugingstiden bør ikke være kortere enn 5 minutter om tilfredsstillende effekt skal være sikker (Abreu-95).

Buprenorfins metabolisme er skissert i figur 2. Buprenorfin dealkyleres i leveren via enzymet

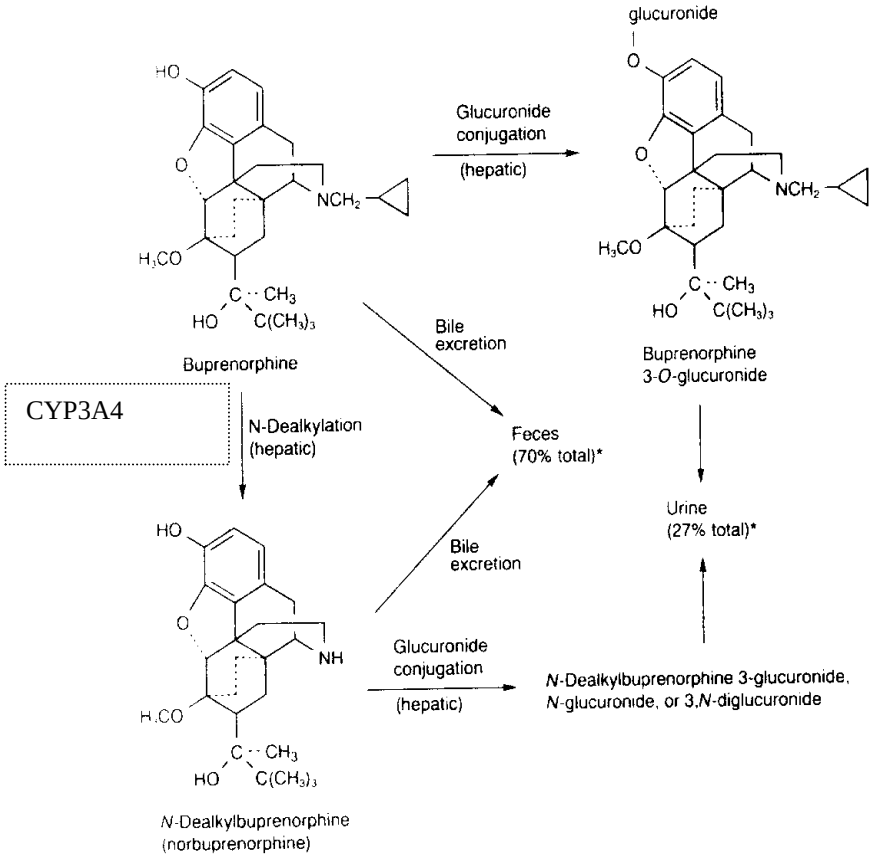

Fig 2. Oversikt over buprenorfinets metabolisme.

CYP3A4 til norbuprenorfin, men kan også glukuronideres og skilles ut via nyrene. Det kan skje farmakokinetiske interaksjoner med en del andre medikamenter som nedbrytes ved CYP3A4 slik som for eksempel enkelte antidepressiva som fluvoxamin og fluoxetin (Iribarne 98), men dette er antagelig av liten praktisk betydning. Norbuprenorfin blir også delvis glukuronidert. Både buprenorfin og norbuprenorfin skilles ut via gallen og deltar i det enterohepatiske kretsløpet, noe som bidrar til den lange halveringstiden. Norbuprenorfin er en aktiv metabolitt, med en noe lengre halveringstid enn moderstoffet. Norbuprenorfin bidrar til den totale farmakologiske effekten og til den totale virketiden. Ved gjentatt dosering kan serumkonsentrasjoner av norbuprenorfin være like høye eller høyere enn buprenorfin (Huang -01). Halveringstiden for buprenorfin angis ofte til 1,5-5 timer. Ved bruk av mer følsomme målemetoder har det blitt målt halveringstider i eliminasjonsfase for buprenorfin på 30-40 timer og for norbuprenorfin på over 50 timer (Kuhlman 98, Harris 00). Maksimaleffekten for

analgesi kommer etter 2-3 timer ved sublingual administrasjon, og varigheten av analgesien i ordinær dosering er 6-8 timer (Walsh-97).

I ekvivalente doser reduserer buprenorfin virkningen av μ-agonister i like lang eller lengre tid enn metadon (Walsh-95). Dette forklares av de fleste ved en sterk binding mellom buprenorfin-molekylet og μ-reseptorene som gir en svært langsom reseptorfrigjøring (Woods -92). Nutt (-97) legger i tillegg vekt på at stoffet er lipofilt med mulig lagringsfunksjon i hjernens fettvev. Andre har påpekt en mulig lagring i underhuden i slimhinnene i munnhulen (Cone-91, Kuhlman-96, Mendelson-97). Den totale effekten blir også forlenget av den aktive metabolitten norbuprenorfin, og av den enterohepatiske resirkulering av både buprenorfin og norbuprenorfin (Kuhlman-98, Dollery-99).

Hovedpoenget er likevel at molekylene frigjøres langsomt fra reseptor. Reseptorene er derfor fortsatt belagt, og dette reduserer virkningen av ny agonist-tilførsel. Bindingen mellom buprenorfin og reseptor er så vidt sterk at den ikke reverseres av vanlige doseringer av naltrexon og naloxon (Jasinski-78, Kosten-90). Flere studier har vist at en kan gi medikamentet hver annen dag uten at det oppstår abstinensreaksjoner (Rosen-94, Armass-94, Johnson-95). Blokkeringseffekten er også bevart, men avtar over tid, og placebokontrollerte studier viser at de medikamentfrie dagene har noe større opioid-trang og noe større tendens til bruk av andre stoffer. Her vil antakelig doseringsnivået ha betydning.

1.3 Plasmakonsentrasjoner

Buprenorfinets farmakologiske egenskaper (bred terapeutisk indeks, lav toksisitet, aktive metabolitter, få kinetiske interaksjoner) tilsier at måling av plasmakonsentrasjoner vil være av begrenset verdi. Det er ikke etablert noe terapeutisk konsentrasjonsområde for buprenorfin i substitusjonsbehandling. Studier som har undersøkt forhold mellom dose og plasmakonsentrasjon er få, har inkludert få pasienter og har ofte benyttet etanolløsing og ikke resoribletter. Resoriblettene, som brukes i Norge, har en betydelig lavere biotilgjengelighet enn løsningen (Shuh-99). Enkelte eldre studier har målt plasmakonsentrasjoner med RIA metoder som skiller dårlig mellom moderstoff og metabolitter.

Ut fra nyere studier (Kuhlman-96, Harris-00, Schuh-99, Kuhlman-98) synes en sublingual dose på 8 mg buprenorfin i etanolløsning å kunne føre til en maksimal plasmakonsentrasjon på rundt 8-25 nmol/L ca. 1-2 timer etter inntak og rundt 1-2 nmol/L 24 timer etter siste dose. Forskjellen mellom etanolløsningen og resoribletten er større for maksimalkonsentrasjonen enn for konsentrasjoner målt rett før neste dose. Ved samme dose var den maksimale

plasmakonsentrasjonen ca. 50% mindre ved resoribletter enn ved etanolløsning, mens at rett før neste dags dose var plasmakonsentrasjonen ca 20% lavere ved resoribletter enn ved etanolløsning (Schuh-99). Studien viste også store interindividuelle forskjeller og enkelte av forsøkspersonene oppnådde like høye plasmakonsentrasjoner med begge administrasjonsformer. Kuhlman (-98) viste en invers korrelasjon mellom plasmakonsentrasjon og abstinenssymptomer. Plasmakonsentrasjoner av buprenorfin over 1–2nmol/L har blitt assosiert med minimale abstinenssymptomer.

In vitro stabilitet av buprenorfin er ikke tilstrekkelig undersøkt. En foreløpig rapport fra SRI (A. Christophersen personlig meddelelse) tyder på at buprenorfinkonsentrasjonen i fullblod faller innen kort tid (dager) i prøver som har blitt oppbevart i romtemperatur, men også i prøver som har vært nedfrosne. Omfanget av konsentrasjonsfallet er ikke tilstrekkelig klarlagt. Dette kan det tenkes å kunne få betydning for valg av prøvetakingsutstyr og på oppbevaring og forsendelse av prøvene, og kan gjøre fortolkning av plasmakonsentrasjoner enda mer usikker.

1.4 Admininstrasjonsformer og salgsnavn.

- Temgesic® sublingualtabletter 0,2 mg og 0,4mg
- Temgesic® injeksjonsvæske 0,3 mg/ml
- Subutex ® sublingualtabletter 0,4 mg, 2 mg og 8 mg
- Andre navn i utlandet: Anorfin® (DK), Bunondol® (PL), Buprenex® (US), Buprex® (ES), Magnogen® (AR), Norphin® (IN), Pentorel® (IN), Prefin® (ES).

1.5 Interaksjoner med andre medikamenter

- Opiater: se avsnitt om farmakodynamikk (side 9)
- CNS dempende stoffer: En potensering av den respirasjonsdempende virkningen er å forvente ved samtidig bruk av buprenorfin og andre respirasjonsdempende preparater, inkludert benzodiazepiner og alkohol. Det finnes flere rapporter om dødsfall etter inntak av benzodiazepiner og buprenorfin (Reynaud-98, Tracqui-98, Kintz-01). Hjerte-og respirasjonsstans er blitt observert hos pasienter som fikk terapeutiske doser av buprenorfin og diazepam samtidig (Prod Info Buprenex 1997).
- Serotonin reopptakshemmere (SSRI): Hemning av buprenorfins (og også av metadons) metabolisme kan teoretisk føre til økt serumkonsentrasjon av buprenorfin ved samtidig bruk av SSRI preparater.
- Monoaminooksidase (MAO) hemmere : Det finnes enkelte rapporter om en potensiell dødelig og uforutsigbar reaksjon etter inntak av MAO hemmere og opiater (spesielt

petidin) med et klinisk bilde av hyperpyrexi, høyt blodtrykk, respirasjonsdepresjon, kramper og rigiditet. Dette er ikke beskrevet for buprenorfin, men forsiktighet anbefales.

