

NASJONAL RETNINGSLINJE FOR
LEGEMIDDELASSISTERT REHABILITERING VED
OPIOIDAVHENGIGHET
Høringsutkast 19 05 2009



Heftets tittel: NASJONAL RETNINGSLINJE FOR LEGEMIDDELASSISTERT
REHABILITERING VED OPIOIDAVHENGIGHET
Utgitt: Utkast til høring

Bestillingsnummer: **IS-1701**

ISBN 978-82-8081-155-4

Utgitt av: Helsedirektoratet
Kontakt: Avdeling rusmidler
Postadresse: Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo

Tlf.: 24 16 30 00
Faks: 24 16 30 01
www.shdir.no

Hefte kan bestilles hos: Helsedirektoratet
v/ Trykksakekspedisjonen
e-post: trykksak@shdir.no
Tlf.: 24 16 33 68
Faks: 24 16 33 69

Ved bestilling. Oppgi bestillingsnummer: **IS-1701**

Forfattere: [Fornavn Etternavn]
[Fornavn Etternavn]
[Fornavn Etternavn]

Illustrasjon: [Fornavn Etternavn]
[Fornavn Etternavn]

Forord

Substitusjonsbehandling av opioidavhengighet har sitt utspring i USA, der behandlingsformen ble gjort tilgjengelig av legen Vincent P. Dole og psykologen Marie Nyswander på 1960-tallet. Bortsett fra en kort periode rundt 1970 var ikke substitusjonsbehandling brukt i Norge før mot slutten av 1980-tallet. Da ble det åpnet for forsøk med AIDS-pasienter med heroinavhengighet for å øke livskvalitet og bedre behandlingstilgjengelighet for disse. Utover på 1990-tallet økte antall overdosedødsfall og erfaringene med substitusjonsbehandling både i utlandet og i de norske forsøkene var gode. Det ble rapportert om lavere dødelighet, bedret sosial funksjonsevne og livskvalitet samt redusert kriminalitet. Substitusjonsbehandling med metadon ble derfor gjort til en landsdekkende behandlingsform for opioidavhengighet i 1998, fra 2001 under navnet Legemiddelassistert rehabilitering, LAR..

Behandlingen ble organisert med regionale sentra som etter en sentral godkjenning skulle vurdere og beslutte inntak. Særskilte inntakskriterier basert på en helhetlig vurdering av rusmiddelmissbrukeren, der misbruket skulle være opiattdominert, skulle sikre at de som kunne nyttiggjøre seg behandlingen, fikk tilbudet. En nedre aldersgrense og krav om tidligere gjennomført medikamentfri behandling skulle bidra til at andre behandlingstiltak ble forsøkt først, særlig for unge mennesker. Det ble også utviklet tilleggskriterier som skulle sikre at mennesker med fysiske og psykiske tilleggslidelser og psykososiale belastninger ikke skulle fratas muligheten til LAR på grunn av alder eller manglende behandlingserfaring.

Antallet pasienter i LAR fikk raskt et langt større omfang enn først anslått. I 2004 ble de regionale funksjonene av LAR innlemmet i spesialisthelsetjenesten som en del av tverrfaglig spesialisert behandling. Rusmiddelmissbrukere fikk pasientrettigheter, og regelverket knyttet til inntak og utskrivning fra legemiddelassistert rehabilitering måtte vurderes ut fra dette.

Evalueringsrapporter viste at legemiddelassistert rehabilitering førte til bedret helse, livskvalitet og funksjonsnivå hos en stor andel av pasientene. Samtidig ble det avdekket regionale forskjeller i tjenestetilbudet og i praktiseringen av inntaks- og utskrivningskriterier. Det ble også pekt på at psykososial rehabilitering syntes å være nedprioritert i mange kommuner.

Det daværende Sosial- og helsedirektoratet anbefalte i 2005 at legemiddelassistert rehabilitering skulle videreutvikles som et trepartssamarbeid mellom kommunale helse- og sosialtjenester og spesialisthelsetjenesten og at inntaks- og utskrivningskriterier skulle baseres på medisinskfaglige kriterier.