1.6 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene skiller seg i all hovedsak ikke fra andre opiater: Kvalme, oppkast, svette, svimmelhet, lavt blodtrykk, sedasjon, bradykardi, respirasjonsdepresjon, obstipasjon. Kløe, allergiske reaksjoner og hallusinasjoner er beskrevet. Spesiell forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt lungefunksjon og ved sterkt nedsatt leverfunksjon.

Hepatotoksisitet: Buprenorfinindusert hepatitt er sjelden ved standard sublingual dosering, men det er beskrevet hos individer med underliggende leversykdom som hepatitt C og ved høy dosering. Høyere blodkonsentrasjoner, som gjerne forekommer ved intravenøst bruk, er vist å kunne føre til levernekrose via en direkte toksisk effekt på levermitokondrier. Sjansen for at en slik toksisk reaksjon skal oppstå øker med samtidig bruk av CYP3A4 inhibitorer eller andre levertoksiske medikamenter og ved underliggende leversykdom (Berson-01, Petry-00).

Det er publisert ett tilfelle av hjerteinfarkt assosiert til buprenorfininntak hos en pasient med ateromatose (Cracowski-99). Det har også blitt beskrevet tilfeller av perifer, lokal vasospasme ved intravenøst injeksjon.

Graviditet: se avsnitt om graviditet og amming (side 25).

2. Sammenlikning mellom metadon og buprenorfin i behandling

Både metadon og buprenorfin reduserer virkningen av andre opiatagonister for pasienter under behandling. Virkningsmekanismen er imidlertid forskjellig. For buprenorfin er mekanismen først og fremst den sterke bindingen til reseptorene, en høy grad av okkuperte μ-reseptorer (Kreek-00) samt krysstoleranse til andre opiater (Strain-97). For metadon er virkningsmekanismen når det gjelder å redusere virkningen av andre opioider basert hovedsakelig på utviklingen av krysstoleranse (Hardman-96). Det er grunn til å tro at buprenorfinets blokkering er mer effektiv enn metadonets, og dermed at risiko for opiatoverdose ved bruk av buprenorfin sammen med andre opiater er betydelig mindre enn for metadon.

Naloxon eller naltrexon reversere metadoneffektene uavhengig av inntaksrekkefølge eller tidsrelasjon. Slik er det ikke for buprenorfin fordi bindingen til reseptoren er så sterk at antagonistene ikke fortrenger buprenorfinmolekylet dersom denne har etablert en binding først (Eisenberg 95). Naloxon er derfor lite effektivt som motgift ved buprenorfinforgiftning (se for øvrig avsnitt om farmakodynamikk side 5).

Buprenorfin og metadon kan erstatte hverandre i en behandling, men overgangen kan gi noen problemer. Ved rask introduksjon av buprenorfin hos en pasient som får en høy dosering av metadon, vil pasienten som regel få abstinensreaksjoner – antakelig fordi buprenorfin fortrenger metadonmolekylene uten å gi samme intense agonistvirkning. Det samme gjelder pasienter med høy dosering av andre opioider. Dersom en reduserer dosen av metadon først og venter til pasienten begynner å bli abstinent, får pasienten imidlertid ingen slike plager, muligens bortsett en viss dysfori (Bouchet-98). Det anbefales først å trappe ned til 60 mg/døgn og etter stabilisering, videre ned til 30 mg/døgn. Deretter stopper man metadonbehandling og venter til pasienten har tydelig abstinens før behandlingen med buprenorfin begynner. Slik overgang bør skje i institusjon.

Et tilleggspoeng av noe mer spekulativ karakter angår opiatenes rolle i regulering av hormonell aktivitet. Misbruk av korttids virkende opiater som heroin kan føre til en dysregulering av flere hormonale prosesser som for eksempel cortisolutskillelse ved stress (som noen mener har sentral betydning for selve utvikling av avhengighet) og utskillelse av kjønnshormoner. En av fordelene med å erstatte bruk av korttidsvirkende opiater som heroin med jevnlig bruk av langtidsvirkende opiater som metadon, er at dette synes å føre til en normalisering av disse hormonelle ubalansene. Undersøkelser gjort på metadon viser at

viktige egenskaper for at den hormonelle balansen gjenopprettes er en jevn plasmakonsentrasjon ved daglig dosering (med liten forskjell mellom høyeste og laveste plasmakonsentrasjon), og at en del μ-opiatreseptorer ikke er opptatt og forblir tilgjengelige for finregulering fra det endogene opioid systemet (Kreek-00). Når det gjelder buprenorfin er ikke lignende studier utført. Buprenorfin viser en større forskjell mellom høyeste og laveste plasmakonsentrasjon ved daglig dosering enn metadon (ca 10-20 ganger for buprenorfin mot 1-2 ganger for metadon) og en mye høyre andel av belagte μ-reseptorer ved jevnlig bruk (ca 90% for buprenorfin mot ca 30% for metadon ved doser brukt i medikament assistert rehabilitering). Hvorvidt disse forskjellene mellom buprenorfin og metadon har praktiske betydning er foreløpig uvisst.

2.1 Sammenlignende studier

Det er gjort en rekke dose-respons vurderinger både for metadon og buprenorfin (Resinger-97, Walter-97). Vanlig dose for metadon er i dag minimum 60 mg/døgn, optimal dosering ofte rundt 80 mg og av og til opp til 120-150 mg. Buprenorfin 1-4 mg gir klart svakere effekt enn 8mg (Johnson-95, Ling-98). Det er også en viss økning i effekt brukt som vedlikeholdsmiddel opp til 16 mg (Ling-98).

Sammenlikninger mellom buprenorfin og metadon bør gjøres med ekvivalente doser. Flere forfattere har funnet dosen 8mg/dag omtrent likeverdig med metadon 60 mg/døgn (Bickel-88, Johnson-92). Strain og medarbeidere (-94) fant at 8,4 mg buprenorfin var likeverdig med 54 mg metadon selv om det var noe høyere tendens til misbruk av kokain i buprenorfin-gruppen i dette doseområdet. Olivieto og medarbeidere (Olivieto-93) fant også at effekten på kokainbruk var noe mindre i en buprenorfin-behandlet gruppe sammenliknet med metadon-behandlet gruppe. Dosenivåene var henholdsvis 8 mg og 65 mg. Disse studiene har derfor avkreftet en tidligere studie (Kosten-89) som pekte mot at buprenorfin er mer effektivt enn metadon. Funnet var imidlertid gjort i en liten åpen klinisk studie med mange feilkilder. I en ny studie publisert i 1993 fant Kosten og medarbeidere at buprenorfin i daglig dosene 2 mg og 6 mg var klart mindre effektivt enn henholdsvis 35 mg og 65 mg metadon. Dette gjaldt både andel som forble i studien og virkningen på misbruk av opioider og kokain. Det var en klar doserespons-effekt mellom 2 mg og 6 mg. Dette peker mot behov for høyere dosering. Ling og medarbeidere (-96) fant 8 mg likeverdig med 30 mg metadon og mindre effektivt enn 80 mg metadon målt ved grad av retensjon i programmet og positive urinkontroller. Strain og medarbeidere (Strain-96) brukte individuelt tilpassete doser basert på subjektiv opioidtrang og positive urinfunn. Dosen var i en 3 måneders periode i snitt 9 mg buprenorfin og 56 mg metadon daglig. Evalueringen ble dessuten utvidet med gjentatte ASI-skåringer og

spørreskjemaer for pasientfornøydhet. Når det gjaldt retensjon i studien og frekvens av opioid-holdige urinprøver, var det ingen forskjell mellom gruppene.Virkningen av metadon kom noe raskere slik at effekten i forhold til alkoholbruk og noen psykososiale parametre tidlig i studien viste signifikante forskjeller ($p < 0,05$). Virkningen av buprenorfin økte imidlertid gjennom studietiden på noe over 3 måneder slik at samlet sett var det ingen forskjell mellom medikamentene. Eder og medarbeidere (Eder-98) sammenliknet buprenorfin 8mg med individuelt tilpasset dosering av metadon. Retensjonen i buprenorfingruppen var lavere, men for øvrig var det ikke sikre forskjeller. Petijean og medarbeidere fant i en dobbel-blindstudie med sammenlikning mellom gjennomsnittsdoser for buprenorfin og metadon på respektive 10,5 mg og 69,8 mg bedre retensjon for metadon ($p < 0.001$). Forskjellen gjaldt først og fremst tidlig i studien, og det antydes at dette kan forklares med en for langsom opptrapping.

En samlet vurdering peker mot at forskjellen i effekt er relativt liten, men med en tydelig bedre retensjon for metadonbehandling ved alle vanlig brukte doseringer. Barnett og medarbeidere (Barnett-01) har gjort en grundig metaanalyse av fem blindstudier (Johnson-92, Kosten-93, Strain-94, Ling-96 og Schottenfield-97). En av studiene (Kosten-93) brukte lav dosering av buprenorfin (6mg daglig) og viste klart svakere effekt av buprenorfin. Johnson (-92) fant ingen tydelige forskjeller mellom preparatene, men en tendens til best effekt av buprenorfin ved sammenlikning mellom 8 mg buprenorfin og 60 mg metadon daglig. Strain fant den motsatte tendensen, men uten signifikante forskjeller i sammenligning mellom 8 mg buprenorfin og 50 mg metadon daglig. De to siste studiene viste tydelig bedre effekt av metadon målt ved lavere antall urinanalyser med positive funn for heroin og retensjon i programmet. Samlet konkluderer Barnett med at metastudien viser en viss forskjell slik at pasienter som får mellom 8-12 mg buprenorfin har 1,26 ganger større tilbøyelighet til å droppe ut av behandlingen og 8,3 % større sannsynlighet for å ha urinfunn positive på andre opiater. Forskjellen bedømmes imidlertid ikke å være større en at andre doser kan forandre funnene. Her bør det imidlertid føyes til at de dosene av metadon som brukes i studiene gjennomgående er klart lavere enn de som i dag anbefales. En annen konklusjon er at forskjellen ikke er større enn at andre grunner, slik som lavere toksisitet og enklere avvenning, kan gjøre at buprenorfin bør foretrekkes.

Dosen 8mg daglig ser ofte ut til å være suboptimal slik disse studiene viser. Andre har funnet det samme. Uehlinger og medarbeidere (-98) sammenliknet buprenorfin i dosen 2–6 mg med metadon 30–120 mg daglig. Ved alle dosernivåer var retensjonen lavere med buprenorfin. Ling og medarbeidere (-96) konkluderer med at ”at this stage in the development of

buprenorphine as a maintenance treatment, the research interest is shifting from whether buprenorphine is effective to a search for the daily dosage that will be considered optimal for most patients". Etter en lengre diskusjon av funnene til Johnson og medarbeidere (Johnson-92), konkluderer han videre med at "However, it is our impression that 8 mg/day of buprenorphine is not an optimal dosage". Andre nyere studier viser også resultater i tråd med dette (Johnson-00, Pani-00).

Det er også gjort forsøk som sammenlikner resultatene av buprenorfin brukt i en allmennlegepraksis med bruken i en spesialklinikk. Begge stedene ble det dosert annenhver dag. Resultatene etter 12 uker var like, men med noe lavere andel positive urinprøver i spesialklinikken (O'Connor-98).

Et viktig forsøk som belyser bruk av buprenorfin hos metadoninnstilte pasienter er gjort av Strain og medarbeidere (Strain-94a, Strain-94b). 6 frivillige som var innstilt på 30 mg metadon fikk placebokontrollerte injeksjoner (i.m) av buprenorfin 0,2-8,0 mg, hydromorfon 5 mg eller 10 mg og naloxon 0,1-0,2 mg. Naloxon og hydromorfon ga klassiske antagonist- og agonistvirkninger mens buprenorfin ikke hadde noen av disse virkningene hos metadonpasienter med dette dosenivået når buprenorfin ble administrert 20 timer etter siste metadondose. Administrert 2 timer etter fikk de imidlertid en klar antagonisteffekt. Dette er en studie som viser at det bør være enkelt å skifte fra metadon til buprenorfin dersom en lar det gå ett døgn etter siste metadondose. Metadonpasienter har antakelig liten tendens til å misbruke buprenorfin både fordi de kan få abstinensreaksjoner om de tar det for raskt og liten eller ingen effekt om de venter.

Det er enkelte rapporter på at buprenorfinbruk har noe sterkere reduserende effekt på bruk av ikke opiatmisbruksstoffer som kokain enn metadon (Kosten-90). Disse rapportene er foreløpige, noen rapporter avkrefter dette. Schottenfeld og medarbeidere (Schottenfeld-98) fant for eksempel ingen forskjell i effekt på alkohol- og benzodiazepinbruk etter randomisering til metadon eller buprenorfin mens kvinner hadde bedre prognose for abstinens enn menn. Torrens og medarbeidere (Torrens-93) fant ingen forskjell i frekvens av kokainmisbruk mellom pasienter innlagt til avvenning fra buprenorfin og de som ble innlagt for heroinbruk. Petijean og medarbeidere fant ingen forskjell hverken i frekvens av kokainmisbruk eller i tegn på misbruk av alkohol eller benzodiazepiner i en dobbel blindstudie som sammenliknet en gjennomsnittsdose av buprenorfin på 10,5 mg daglig med gjennomsnittsdose av metadon på 69,8 mg (Petijean-01).

Slik forskningsstatus står i dag, er det ikke grunn til å hevde at buprenorfin har noe sterkere effekt på misbruk av ikke-opioide rusmidler.

3. Praktiske forhold - Klinisk anvendelse

3.1 Oppstart av behandling

Buprenorfin er lite toksisk og ingen kjente sykdommer er direkte kontraindikasjon bortsett fra en sterkt nedsatt lungefunksjon. Forsiktighet bør utvises ved leversvikt og samtidig bruk av andre potensielt levertoksiske preparater (se avsnitt om bivirkninger, side 15). Alminnelig helsekontroll er å anbefale. Det er ikke vanlig å forvente innleggelse eller avvenning. Derimot anbefales at behandling skal starte i en tilstand hvor pasienten viser abstinens eller i det minste er klinisk edru og ordnet. Dersom pasienten har en pågående sterk agonistpåvirkning, kan buprenorfin gi abstinensreaksjoner.

Ved oppstart kan man gå ulikt raskt frem. Direkte overgang fra heroin til 4 mg eller til og med 8 mg daglig er forsøkt. Ofte brukes et standardregime som starter på 2 mg daglig i to dager, deretter 4 mg daglig i 2 dager og 6 mg daglig i 2 dager. Deretter kan pasienten fortsette med 8mg daglig i en stabiliseringsperiode og eventuelt øke ved behov. Enkelte steder som begynner med pasienter uten avvenning, gir en prøvedose på 2 mg tidlig på dagen. Dersom dette ikke gir uønskede virkninger, gis nye 2 mg om ettermiddagen. Deretter fortsetter en med 4mg daglig. Andre har også brukt raske opptrappingsregimer (2 mg 1. dag, 4 mg 2. dag og 8 mg fra dag 3) med minimale abstinens symptomer (Johnson-89). MARIO anbefaler start minimum 8 timer etter siste heroindose med opptrappingsdose på 2 mg daglig.

Det brukes resoribletter som legges under tungen og oppløses i løpet av 2-5 minutter (i USA er etanol-løsning vanlig). Midlet anvendes oftest som sublinguale tabletter (resoribletter) fordi biotilgjengeligheten ved peroral medikasjon er lav grunnet leverens ”first-pass”-metabolisme. Det suges imidlertid godt opp gjennom munnslimhinnen. Resoriblettene er vannløselige og egner seg godt til sprøytebruk. Man må derfor overvåke pasienten i 10 minutter etter inntak for å sikre seg mot at pasienten tar ut tabletten for senere salg eller sprøytebruk.

Vanligvis gis den daglig dose om morgenen. Armass og medarbeidere (Armass-94) har gjennomført et en måneds dobbelblindforsøk med daglig dosering versus dosering annenhverdag med dobbel dose og fant likeverdig effekt i forhold til pasientdeltakelse og frekvens av positive urinfunn. Johnson og medarbeidere (Johnson-95) fant det samme med fast 8mg dose. I begge forsøkene anga imidlertid forsøksgruppen subjektivt noe svakere blokkeringseffekt og sterkere effekt av agonister ”blind-dagene”, men ellers var det liten forskjell. Enkelte anbefaler derfor slik medisinering (Chapleo-97). Petry har undersøkt

muligheten for dosering hver 3. og hver 5. dag, og fant en signifikant økning i abstinenssymptomer ved bruk av femdobbel dose hver femte dag (Petry-00).

3.2 Avvenning med buprenorfin

De farmakologiske forskjellene mellom metadon og buprenorfin gjør at buprenorfin er foreslått som bedre egnet til korttidsbruk og til bruk i avvenning (Stillings-97). De somatiske avvenningsplagene er relativt moderate med topp på 3-5 dager og varighet 8-10 dager. I doser opp til 8mg daglig får man få avvenningssymptomer målt med Himmelbach skalaen, men det er abstinenssymptomer til stede i det angitte tidsrom (Fudala-90). Kosten og medarbeider overførte 39 opioidavhengige pasienter til buprenorfin i doseringen 2-6 mg daglig (Kosten 91). Ved brå seponering fikk de bare beskjedne abstinenssymptomer etter ett døgn med naltrexon i økende doser fra 1-25 mg. Deres vurdering er derfor at en som står på en fast dose buprenorfin dagen etter siste dose kan begynne med blokkerende stoffer (antagonister) som naltrexon. Det bør likevel understrekes at det også er andre funn. I følge Eissenberg og medarbeidere er forekomsten av abstinenssymptomer doseavhengig (Eissenberg-95). Både naloxon og naltrexon ga abstinensreaksjoner hos buprenorfin-avhengige 14 timer etter siste inntak, men dosen måtte være betydelig høyere enn den som ga abstinensreaksjoner hos de som bruker metadon. Nødvendig dose var imidlertid ikke høyere enn 3 mg naltrexon. Dette er lavere enn den doser som vanligvis brukes i behandling med naltrexon (25-50 mg). Vi står altså overfor et forhold hvor både plasmakonsentrasjon av buprenorfin og av naltrexon har stor betydning.

Cheskin (-94) har sammenliknet buprenorfin 2 mg daglig med klonidin 200 mg daglig i 3 dagers avvenning i dobbelblind-design. De subjektive plagene var signifikant større med klonidin mens de objektive ikke viste sikker forskjell. Det var 5 som avbrøt i klonidingruppen og 2 i buprenorfin-gruppen, men denne forskjellen var ikke signifikant. Klonidin senket dessuten blodtrykk. Buprenorfin ble funnet best egnet. Siden avvenningen ble gjennomført på 3 dager uten store plager og uten behov for stoppende midler og søvnmidler, kan en stille spørsmål ved graden av heroinavhengighet hos forsøkspersonene.