Helse- og omsorgsdepartementet gav Helsedirektoratet i oppdrag å utvikle nasjonale faglige retningslinjer som skulle suppleres med en forskrift om forhold ved LAR som krevde særskilt regulering.

§ 1 i forskriften slår fast at *"Formålet med legemiddelassistert rehabilitering er å bidra til at mennesker med opioidavhengighet motiveres til økt livskvalitet og at den enkelte får bistand til å endre sin livssituasjon gjennom gradvis bedring til vedkommendes optimale mestrings- og funksjonsnivå. Formålet er også å redusere skadene av opiatmisbruket og faren for overdosedødsfall"* (1).

Utgangspunktet i rehabiliteringsprosessen skal være pasientens egne mål. Sosial- og helsetjenestens innsats skal bidra til at pasienten finner fram til sine egne ressurser for å håndtere sin avhengighet.

Substitusjonsbehandling av opioidavhengighet skal vurderes i et flerårig, eventuelt livslangt, perspektiv. Substitusjonslegemiddelet er bare ett av flere nødvendige virkemidler for å nå målsettingen. Behandling av andre sykdommer og lidelser samt et omfattende rehabiliteringsprogram er nødvendige å gi mennesker med opioidavhengighet et godt og verdig liv. Dette setter store krav til samhandling og til samordning av tjenestene.

Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet er en omstridt behandlingsform og et felt i stadig utvikling. Anbefalingene i retningslinjen vil derfor bli vurdert årlig i lys av ny forskning av Senter for rus og avhengighetsforskning, SERAF. En fullstendig revisjon av retningslinjen vil bli gjennomført etter fem år, eller før dersom det av faglige grunner er nødvendig.

Retningslinjen henvender seg i første rekke til tjenesteutøvere som arbeider med pasienter med opioidavhengighet og til rusmiddelavhengige og deres pårørende. Retningslinjen vil også være nyttig for andre som er engasjert i behandlingen av rusmiddelavhengige.

Målet er at anbefalingene, sammen med et utfyllende forskriftsverk, skal legge grunnlaget for at behandling og rehabilitering av opioidavhengige videreutvikles som virkningsfulle, likeverdige og trygge tjenester. Videre er det et formål å harmonisere innholdet i legemiddelassistert rehabilitering slik at tjenestene ytes så likt som mulig over hele landet.

Innhold

Forord	3
Sammendrag	14
1 Mål, bakgrunn, oppdrag	17
1.1 Pasientgruppe, mål og målgruppe for retningslinjen	17
1.2 Bakgrunn for utarbeiding av retningslinjen	18
1.3 Føringer	18
1.4 Særlig lovregulering av LAR	19
1.5 Begrensninger	19
2 Opioidavhengighet	20
2.1 Historikk	20
2.2 Opioidavhengighet i Norge i dag	21
2.3 LAR i Norge	22
2.4 Hvem er pasientene i LAR	22
2.5 Hvor mange LAR-pasienter i framtida?	23
3 Metode i retningslinjearbeidet	25
3.1 Hva er faglige retningslinjer?	25
3.2 Hvem har utarbeidet retningslinjen?	25
3.2.1 Arbeidsgruppe	25
3.2.2 Habilitet	26
3.2.3 Referansegruppe	26
3.2.4 Innsyn i prosessen	26
3.3 Oppdrag og mandat	27
3.4 Arbeidsform	28
3.4.1 Arbeidsgruppa	28
3.4.2 Konsensusprosesser	28
3.5 Kunnskapsgrunnlaget	29
3.5.1 Kunnskapsoppsummeringer	29
3.5.2 Andre lands retningslinjer	30
3.6 Gradering av kunnskap og anbefalinger	31
3.6.1 Gradering av forskningen	31
3.6.2 Gradering av anbefalinger	31