Vignau (-98) har prøvd ut buprenorfin i en åpen klinisk studie av rask avvenning. Rask betyr i denne sammenhengen avtrapping over 10 dager, hvilket i Norge nok regnes som relativt langsomt. Forfatteren mener at pasientenes plager var beskjedne og at dette bidro til at relativt mange gjennomførte avvenningen (58%). Det er ikke full enighet om dette. Fra en amerikanske dobbel blind multisenterundersøkelse om buprenorfin rapporterer Wang & Young (Wang 95) om forløpet ved rask avvenning (16 dager) mot langsom avvenning (12

uker). Rask avvenning (8 mg i 4 dager, 4 mg i 4 dager, 2 mg i 4 dager og 1 mg i 2 dager) ga betydelige avvenningsplager med hovedvekt på muskelsmerter og søvnproblemer. Kvalme, oppkast, tåreflod og diaré ble også rapportert. Langsom avvenning ga minimale utslag og betydelig høyere retensjon. Bickel og medarbeidere gjorde allerede på 1980-tallet en blindkontrollert sammenlikning mellom buprenorfin 2 mg og metadon 30 mg med gradvis nedtrapping over 4 uker fulgt av en placeboperiode (Bickel-88b). Metadon ga subjektivt bedre lindring men det var ingen forskjell når det gjaldt tilbakefall. Det bør nevnes at dosene her åpenbart ikke har vært ekvivalente. O'Connor (-97) har sammenliknet flere avgiftningsmetoder og anbefaler buprenorfin til avvenningsforsøk i allmennpraksis. Blennow og medarbeider (-00) har beskrevet gode erfaringer i en pilotstudie med buprenorfin i avgifting i Sverige. Kutz (-01) har nylig publisert en studie om heroin avvenning ved bruk av en enkel høy dose med buprenorfin.

En annen mulighet er å bruke buprenorfin som introduksjon til naltrexon-behandling (antagonist). Man innstiller da den opioidavhengige på buprenorfin først for deretter å gi økende doser av naltrexon. Umbricht og medarbeidere (-95) har gjort en dobbel blind undersøkelse der de tilfører naltrexon og placebo til grupper med buprenorfin i varierende doser. 65% i forsøksgruppen gjennomførte en ukes behandling. Plagene var større ved lavere buprenorfindoser men samlet sett ikke dramatiske.

3.3 Misbrukspotensiale

I forsøk som evaluerer den subjektivt opplevde agonisteffekten skårer buprenorfin høyt. Buprenorfin fører til forandringer i fysiske og subjektive mål som brukes til å forutsi misbrukspotensiale (Pickworth-93, Walsh-94, Shuh-96, Shuh-99, Bedi-98). Siden buprenorfin er mye brukt i mange land som smertestillende middel uten spesiell kontroll, vil man derfor forvente en omfattende illegal bruk. Denne bruken strekker seg i noen land helt ned i ungdomsmiljøene. Buprenorfin og temazepam var for eksempel blant de vanligst brukte midlene funnet ved et "snowballing" utvalg undersøkt i Skottland (Hammersley-92). Forfatterne fant at midlet inngår i et blandingsmisbruk hvor buprenorfin er en av de faktorene som har negativ prediktiv verdi. Dess mer man har brukt buprenorfin og særlig om man har brukt det i injeksjon, dess mindre sannsynlig er det at man kan eller vil slutte sitt misbruk. Misbruk er rapportert fra land over hele verden. Blant de tidligste rapportene om intravenøst misbruk finner vi Quigly (-84) fra Australia, Stang (-85) fra Manchester i England, og O'Connor (-88) fra Irland. Misbruk ble også tidlig beskrevet i Norge (Waal-89) og fra India (Singh 91). Morrison (-89) viste i et utvalg rekruttert gjennom "snowballing" i Edinburgh at buprenorfin inngikk i et omfattende intravenøst misbruk sammen med benzodiazepiner som

økte når det ble mindre heroin tilgjengelig. Kumar (-95) har rapportert fra India at 96 % av en gruppe på 250 misbrukere rekruttert i oppsøkende hiv-forebyggende arbeid hadde brukt buprenorfin noen gang, 73.6 % de siste 30 dagene, og at 44% av dem tilfredsstilte DSM III-R kriteriene for avhengighet. Torrens (-92) beskriver at buprenorfinbruk er vanlig blant sprøytenarkomane i Spania og at det er vanlig å gå over til ulovlig buprenorfinbruk fra for eksempel heroinbruk uten at dette endrer sprøyteatferden. Det synes å være tilgjengeligheten som avgjør hva som blir brukt i sprøyten. Robinson (-93) har beskrevet omfattende misbruksproblemer i New Zealand. San (-92) viste i en dobbelblind-kontrollert studie at pasienter innlagt etter buprenorfinmisbruk hadde klassiske abstinenssymptomer som for andre opioider med behov for lindring gjennom metadon-behandling. Forfatterne konkluderte med at studien viste avhengighet og misbruk. På grunn av rapporter om misbruk og avhengighet anbefalte WHO buprenorfin registrert som avhengighetsskapendemiddel så tidlig som i 1989.

Undersøkelser i Frankrike hvor buprenorfin forskrives i betydelig omfang av allmennleger, viser at dette gir utstrakt bruk av injisert buprenorfin. Valenciano (-01) har gjort undersøkelse over risikoatferd og misbruk blant de som oppsøker utleveringsstedene for sprøyter i en tverrsnittstudie over en uke i 1998 i Frankrike. De fant blant annet at 73% av 1004 sprøytebrukere brukte buprenorfin og av disse hadde 79% injisert preparatet siste måned. Obadia (-01) har gjort en undersøkelse blant kunder som kjøpte sprøyter i apotek og blant de som hentet på utdelingssteder. Blant 343 svarere brukte 34% buprenorfin i injeksjon av og til og 24% buprenorfin i injeksjon hele tiden. Konklusjonen er at den franske formen for buprenorfinbruk i primærhelsetjenesten utgjør en betydelig risiko for økt intravenøst misbruk av buprenorfin.

Av særlig interesse er en studie fra Baltimore (Strain-97). Forsøkspersoner stabilisert på 8 mg buprenorfin daglig reagerte både subjektivt og objektivt på tilførsel av 8 til 16 mg buprenorfin (men ikke på 2 og 4 mg). Det samme gjaldt hydromorfon. Visuell analog skala (VAS) viste at forsøkspersonene både kunne skille injeksjoner (i.m.) av buprenorfin fra placebo og at de verdsatte virkningen. Forfatternes konklusjon er at det er et reelt misbrukspotensiale selv hos personer som er stabilisert på 8 mg daglig. De konkluderer imidlertid også med at det er en klar tak-effekt når det gjelder autonome funksjoner slik at selv betydelig økt dose av buprenorfin ikke synes å øke den respirasjonsdempende effekten ytterligere.

Problemene med misbruk har ført til utvikling av produkter som inneholder både naloxon og buprenorfin. Naloxon ødelegges i mage-tarmtraktus og suges svært dårlig opp gjennom munnslimhinnen. Naloxon vil derfor ikke forstyrre effekten av buprenorfin når resoribletten

brukes som den skal (Strain-00), men dersom den løses opp og blandingen injiseres, vil naloxon gi en umiddelbar blokkeringseffekt. Eksperimentelle studier har bekreftet at en slik sammensetning vil gi ønsket effekt ved riktig bruk sublingualt, men ikke ved injeksjon (Chiang-95). Robinson (-93) har imidlertid beskrevet fortsatt intravenøst misbruk av et medikament med 0,2 mg buprenorfin og 0,17 mg naloxon. Denne sammensetningen forhindret ikke omfattende sprøytemisbruk og illegal omsetning. Det er ikke avklart hvorvidt andre relative blandinger vil gi annet resultat.

3.4 Mortalitet og morbiditet

I følge dyrestudier har buprenorfin lav toksisitet. Studier av LD_{50} viser en plassering i ytterpunktet av en skala med positiv effekt i forhold til andre opioider. Walsh (-95) legger vekt på tak-effekten og mener at stoffet har en ønsket sikkerhetsmargin. Økes dosen ut over 8mg, øker ikke lenger effekten like mye. Dette gjelder særlig slike virkninger som respirasjonsdempning. Dødelig overdose med buprenorfin alene synes å være sjelden (Ling-94, NIDA-99). Om medikamentet brukes i injeksjon sammen med benzodiazepiner, er faren for dødelig forgiftning likevel betydelig. Rettsmedisinsk institutt i Strasbourg har rapportert 6 dødsfall (Reynaud-98) og i en utvidet studie er det rapportert om 20 alvorlige forgiftninger og 20 dødsfall (Tracqui-98). Bare et fåtall dødsfall blir analysert med henblikk på buprenorfin, og mørketallene kan være store. En studie har analysert metadon-og buprenorfinrelaterte dødsfall i Frankrike mellom 1994 og 1998 (Auriacombe-01). Konklusjonen er at risiko for å dø av metadon var minst 3 ganger større enn risiko for å dø av buprenorfin. Studien har store potensielle feilkilder og må tolkes med forsiktighet. Kintz har nylig publisert et kompendium over 117 dødsfall i Frankrike i perioden 1996-2000 hvor buprenorfin har vært involvert. De identifiserte risikofaktorene (i.v. inntak, samtidig inntak av andre dempende stoffer og preparatets høye dosering) er i tråd med det som er rapportert tidligere. Bortsett fra 2 suicidal forsøk hvor det ble funnet svært høye plasmakonsentrasjoner av buprenorfin, fant man at de fleste målte buprenorfinkonsentrasjoner var innenfor det man kan se ved terapeutisk bruk av stoffet. I Norge har det allerede blitt registrert minst 1 dødsfall hvor buprenorfin er involvert, men betydelige mørketall bør påregnes. Levertoksisitet, se avsnitt om bivirkninger, side 15.

3.5 Graviditet og amming

Det er ikke påvist noen teratogen effekt av buprenorfin tross omfattende dyrestudier (Walters-97, Reprorisk/Micromedex). Likevel anbefales vanligvis ikke buprenorfin som smertestillende middel under svangerskap. Videre overvåkning med henblikk på eventuelle misdannelser er påkrevet. Når det gjelder gravide opioidavhengige, finnes det ingen sikker og farefri tilnærming. ”Ingen behandling” og frivillig medikamentfri behandling gir høyt nivå av

tilbakefall, misbruk og betydelig fare for foster. Metadonbruk anbefales i mange land. I noen land anses graviditet til og med som grunnlag for høy prioritering. I Norge har det vært flere syn. I dag anbefaler MARIO at kvinnelige metadon brukere som blir gravide skal fortsette med behandlingen som justeres til pasientens trivselsnivå. Dette kan forandre seg under svangerskapet. Bruken fører til at barnet fødes opioidavhengig og gjennomgår abstinens post partum. For kvinner i aktivt misbruk som blir gravide, vil en vanligvis anbefale avvenning. I blant brukes tvungen behandling etter sosialtjenesteloven.

Det er gjort noen preliminære forsøk med buprenorfin. Reisinger (-97) har beskrevet 4 heroinavhengige kvinner behandlet med buprenorfin med godt resultat, hvilket vil si ingen svangerskapskomplikasjoner, normal fødsel, normal fødselsvekt og fravær av abstinensreaksjoner hos barna (doseringen var lav). Marquet (-97) beskrev en vellykket overgang fra heroin til 4 mg buprenorfin daglig. Det ble påvist høyt nivå av buprenorfin og norbuprenorfin i meconium, blod og urin, men bare moderate abstinensreaksjoner dag to post partum. Apgar Score og andre verdier var helt normale.

Fischer (-98) har gjort en sammenlignende studie med metadon. 9 gravide metadonpasienter med gjennomsnitt metadondose på 39,7 mg daglig ble overført til buprenorfin (gjennomsnitt dose 8,1 mg daglig). Pasientene hadde lite eller ikke noe besvær ved overgangen, og barna ble født med normalvekt, normal Apgar Score og uten abstinensreaksjoner. I en videre studie, fulgte Fischer (-00) opp 15 opiatavhengige gravide som ble satt over på buprenorfin (1-10mg/dag). Av de nyfødte, viste 8 ingen tegn til abstinens, 4 viste lette tegn til abstinens som ikke krevde behandling, og 3 hadde en moderat abstinens som krevde behandling. Abstinensene var av kort varighet. Johnson (-01) rapporterer også om 3 gravide som hadde fått buprenorfin 8-12 mg daglig og beskriver normale fødsler og milde abstinensreaksjoner hos de nyfødte.

Dette står i kontrast til en rapport fra Italia (Regini-98) hvor det beskrives ett tilfelle av langvarig og alvorlig abstinens hos et nyfødt barn med buprenorfinbehandlet mor. Metadon ble forsøkt uten effekt mens fenobarbital ga lindring. Dette kan tyde på at det kan ha foreligget annet misbruk i tillegg.

Når det gjelder amming rapporterer Marquet (-97) måling av buprenorfin i morsmelk hos ett tilfelle. Den totale buprenorfindose funnet i morsmelken var lav (ca 3 μg/døgn). Ingen tegn til abstinens ble observert da ammingen brått ble stoppet. Antall observasjoner er fremdeles begrenset og konklusjonene tentative.

3.6 Bilkjøring

I motsetning til metadon, er forholdene rundt buprenorfin og kjøring lite undersøkt hos kroniske brukere. Fordi substitusjonsbehandling med høye doser buprenorfin er relativt nytt, finnes ikke epidemiologiske studier som belyser saken på bakgrunn av ulykker eller dødsstatistikk slik tilfellet er for metadon.

Gitt til ikke-tolerante individer, har buprenorfin en betydelig og langvarig effekt på psykomotoriske tester som ansees som relevante for bilkjøring (Zacny-97, Zacny-95, Saarialho-Kere-87, Pickworth-93, Manner-87, Macdonald-89).

Studier gjort på tolerante individer som står på en fast dose buprenorfin (Strain-92-95-97, Preston-88, Walsh-95), viser liten psykomotorisk påvirkning. Disse studiene inkluderer imidlertid få forsøkspersoner og få psykomotoriske tester og er av den grunn lite konklusive. Inntil mer omfattende dokumentasjon foreligger, synes det rimelig å bruke de samme restriktive retningslinjer for buprenorfin som i dag gjelder for kjøring i forbindelse med substitusjonbehandlingen med metadon.

3.7 Eksisterende retningslinjer og anbefalinger i andre land

I Frankrike har buprenorfin i form av Subutex® vært i bruk siden 1996. Hoveddelen av foreskrivingen skjer fra allmennpraktiserende leger som kan forskrive for inntil 28 dager av gangen. Retningslinjene sier at behandlingen skal følges av psykososial rådgivning, men det er ingen kontroll eller krav om et formalisert tverrfaglig samarbeid. Det anbefales at medikamentet taes under overvåkning, for eksempel i apotek, men heller ikke dette er et krav. Behandlingsformen har fått en rask utbredelse, og det er beregnet at 60 000 pasienter ble behandlet med buprenorfin ved slutten av 1997. Bouchet & Vigneau (-98) har undersøkt utviklingen med spørreskjema til apotek, allmennpraktiserende leger og pasienter. Det beskrives allmenn tilfredsdhet med opplegget. Opplysningene viser imidlertid at bare et mindretall av pasientene inntar medisinen under overvåkning og de fleste bruker det flere ganger per dag. En evalueringsrapport til det franske helsedepartementet (Lert-98) konkluderer klart positivt, men beskriver også betydelig sprøytebruk og betydelig illegal omsetning. Undersøkelser blant brukere som henter sprøyter ved utleveringssteder og de som kjøper de på apotek viser svær høy frekvens av injeksjonsbruk av buprenorfin (Valenciano-01, Obadia-01)

4. Konklusjoner - Kunnskapstatus

- Buprenorfinets egenskaper skyldes hovedsakelig dets egenskap som partiellagonist ved μ-opiatreseptorene og den spesielt sterke bindingen til reseptoren. I begrepet partiellagonist ligger det at buprenorfinets maksimale effekt er lavere enn opiat fullagonister som morfin, heroin eller metadon. Det vil således ikke være et lineært forhold mellom mengden av buprenorfin og effekt over hele doseskalaen. Effektstigningen viser seg å være avtagende ved doser over 8-16 mg. Dette fører til den såkalt ”tak-effekt” med en avtagende dose-respons ved høyere dosering (fig 1).

- Dyreforsøk og kliniske forsøk viser at disse egenskapene relativt sett er gunstige i forhold til respirasjonsstans ved høy dosering om en sammenlikner med andre opioider. ”Tak-effekten” gir en viss beskyttelse selv om det er påvist dødsfall, i første rekke ved samtidig intravenøs bruk av andre misbruksstoffer, spesielt benzodiazepiner.

- Buprenorfin har en langvarig virkning og er derfor egnet i vedlikeholdsbehandling og gir en sikker, men doseavhengig effekt i ett til to døgn. I denne tiden foreligger det en relativ blokade for andre agonister. Rustrang og tenning er redusert. Den lange virketiden er knyttet både til halveringstid, metabolitter og til den sterke bindingen til opiatreseptoren.

- Medikamentet bør gis som sublingualtabletter (resoribletter). Anbefalt oppsugingstid er 5-10 minutter.

- Bivirkningsprofilen er i hovedsak som ved andre opioider. Det foreligger ingen studier som i særlig grad viser mindre eller andre bivirkninger enn for metadon i sammenlignbare doser. Hepatiske, tildels alvorlige, bivirkninger forekommer særlig ved underliggende leversykdom, høye plasmakonsentrasjoner som ved i.v bruk og ved samtidig behandling med andre potensielt levertoksiske stoffer.

- Buprenorfin gir som andre opioider neuroadaptasjon med utvikling av toleranse og abstinensreaksjoner. Abstinensreaksjonene beskrives oftest som mer moderate enn for andre opioider. Kliniske studier viser en protrahert abstinensperiode over inntil 2 uker med maksimum rundt 5. dag. Det kreves større doser av antagonister som naltrexon for å fremkalle abstinens hos kroniske brukere. Forklaringen ligger først og fremst i den sterke reseptorbindingen med langsom frigjøring fra reseptorene. Ingen studier har vist at buprenorfins avhengighetspotensiale er prinsipielt forskjellig fra andre opiater.

- Når det gjelder vedlikeholdsbehandling, er det ikke enighet om et sikkert optimalt dosenivå. 8 mg daglig har vært anbefalt, men forskningen peker mot at dette er for lavt. I sammenlikninger med metadon er status i dag at 8 mg daglig grovt sett er sammenlignbart med 55-60 mg metadon daglig, men klart svakere i effekt enn 80 mg metadon daglig. Anbefalt dose er i dag opp til 12-16 mg daglig basert på bruk av løsning. Resoribletter gir noe dårligere absorsjon slik at noe høyere doser kan forsøkes. Enkelte har forsøkt dosering helt opp til 36 mg, men det er usikkert om slik doseøkning gir økt effekt. Tak-effekten knyttet til egenskapen som partiellagonist gjør det lite sannsynlig.

- Ingen studier viser at buprenorfin gir bedre effekt i forhold til retensjon, reduksjon av opioidbruk eller av andre misbruksmidler, bedre psykososial funksjon eller mindre psykiske vansker. Det er oftest funnet en noe høyere effekt av metadon på retensjon og opioidbruk med de dosene som er prøvd ut. Det er imidlertid vanskelig å finne sikre ekvivalente doser.

- Buprenorfin er attraktivt som rusmiddel og spiller en viktig rolle på den illegale rusmiddelscenen i mange land. Det brukes vanligvis i intravenøs form. Det er ikke uvanlig at heroinister foretrekker dette midlet. Det er heller ikke uvanlig at slike misbrukere søker behandling for slik avhengighet. Sprøytebruk av buprenorfin er utbredt i land med utstrakt forskrivning av midlet.

- Foreløpige resultater peker mot at buprenorfin kan ha fordeler fremfor metadon hos gravide. Buprenorfin kan være et hensiktsmessig valg dersom det planlegges en avgrenset behandlingstid i et lavterskeltiltak som for eksempel en avklarings- eller ventesituasjon eller som ledd i en psykososial intervensjon.

- Buprenorfin synes mindre egnet hos de som har sterk avhengighet og omfattende problemer og synes mest egnet for pasientgrupper som er yngre, med kortere misbrukskarriere og målsetting om tidsavgrenset bruk.