3.7	Sammenfattende vurdering	33
4	Rammeverk og organisering	35
4.1	Trepartsamarbeidet i LAR	35
4.2	Organisering av LAR på spesialistnivå	36
4.3	Nasjonal kompetanse	37
4.4	Kvalitetssikring	37
5	Informasjon og brukermedvirkning	39
5.1	Brukermedvirkning	39
5.2	Informasjon	40
6	Indikasjon, henvisning og vurdering	42
6.1	Diagnosen opioidavhengighet	42
6.2	Indikasjon for LAR	35
6.3	Utredning av opioidavhengighet og henvisning til tverrfaglig spesialisert behandling	36
6.4	Henvisningens innhold	37
6.5	Individuell plan (IP) (se også kap 10)	37
6.6	Vurdering av henvisning	38
	Vedlegg 1 til kapittel 6	39
	Diagnostiske definisjoner	39
	Vedlegg 2 til kapittel 6	42
	Nærmere om henvisningens innhold	42
7	Utredning og behandling i spesialisthelsetjenesten	44
7.1	Utredning i spesialisthelsetjenesten	44
7.2	Behandling i spesialisthelsetjenesten	44
7.2.1	Behandling av andre rusmiddelproblemer	44
7.2.2	Særlig om benzodiazepiner	44
7.2.3	Særlig om alkohol	45
7.3	Psykiske lidelser	46
	Vedlegg 1 til kapittel 7	47
	Nærmere om utredning	47
	Rusmiddelavhengighet og bruk av rusmidler	47
	Pasientens målsetning med behandlingen	47
	Fysisk helse	47
	Psykisk helse	48
	Sosial fungering	48
	Nettverk (profesjonelt og personlig)	48
	Videre tiltaksbehov (omsorg, behandling).	48
8	Oppstart av substitusjonsbehandling	49
8.1	Valg av legemiddel	49
8.2	EKG før oppstart	52

8.3	Avrusning før LAR	53
8.4	Valg av behandlingsnivå ved oppstart	54
8.4.1	Oppstart i spesialisthelsetjenesten	54
8.4.2	Oppstart i primærhelsetjenesten	55
8.5	Bivirkninger ved bruk av substitusjonslegemiddel	55
8.6	Finne riktig vedlikeholdsdosering	57
8.7	Kontroll av serumkonsentrasjon	58
8.7.1	Metadon	58
8.7.2	Buprenorfin	58
	Vedlegg 1 til kapittel 8.	59
	Interaksjoner	59
	Vedlegg 2 til kapittel 8	61
	Prosedyre: Oppstartsregimer	61
	Nærmere om bivirkninger av substitusjonslegemidler	63
9	Oppfølging av behandlingen	65
9.1	Rusmestring	65
9.2	Generelt om utlevering av legemidler i LAR	65
9.3	Henteordninger	66
9.4	Utleveringssted	67
9.5	Urinprøver	68
9.5.1	Bruk av urinprøver i LAR	68
9.5.1.1	Urinprøver til terapeutiske formål	68
9.5.1.2	Urinprøver til kontrollformål	68
9.5.2	Hyppighet av urinprøver i LAR	69
	Vedlegg 1 til kapittel 9.	70
	Prosedyre: Hentestiger for utlevering av substitusjonslegemiddel	70
10	Rehabilitering og individuell plan	72
10.1	Rehabilitering	72
10.2	Psykososial stabilisering og rehabilitering	72
10.2.1	Individuell plan (IP)	72
10.2.2	Ansvarsgruppe	73
10.3	Sosialfaglig oppfølging, herunder bolig, nettverk, sysselsetting og økonomi	74
10.3.1	Bolig	75
10.3.2	Sysselsetting (kvalifisering/aktivisering)	75
10.3.3	Økonomi	76
10.4	Tilbakefallsforebygging	77
10.4.1	Nettverk	77
10.5	Helsefaglig oppfølging i kommunen	77
10.6	Oppfølging av somatiske lidelser	78
10.7	Oppfølging av psykiske lidelser	78
10.8	Smertebehandling av pasienter i LAR	79