- Buprenorfin er vanskeligere å bruke i forhold til ta-hjem-dosering og bør inntas under oppsyn om en vil hindre lekkasje til salg og illegalt bruk. Til gjengjeld kan en dosere stoffet hver annen dag i dobbel dose. Foreløpig tyder forskningen på at en da vil måtte akseptere noe høyere frekvens av rusing. Hver tredje dag har vært foreslått, men det finnes ingen studier som viser at dette gir god nok effekt.

- Det foreligger flere usikkerhetsmomenter rundt måling av buprenorfin i plasma. ”Terapeutisk” plasmakonsentrasjon er ikke definert.

Det konkluderes på bakgrunn av det vi vet i dag med at buprenorfin er et middel som bør være tilgjengelig i behandlingen av opioidavhengige. Det er imidlertid et klart avhengighetsskapende opioid og bør underlegges samme type vurderinger og retningslinjer for forskrivning som metadon

5. Pågående norsk forskning

Flere norske forskningsprosjekter kan gi ytterligere kunnskap:

- MARIO/UiO: Bruk av buprenorfin for å lette situasjonen for misbrukere som venter på plass i medikamentassistert rehabilitering. En placebokontrollert studie i tre faser. I forsøksfasen undersøkes problemstillingen. I åpen klinisk fase studeres utviklingen videre og i en siste fase kan pasienten selv velge mellom metadon og buprenorfin.
- Ruspoliklinikken i Kristiansand: Sammenligning mellom buprenorfin og metadon i en dobbelblind-crossoverstudie. Målsetning er å vurdere pasient tilfredshet og nytteverdi av de to medikamentene.
- Metadonklinikken ved Bergensklinikkene: Subutex som førstevalg i initialfase til MAR. Pasienten får tilbud om poliklinisk oppstart med buprenorfin i et samarbeid mellom sosialsentrene, allmenpraktiserende leger og metadonklinikken.
- SRI: videreutvikling av enklere og raskere analysemetoder for buprenorfin i blod og i urin. Kartlegging av buprenorfinets *in vitro* stabilitet og plasma-blodratio.

6. Litteratur

Abreu ME, Bigelow GE. Effect of varying the duration of sublingual buprenorphine exposure. NIDA. "Problems of Drug Dependence 1995: Proceedings of the 57th Annual Scientific Meeting. The College on Problems of Drug Dependence, Inc. Research Monograph series 162. Rockeville; NIDA, 1995, 113.

Armass L, Bickel WT, Higgins ST, Badger GJ. Alternate-day dosing during buprenorphine treatment of opioid dependence. Life Sci 1994; 54: 1215-28.

Auriacombe M, Franques P, Tignol J. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. JAMA Letter. 2001. 285(1)

Barnett PG, Rodgers JH, Bloch DA. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. Addiction 2001; 96: 683-690.

Bedi NS, Ray R, Jain R, Dhar NK. Abuse liability of buprenorphine—a study among experienced drug users. Indian J Physiol Pharmacol 1998; 42(1): 95-100.

Belcheva MM, Ho MT, Ignatova EG, Jefcoat LB, Barg J, Vogel Z, McHale RJ, Johnson FE, Coscia CJ: Buprenorphine Differentially Alters Opioid Receptor Adaptation in Rat Brain Regions. J Pharmacol Experiment Ther 1996; 277: 1322-27.

Berson A, Gervais A, Cazals D, Boyer N, Durand F, Bernuau J, Marcellin P, Degott C, Valla D, Pessayre D. Hepatitis after intravenous buprenorphine misuse in heroin addicts. J Hepatol 2001; 34(2): 346-50.

Berson A, Fau D, Fornacciari R, Degove-Goddard P, Sutton A, Descatoire V, Haouzi D, Letteron P, Moreau A, Feldmann G, Pessayre D. Mechanisms for experimental buprenorphine hepatotoxicity: major role of mitochondrial dysfunction versus metabolic activation. J Hepatol 2001; 34(2): 334-6

Bickel WK, Stitzer MI, Bigelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Johnson RE. Buprenorphine: dose-related blockade of opioid challenge effects in opioid dependent humans. J Pharmacol Experiment Ther 1988a; 247: 47-53.

Bickel WK, Stizer MI, 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 1988b; 43: 72-8.

Blake AD, Bot G, Freeman JC, Reisine T. Differential Opioid Agonist Regulation of the Mouse μ Opioid Receptor. J Biological Chemistry 1997; 272; 782-790.

Blennow G, Fergusson A, Medvedo A. Buprenorfin nytt alternativ för avgiftning av heroinister. Lâkartidningen 2000; 97: 2 1830-3.

Boas RA, Villiger JW. Clinical actions of fentanyl and buprenorphine. The significance of receptor binding. Br J Anaesth 1985; 57: 2, 192-6.

Bouchet J, Beaverie P, Touzeau D. Substitution with Buprenorhine in Methadone- and Morphine Sulfate-Dependent Patients. Eur Addict Res 1998; 4: 8-12.

Bouchet J, Vigneau J. The French Experience – the Pharmacist, General Practitioner and Patient Perspective. Eur Addict Res 1998; 4: 19-23.

Boysen K, Hertel S, Chraemer-Jorgensen B, Risbo A, Poulsen NJ. Buprenorphine antagonism of ventilatory depression following fentanyl anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1988; 32: 490-2

Chapleo CB. Alternate-day dosing. Research and Clinical Forums 1997; 19: 39-41.

Cheskin LJ, Fudala PJ, Johnson RE. A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. Drug Alcohol Depend 1994; 36: 115-121.

Chiang CN, Bridge P, Hawks RL, Herbert S, Hill J, Maghrablian L, Terril J, Walsh R. The development of buprenorphine-naloxone products for treating opiate dependence. NIDA. "Problems of Drug Dependence 1995": Proceedings of the 57th Annual Scientific Meeting. The College on Problems of Drug Dependence, Inc. Reseach Monograph series 162. Rockeville; NIDA, 1995, 117.

Cone EJ, Dickerson SL, Darwin WD, Fudala P, Johnson RE. Elevated drug saliva levels suggest a depot-like effect in subjects treated with sublingual buprenorphine. In problems of drug dependence, Inc. L Harris Ed. U.S: dept of health and human services. NIDA res monogr ser 105, 169, 1991

Cowan A, Lewis JW, Macfarlane IR. Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinocioceptive agent. Br J Pharmac 1977; 60: 537-45.

Cracowski JL, MallaretM, Vanzetto G. Myocardial infarction associated with buprenorphine Ann Intern Med. 1999; 130(60): 536.

Dollery, C., Ed. 1999. Therapeutic Drugs. Toronto, Churchill Livingstone.

Dum JE, Hertz A. In vivo Receptor Binding of the Partial Agonist, Buprenorphine, Correlated with its Agonistic and antagonistic actions. Br J Pharmac1981; 74: 627-33.

Dum J, Blasig J, Herz A. Buprenorphine: demonstration of physical dependence liability. Eur J Pharmacol 1981b; 70(3): 293-300.

Eder H, Fischer G, Gombas W, Jagseth R, Stühlinger G, Kasper S. Comparison of Buprenorfine and Methadone Maintenance in Opiate Addicts. Eur Addict Res 1998; 4: 3-7.

Eissenberg T, Greenwald M, Johnson RE, Liebson IA, Bigelow GE, Stitzer ML. Buprenorphine physical dependence potential: antagonist precipitated withdrawal. NIDA. "Problems of Drug Dependence 1995": Proceedings of the 57th Annual Scientific Meeting. The College on Problems of Drug Dependence, Inc. Research Monograph series 162. Rockeville; NIDA, 1995, 116.

Fischer G, Etzersdorger P, Eder H, Jagsch R, Langer M, Weininger M. Buprenorphine Maintenance in Pregnant Opiate Addicts. Eur Addict Res 1998; 32-36.

*Fisher G, Johnson RE, Eder H, Jagsh R, Peternell A, Weninger M, LangerM, Aschauer HN.*Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. Addiction 2000; 95(2): 239-44.

Fudala PJ, Jaffe JH, Dax EM, Johnson RE. Use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. II. Phsiologic and behavioral effects of daily and alternate-day administration and abrupt withdrawal. Clin Pharmacol Ther 1990; 47: 525-34.

Fudala PJ, Yu E, Macfadden W, Boardman C, Chiang CN . Effects of buprenorphine and naloxone in morphine-stabilized opioid addicts. Drug Alcohol Depend 1998; 50: 1-8

Gal TJ. Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. Clin Pharmacol Ther 1989; 45: 66-71.

Hammersley R, Lavelle T, Forsyth A. Predicting initiation to and cessation of buprenorphine and temazepam use amongst adolescents. Br J Addiction 1992; 87: 1303-11.

Hardman J, Goodman Gilman A, Limbird L. Goodman & Gilman´s The pharmacological basis of therapeutics. 9th. Ed. McGraw Hill 1996.

Harris D, Jones RT, Welm S, Upton RA, Lin E, Mendelson J.: Buprenorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine. Drug Alcohol Depend 2000; 61: 85-94.

Huang P, Kehner G, Cowan A, Liu-Chen L. Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: Norbuprenorphine is a potent opioid agonist. JPET 2001; 297:688-695

Iribarne C, Picart D, Dréano Y, Berthou F. In vitro interactions between fluoxetine or fluvoxamine and methadone or buprenorphine. Fundam Clin Pharmacol 1998; 12: 194-199.

Jasinski DR, Pevnik JS, Griffith JD. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine. Arch Gen Psychiatry 1978; 35: 501-16.

Johnson RE, Cone EJ, Henningfield JE, Fudala PJ.: Use of buprenorphine in the treatment of opiate addiction. I Physiologic and behavioral effects during rapid dose induction. Clin Pharmacol Ther 1989; 46: 335-43.

Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. J Am Med Ass 1992; 276: 2750-55.

Johnson RE, Eissenberg T, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. A placebo controlled clinical trial of buprenorphine as a treatment for opioid dependence. Drug Alcohol Depend 1995a; 40: 17-25.

Johnson RE, Eissenberg T, Stitzer ML, Strain EC, Liebson IA, Bigelow GE. Buprenorphine treatment of opioid dependence: clinical trial of daily versus alternate-day dosing. Drug Alcohol Depend 1995b; 40: 27-35.

Johnson RE, Jones HE, Jasinski DR, Svikis DS, Haug NA, Jansson LM, Kissin WB, Alpan G, Lantz ME, Cone EJ, Wilkins DG, Golden AS, Huggins GR, Lester BM. Buprenorphine treatment of pregnant opioid-dependent women: maternal and neonatal outcomes. Drug Alcohol Depend 2001; 63: 97-103.

Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. Forensic Sci Int 2001; 15; 121(1-2): 65-9.

Kreek MJ. Methadone-related opioid agonist pharmacoterapy for heroin addiction: History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. Ann N Y Acad Sci 2000; 909: 186-216.

Kosten TR, Kleber HD. Buprenorphine detoxification from opioid dependence: A pilot study. Life Sci 1988; 42: 635-41.

Kosten T, Kleber HD, Morgan C. Treatment of Cocaine Abuse with Buprenorphine. Biol Psychiatry 1989; 26: 637-39.

Kosten TR, Krystal JH, Chrney DS, Price IH, Morgan CH, Kleber HD. Opioid antagonist challenge in buprenorphine maintained patients. Drug Alcohol Depend 1990; 25: 73-8.

Kosten TR, Morgan C, Kleber HD. Treatment of Heroin Addicts Using Buprenorphine. Am J Drug Alcohol Abuse 1991; 17: 119-28.

Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falcion J. Buprenorphine versus Methadone Maintenance for Opioid Dependence. J Nerv Ment Dis 1993; 181: 358-64.

Kuhlman JJ, Lalani S, Magluilo J, Levine B, Darwin W. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and bucal buprenorphine. J Analyt Toxicol, 1996; 20: 369-78.

Kuhlman JJ, Levine B, Johnson R, Fudala P, Cone EJ.: Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine. Addiction 1998; 93(4): 549-59

Kumar MS, Mandell W, Mudaliar S; Daniels D. Buprenorphine dependence among injecting drug users in Madsas city, India. NIDA. “Problems of Drug Dependence 1995”: Proceedings of the 57th Annual Scientific Meeting. The College on Problems of Drug Dependence, Inc. Research Monograph series 162. Rockeville; NIDA, 1995; 115.

Kutz I, Reznik V. Rapid detoxification using a single high dose of buprenorphine. J Psychoactive Drugs 2001; 33(2): 191-3.

Leonard, BE. Fundamentals of psychopharmacology 2nd edition. London, Wiley 1997.

Leander JD. Opioid agonist and antagonist behavioural effects of buprenorphine. Br J Pharmacol 1983; 78: 607-15.

Leander JD. Buprenorphine is a potent κ-opoid receptor antagonist in pigeons and mice. Eur J Pharmacol1988; 151: 457-61.

Lert F (Rapporteur group de travail). Evaluer la mise à disposition du Subutex pour la prise en charge des usagers de drogue. Paris; Helsedepartementet, 1998.

Lewis JW. Buprenorphine. Drug Alcohol Depend 1985 ; 14: 363-72.

Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ. A controlled trial comparing buprenorphine maintenance in opioid dependence. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 401-7.

Ling W, Charuvastra C, Collins JF, Batki S, Brown JR, Kintaudi P, Wesson DR, McNichcols L, Tusel DJ, Malkerneker U, Fye C, Stine S, Wang RIH, Segal D. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. Addiction 1998; 98: 475-86.

Lizano I, Leza JC, Lorenzo P. Buprenorphine: Bell-shaped dose response curve for its antagonist effects. Gen Pharmac 1991; 22: 297-300.

Macdonald FC, Gough KJ, Nicoll RAG, Dow RJ. Psychomotor effects of ketorolac in comparison with buprenorphine and diclofenac. Br J Clin Pharmacol 1989; 27: 453-59.

MannerT, Kanto J, Salonen M. Simple devices in differentiating the effects of buprenorphine and fentanyl in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1987; 31: (2)673-6.

Marquet P, Chevrel J, Lavignasse P, Merle L, Lachâtre G. Buprenorphine withdrawal syndrome in a newborn. Clin Pharmacol Ther 1997; 62: 569-71.

Mello NK, Mendelson JH. Behavioral pharmacology of buprenorphine. Drug Alcohol Depend 1985; 14: 283-303.

Mendelson J, Upton R, Jones RT. Buprenorphine pharmacokinetics: Bioavailability of an 8mg sublingual tablet formulation. NIDA. “Problems of Drug Dependence 1995”: Proceedings of the 57th Annual Scientific Meeting. The College on Problems of Drug Dependence, Inc. Reseach Monograph series 162. Rockeville; NIDA, 1995.

Mendelson J, Jones RT, Fernandez I, Welm S, Melby AK, Baggot MJ. Bupenorphine and naloxone interactions in opiate-dependent volunteers. Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 105-14.

Mendelson J, Jones RT, Welm S, Brown J, Batki SL. Buprenorphine and naloxone interactions in methadone maintenance patients. Biol Psychiatry 1997; 41: 1095-101

Mendelson J, Upton RA, Everhart ET, Jacob III P, Jones RT. Bioavailability of sublingual buprenorphine. J Clin Pharmacol 1997; 37: 31-7.

Mendelson J, Jones RT, Welm S, Baggot MJ, Fernandez I, Melby AK, Nath RP. Buprenorphine and naloxone combinations: the effects of three dose ratios in morphine-stabilized, opiate-dependent volunteers. Psychopharmacology (Berl) 1999; 141: 37-46.

Miyamoto Y, Bowen WD, Protoghese PS, Takemori AE. Lack of involvement of Delta-1 Opioid Receptors in the Development of Physical Dependence in Morphine in Mice. J Pharmacol Experiment Ther 1994; 270: 37-9.

Morrison V. Psychoactive substance use and related behaviors of 135 regular illicit drug users in Scotland. Drug Alcohol Dependence 1989; 23: 95-101.

Nutt DJ. Receptor pharmacology of buprenorphine. Research Clinical Forums 1997; 19: 9-16.

NIDA. Buprenorphine Update: Questions and Answers. National Institute on Drug Abuse 1999, Http://www.nida.nih.gov/Bupupdate.html.

Oliveto A, Kosten T, Schottenfeld R, Ziedonis D. Am J Psychiat 1993; 150: 1755.

Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D, Moatti JP. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. Addiction 2001; 96(2): 267-72.

O'Connor PG, Oleveto AH, Shi JM, Triffleman EG, Carrol KM, Kosten TR, Rounsaville BJ, Pakes JA, Scotenfield RS. A randomized trial of buprenorphine maintenance for heroin dependence in a primary care clinic for substance users versus a methadone clinic. Am J Med 1998; 105: 100-5.

O'Connor JJ, Moloney E, Travers R, Campbell A. Buprenorphine Abuse Among Opiate Addicts. Br J Addiction 1988; 83: 1085-87.

Quigley AJ, Bredemeyer DE, Seow SS. A case of buprenorphine abuse. Med J Aust 1984; 140: 425-26.

Pani PP, Maremanni I, Pirastu R, Tagliamonte A, Gessa GL. Buprenorphine: a controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. Drug Alcohol depend 2000; 60: 39-50.

Petijean S, StohlerR, Déglon J-J, Livoti S, Waldvogel D, Uehlinger C, Ladewig D. Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. Drug Alcohol Depend 2001; 62: 97-104.

Petry NM, Bickel WK, Piasecki D, Marsch LA, Badger GJ. Elevated liver enzyme levels in opioid-dependent patients with hepatitis treated with buprenorphine. Am J Addict 2000; 9(3): 265-9.

Petry NM, Bickel WK,Badger GJ. Examiming the limits of buprenorphine interdosing interval: daily, every-third-day and every-fifth-day dosing regimens. Addiction 2001; 96(6): 823-34

Pickworth WB, Johnson RE, Holicky BA, Cone EJ. Subjective and physiologic effects of intravenous buprenorphine in humans. Clin Pharmacol Ther 1993; 53(5): 570-6

Preston KL, Bigelow GE, Liebson IA. Buprenorphine and naloxone alone and in combination in opioid dependent humans. Psychopharmacology 1988; 94: 484-90.

Regini P, Cutrone M, Flora PG, Montesanto G. Neonatal buprenorphine withdrawal syndrome, what is right therapy? Pediatr Med Chir 1998; 20: 67-9.

Reisinger M. Clincial background of buprenorphine. Research Clinical Forums 1997; 4: 23-7.

Reisinger M. Use of buprenorphine during pregnancy. Research Clinical Forums 1997; 4: 43-5.

Reynaud M, Petit G, Potard D, Courty P. Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. Addiction 1998; 93: 1385-92.

Robinson GM, Dukes PD, Robinson BJ, Cooke RR, Mahoney GN. The misuse of buprenrophine and a buprenorphine-naloxone combination in Wellington, New Zealand. Drug Alcohol Depend 1993; 33: 81-6.

Johnson RE, Chutuape MA, Strain E, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine and methadone for opioid dependence. N Eng J Med 2000; 343: 290-7

Reprorisk® Micromedex®. Buprenorphine.

Rosen MI, Wallace EA, McMahon TJ et al. Buprenorphine: duration of blockade effects of intramuscular hydromorphone. Drug Alcohol Depend. 1994; 35: 141-49.

San L, Camí J, Fernández T, Ollé JM, Peri JM, Torrens M. Assessment and management of opioid withdrawal symptoms in buprenorphine-dependent subjects. Br J Addiction 1992; 87: 55-62.

Saarialho-Kere U, Mattila MJ, PaloheimoM, Seppälä T. Psychomotor, respiratory and neuroendocrinological effects of buprenorphine and amitriptyline in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1987, 33:(2) 139-46.