11	Skifte av legemiddel	80
11.1	Overgang fra buprenorfin til metadon	80
11.2	Overgang fra metadon til buprenorfin	80
11.3	Skifte av buprenorfinformulering	80
11.4	Overgang til behandling med naltrekson	81
11.4.1	Bivirkninger	81
11.4.2	Indikasjon	81
11.4.3	Ulike metoder ved overgang fra opioid til antagonist	82
11.4.4	Andre antagonister	82
	Vedlegg 1 til kapittel 11.	83
	Prosedyre: Skifte av substitusjonslegemiddel	83
12	Vedlikehold av behandling	85
12.1	Normalisering	85
12.2	Pasienter med god rusmestring	85
12.3	Pasienter som ruser seg jevnlig	86
13	Avslutning av substitusjonsbehandling	87
13.1	Frivillig avslutning av substitusjonsbehandling	87
13.2	Situasjoner der ufrivillig avslutning av behandlingen vurderes	87
13.2.1	Trusler og vold	88
13.2.2	Omsetning av substitusjonslegemiddel	89
13.3	Uteblivelse fra henting av substitusjonslegemiddel	89
13.4	Oppfølging i spesialisthelsetjenesten etter avslutning av LAR	90
	Vedlegg 1 til kapittel 13.	91
	Prosedyre: Nedtrapping fra substitusjonslegemiddel	91
14	Andre forhold	93
14.1	Førerkort	93
14.2	Utenlandsreiser	94
14.3	Flytting	95
15	Substitusjonsbehandling utenfor LAR	96
15.1	Nedtrapping ved opioidavhengighet	96
15.2	Stabilisering ved ventetid på oppstart i LAR	97
16	Referanser	99

BILAG:

**Bilag 1: Medikamentell behandling av opiatavhengighet.
Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 23-2006.
Kunnskapsoppsummering.**

**Bilag 2: Betydningen av ulike psykososiale tiltak i rehabiliteringen av
opioidavhengige – en kunnskapsoppsummering.
Rapport fra IRIS – 2006/161.
International Research Institute of Stavanger 2007.**

Forkortelser og sentrale begrep brukt i retningslinjen

Forkortelser

AUDIT: Alcohol Use Disorder Identification Test – er et standardisert spørreskjema for å avdekke alkoholproblemer
 BZD: Benzodiazepin - beroligende legemiddel
 DPS: Distriktpsykiatrisk senter
 DSM: Diseases and Symptoms Manual – Klassifikasjonssystem for sykdommer, fra den amerikanske psykiaterforening
 DUDIT: Drug Use Disorder Identification Test – er et standardisert spørreskjema for å avdekke rusmiddelproblemer
 EKG: Elektrokardiogram - en grafisk fremstilling av hjertets elektriske aktivitet
 EMEA: European Medicines Agency – EU-organ som vurderer legemiddelsikkerhet
 FDA: Food and Drug Administration – det organet i forvaltningen i USA som vurderer legemiddelsikkerhet
 GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – metode for å vurdere kvaliteten på tilgjengelig forskning
 HIV: Human Immunodeficiency Virus – Humant immunsviktivirus, viruset som forårsaker aids
 HOD: Helse- og omsorgsdepartementet
 ICD: International Classification of Diseases – Det internasjonale klassifikasjonssystemet for sykdommer fra Verdens helseorganisasjon
 IRIS: International Research Institute of Stavanger
 KiTH: Kompetansesenter for IT i helse- og sosialsektoren
 LAR: legemiddelassistert rehabilitering
 MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale er et standardisert spørreskjema laget for å avdekke en pågående [depresjon](#)
 MAR: Metadonassistert rehabilitering, tidligere navn på LAR
 MiO: Metadonassistert rehabilitering i Oslo – et behandlingsforsøk på 90-tallet
 MMT: Methadone Maintenance Treatment – metadonassistert behandling
 NICE: National Institute of Clinical Excellence
 NMDA-reseptor: Bindingssted (reseptor) i hjernen for glutamat ((N-methyl D-aspartate).