Schottenfeld RS, Pakes J, Ziednois D, Kosten TR. Buprenorphine: Dose-Related Effects on Cocaine and Opioid Use in Cocaine-Abusing Opioid-Dependent Humans. Biol Psychiatry 1993; 34: 66-74.

Schottenfeld RS, Pakes JR, Kosten TR. Prognostic factors in buprenorphine- versus methadone-maintained patients. J Nerv Ment Dis 1998; 186: 35-43.

Schuh KJ, Walsh SL, Bigelow GE, Preston KL, Stitzer ML. Buprenorphine, morphine and naloxone effects during ascending morphine mantenance in humans. JPET 1996; 278:836-46.

Schuh KJ, Walsh SL, Stitzer ML. Onset magnitude and duration of opioid blockade by buprenorphine and naltexone in humans. Psychopharmacology 1999; 145:162-74.

Schuh KJ, Johanson CE. Pharmacokinetic comparison of the buprenorphine sublingual liquid and tablet. Drug Alcohol Depend 1999; 56(1): 55-60

Shannon HE, Cone EJ, Gorodetzky CW. Morphine-like discriminative stimulus effects of buprenorphine and demethoxybuprenorphine in rats: quantitative antagonism by naloxone. J Pharmacol Exp Ther 1984; 229: 768-74.

Singh RA, Mattoo SK, Malhotra A, Varma VK. Cases of buprenorphine abuse in India. Acta Psychiatrica Scand 1992; 86: 46-8.

Stillings MR. Detoxification with buprenorphine. Research Clinical Forums 1997; 4: 35-8.

Strain EC, Preston KL, Liebson IA, Bigelow GE. Acute Effects of Buprenorphine, Hydromorphine and Naloxone in Methadone-Maintained Volunteers. J Pharmacol Experiment Ther 1994(a); 261: 985-93.

Strain EC, Preston KL, Liebson IA, Bigelow GE. Buprenorphine Effects in Methadone-Maintained Volunteers: Effects at Two Hours after Methadone. J Pharmacol Experiment Ther 1994(b); 272: 628-38.

Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Comparison of Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence. Am J Psychiat 1994(c); 151: 1025-30.

Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Buprenorphine Versus Methadone in the Treatment of Opioid Dependence: Self-Reports, Urinalysis, and Addiction Severity Index. J Clin Psychopharmacol 1996; 16: 58-67.

Strain EC, Walsh SL, Preston KL, Liebson IA, Bigelow GE. The effects of buprenorphine in buprenorphine maintained volunteers. Psychopharmacology 1997; 129: 329-38.

Strain EC, Stoller K, Walsh SL, Bigelow GE. Effects of buprenorphine versus buprenorphine/naloxone tablets in non-dependent opioid abusers. Psychopharmacology 2000; 148: 374-83.

Strang J. Abuse of buprenorphine. Lancet 1985; 11: 725.

Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: a report on 20 fatalities. J Anal Toxicol 1998; 22: 430-34.

Torrens M, San L, Camí J. Buprenorphine Versus Heroin Dependence: Comparison of Toxicologic and Psychopathologic Characteristics. Am J Psychiatry 1993; 150: 822-4.

Uhlinger C, Déglon J-J, Livoti S, Petitjean s, Waldvogel D, Ladewig D. Comparison of Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence. Eur Addict Res 1998; 4: 13-8.

Umbricht-Schneiter A, Montoya ID, Demuth KL, Preston KL. Opioid detoxification with buprenorphine alone or in combination with naltrexone. NIDA. “Problems of Drug Dependence 1995”: Proceedings of the 57th Annual Scientific Meeting. The College on Problems of Drug Dependence, Inc. Research Monograph series 162. Rockeville; NIDA, 1995, 117.

Valenciano M, Emmanuelli J, Lert F. Unsafe injecting practices among attendees of syringe exchange programmes in France. Addiction 2001; 96: 597-606.

Vedig AE, Gibbs JM, Rutten AJ, Ilsley AH. The effect of buprenorphine on the analgesic and respiratory depressant effects of pethidine: a preliminary study. Pain 1988; 34: 253-9.

Vignou J. Preliminary Assessment of a 10-Day Rapid Deotoxification Programme Using High Dosage Buprenorphine. Eur Addict Res 1998; 4: 29-31.

Wang RIH, Young LD. Double-Blind controlled detoxification from buprenorphine. NIDA. "Problems of Drug Dependence 1995: Proceedings of the 57th Annual Scientific Meeting. The College on Problems of Drug Dependence, Inc. Research Monograph series 162. Rockeville; NIDA, 1995; 114.

Walsh SH, Preston KL, Bigelow GE, Stitzer ML. Acute Administration of Buprenorphine in Humans: Partial Agonist and Blockade Effects. J Pharmacol Experiment Ther 1995; 274: 361-72.

Walsh SL, June HL, Schuh KJ, Preston KL, Bigelow GE. Effects of buprenorphine and methadone in methadone-mantained subjects. Psychopharmacology 1995b;119: 268-76.

Walter DS. Preclinical evaluation of buprenorphine. Research Clinical forums 1997; 19: 17-22.

WHO Expert Committee in Drug Dpendence. 25th Report. WHO Technical Report Series. Geneve; WHO, 1992.

Woods JH, France CP, Winger GD. Behavioral Pharmacology of Buprenorphine: Issues Relevant to Its Potential in Treating Drug Abuse. In Blaine JD (ed) Buprenorphine: An Alternative Treatment for Opioid Dependence. NIDA Research Monograph 121 1992. Rockeville; NIDA, 1992: 12-27.

Waal H. Buprenorfin (Temgesic). Et nytt misbruksmiddel. Tidsskr Nor Lægeforen 1989; 109: 1326-27.

Zacny JP. A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans. Experiment Clin Psychopharmacol 1995; 3: 432-66.

Zacny JP, Conley K, Galinkin J. Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous buprenorphne and morphine in healthy volunteers. J Pharmacol Experiment Ther 1997; 282: 1187-97.

7. Stikkordsregister

κ_1- og δ_2- opiatreseptorene 9
μ-opiatreseptor 9

A

abstinenssymptomer 10; 11; 14; 22; 24
aktive metabolitter 13
alkohol 14; 19
alkoholholdig løsning av buprenorfin..... 11
allergiske reaksjoner 15
amming.....5; 15; 25; 26
anorfin 14
antagonistisk 10
antidepressiva 12
ateromatose..... 15
avvenning 5; 18; 19; 21; 22; 26
avvenningsforsøk i allmennpraksis 23

B

benzodiazepiner.....14; 19; 23; 25; 28
Bergensklinikkene 31
bilkjøring 5; 27
biotilgjengeligheten 11; 21
blandingsmisbruk 23
blodtrykk 15; 22
blokkeringseffekten 10
bradykardi..... 15
Bunondol 14
Buprenex 14
buprenorfins metabolisme 12

C

CNS dempende stoffer 14
cortisolutskillelse..... 16

D

diaré..... 23
diazepam..... 14
dose-responskurven 10
dysfori..... 16
dødsfall 14; 25; 28

E

enterohepatiske kretsløpet 12

F

fenobarbital..... 26
first-pass effekt 11
fluoxetin 12
fluvoxamin 12
fullagonister.....9; 10; 11; 28
fødsel 26
fødselsvekt..... 26

G

glukuronider 12

H

hallusinasjoner..... 15
halveringstiden 12
hepatitt C 15
hepatotoksisitet..... 15
hjerteinfarkt 15
hormonale prosesser 16
hydromorfon.....19; 24

I

in vitro stabilitet 14
injeksjon 15; 23; 24; 25
innleggelse..... 21
intramuskulær..... 11
intravenøs 11; 28; 29

K

kjønnshormoner..... 16
kjøring 27
klinisk anvendelse 5; 21
klonidin 22
kløe..... 15
kokain.....17; 19
korttidsbruk 22
Kristiansand..... 31
kvalme 15; 23

L

LD_{50} 25
leversvikt 21
leversykdom 15; 28
levertoksiske preparater 21

M

Magnogen 14
MAOH 14
MARIO 7; 8; 21; 26; 31
meconium 26
metadon 5; 7; 9; 10; 13; 16; 17; 18; 19; 22; 23; 24; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 31
misbrukspotensiale 5; 23
monoaminooksidase hemmere 14
morbiditet 5; 25
morsmelk 26
mortalitet 5; 25
munnslimhinn 11; 21; 24
muskelsmerter 23

N

naloxon 11; 13; 16; 19; 22; 24
naltrexon 9; 13; 16; 22; 23; 28
norbuprenorfin 12; 13; 26
Norphin 14

O

obstipasjon 15
opiater 14
oppkast 15; 23
oppsugingstiden 12
opptrappingsregimer 21

P

partiellagonist 9; 10; 28; 29
Pentorel 14
peroral administrasjon 11
plasmakonsentrasjon 13; 17; 22; 30
praktiske forhold 5; 21
Prefin 14
presystemisk metabolisme 11
psykomotorisk påvirkning 27
psykososial rådgivning 27

R

rask avvenning 22
reseptorbindingen 10; 11; 28
resoribletter 11; 13; 14; 21; 28
respirasjonsdepresjon 10; 15
retensjon 17; 18; 23; 29

S

sedasjon 15
serotonin reopptakshemmere 14
sikkerhetsmargin 25
slimhinnene i munnhulen 13
snowballing 23
SSRI 14
Statens rettstoksikologiske institutt 7
sublinguale resoribletter 11
Subutex 7; 14; 27; 31; 36
svangerskap 25
svangerskapskomplikasjoner 26
svette 15
svimmelhet 15
søvnproblemer 23

T

tak-effekt 10; 24; 28
temazepam 23; 34
Temgesic 7; 9; 14; 40
terapeutisk indeks 13
terapeutisk konsentrasjonsområde 13
teratogen effekt 25
toksisitet 13; 18; 25
tåreflod 23

U

ulykker 27
urinprøver 18; 19