Ot.prp: Odelstingsproposisjon
 RCT: Randomized Controlled Trial – randomisert kontrollert forskningsmetode
 RELIS: Regionale legemiddelinformasjonssentre – offentlige finansierte organ i Norge, uavhengig av den farmasøytiske industrien
 RHF: Regionalt helseforetak
 SERAF: Senter for rus og avhengighetsforskning
 SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network - metode for å vurdere kvaliteten på tilgjengelig forskning –
www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html
 SIRUS: Statens institutt for rusmiddelforskning
 SCL-90-R: Symptom Checklist-90-R, standardisert spørreskjema laget for å kartlegge psykiske problemer og psykisk sykkelighet
 QTc: Enhet for tidsmålt av hjerterytme
 UNODC: United Nations Organization for Drugs and Crime – FNs organ for narkotika og kriminalitet
 WHO: World Health Organization – Verdens helseorganisasjon

Sentrale begrep

Agonist – En opioidagonist er et stoff som i høy grad binder seg til virkestedene for opioider i hjernen og derved gir stor virkning. Eksempler er heroin, morfin og metadon.

Antagonist – En opioidantagonist er et stoff som binder seg til og blokkerer alle virkestedene for opioider i hjernen og derved hindrer virkning av opioider. Eksempler er naltrekson og nalokson.

Buprenorfin er en partiell (delvis) antagonist/agonist som delvis blokkerer for virkningen av andre opioider.

Autonome funksjoner – Kroppsfunksjoner som ikke styres av viljen (eks: svette, tarmfunksjon, pupillestørrelse, smerteopplevelse med mer)

Benzodiazepiner – en gruppe beroligende legemidler som er vanedannende og brukes ved angst og innsovningsvansker

Craving – Lyst og behov for å innta et rusmiddel

Epikrise - Rapport til henvisende [lege](#) etter et [sykehusopphold](#) eller etter undersøkelse ved en [poliklinikk](#) eller hos en privatpraktiserende spesialist.

Indikasjon – Tegn og holdepunkter for at en bestemt behandling bør iverksettes

Interaksjon – Hvordan virkningen av ett legemiddel påvirkes av et annet; se også kapittel 8, vedlegg 1.

Intravenøst inntak – Inntak med sprøyte direkte i blodbanen.

Intramuskulært inntak – Inntak med sprøyte i en muskel

Kartleggingsskjemaer – Ulike standardskjemaer som brukes i vurderingen av en pasients helsetilstand

Komorbiditet – Samtidig forekomst av andre sykdommer, i teksten også kalt **følgesykkelighet**

Opioid – Fellesbetegnelse på stoffer som kan binde seg til bestemte virkesteder i kroppen, opioidreseptorer, særlig i hjernen.

Oralt inntak – Inntak gjennom munnen; av og til brukes begrepet peroralt.

Plasma ell. blodplasma - Den flytende bestanddelen i [blod](#)et, etter at [blodcellene](#) er fjernet.

Plasmakonsentrasjon – Mål på konsentrasjonen av et legemiddel i blodplasma.

Prolaktin – Hormon som blant annet styrer produksjonen av melk i brystene

Testosteron – Mannlig kjønnshormon

Retensjon – Med "retensjon i behandling" menes vanligvis hvor stor andel av en pasientgruppe som blir værende i behandlingen etter en viss periode, vanligvis et år.

Reseptor – Proteiner i hjernen som molekylene fra bestemte stoffer binder seg til og virker gjennom. Det finnes en rekke opioidreseptorer - **kappa-reseptor**, **my-reseptor**, **NMDA-reseptor** med flere – der molekylene fra heroin, metadon, buprenorfin og andre opioider binder seg i hjernen.

Resoriblett – Tabletter som legges under tungen og suges opp gjennom slimhinnen i munnhulen.

Serum – Blodvann, flytende bestandel av blod etter at både blodceller og koaguleingsstoffer er fjernet. den klare, gulaktige væske som utskilles når blodet leverer seg.

Serumkonsentrasjon – Indirekte mål på konsentrasjon av et legemiddel på virkestedet, i substitusjonsbehandling i hjernen. Den samme dosen gitt til forskjellige personer kan gi meget forskjellige serumkonsentrasjoner. Årsaken er først og fremst at medikamenter omsettes ulikt i leveren fra person til person. Av og til er serumkonsentrasjon kalt **serumspeil**.

Sublingualt inntak – Inntak ved å la stoffet opptas under tungen.

Subkutant inntak – Inntak med sprøyte under huden

Substitusjonsbehandling – Behandlingsmetode for rusmiddelavhengighet der det rusmiddelet pasienten er avhengig av erstattes av et lignende middel som i større grad muliggjør stabilisering av pasienten. Ved opioidavhengighet erstattes for eksempel heroin av metadon eller buprenorfin.

Terapeutisk referanseområde – Serumkonsentrasjoner (se over) innen et terapeutisk referanseområde er de som erfaringsmessig gir god virkning av et medikament.

Sammendrag

Denne retningslinjen skal gi råd og anbefalinger ved legemiddelassistert rehabilitering (LAR) av mennesker med avhengighet til heroin eller andre opioider. Retningslinjen, sammen med en egen forskrift, erstatter det rammeverket som ble utformet da LAR ble et landsdekkende tilbud i 1998.

Retningslinjen er utarbeidet på bakgrunn av forslag gitt av en bredt sammensatt arbeidsgruppe og bygger på den best dokumenterte kunnskapen på området på utgivelsestidspunktet. Den vil særlig være av interesse for

- tjenesteutøvere som arbeider med pasienter som mottar substitusjonsbehandling
- pasienter i LAR og andre rusmiddelavhengige
- pårørende til rusmiddelavhengige

Retningslinjen kan også være av interesse for andre som er engasjerte i behandling av rusmiddelavhengige uten å være direkte involvert som pasient, pårørende eller tjenesteutøver.

Behandling med opioidholdige legemidler (substitusjonsbehandling) av mennesker med heroinavhengighet har vist seg å redusere forbruket av heroin, gi redusert dødelighet og bedret livskvalitet. I tillegg hjelper det pasienter å bli lengre i behandling og reduserer risiko for smittsomme sykdommer. Dersom behandlingen kombineres med psykososial rehabilitering, øker effekten av behandlingen.

En egen Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering regulerer formål, inntak, utskrivning og kontrolltiltak knyttet til LAR. Formålet med behandlingen er å bidra til at mennesker med opioidavhengighet motiveres til økt livskvalitet og at den enkelte får bistand til å endre sin livssituasjon gjennom gradvis bedring av sitt optimale mestrings- og funksjonsnivå. Formålet er også å redusere skadene av opioidmisbruket og faren for overdosedødsfall.

Legemiddelassistert rehabilitering skal ikke være førstevalget av behandling for opiatavhengighet. Dette gjelder likevel ikke dersom legemiddelassistert rehabilitering etter en helhetsvurdering klart vil være det mest egnede og forsvarlige behandlingsalternativet.

Pasientens alder skal tillegges særskilt vekt ved vurdering av om LAR skal tilbys.

For å sikre at pasienten får et helhetlig behandlingstilbud er behandlingsansvaret er lagt til spesialisthelsetjenesten gjennom hele forløpet. Myndighet til å forskrive LAR-legemiddel kan delegeres til lege i helsetjenesten i kommunen, fortrinnsvis fastlege, når pasienten er stabilisert.

Spesialisthelsetjenesten vil ha ansvar for en eventuell avvikling av behandlingstilbudet.

LAR-legemiddel er sterkt avhengighetsskapende og har stor gateverdi. For å sikre at legemiddelet ikke blir omsatt eller gitt videre til uvedkommende, vil utlevering kunne underlegges streng kontroll. LAR-forskriften gir hjemmel for kontroll med utlevering og overvåket inntak av legemiddelet, samt gitt muligheter for å ta prøver av pasienten til kontrollformål. Kontrolltiltakene skal tilpasses den enkeltes situasjon etter en samlet vurdering.

Indikasjonen for LAR er opioidavhengighet, slik den er definert i de internasjonale sykdomsklassifikasjonene. Indikasjonen skal dokumenteres ved hjelp av sykehistorie, klinisk undersøkelse og relevante supplerende undersøkelser. Dokumentasjonen skal vurderes av tverrfaglig spesialisert helsetjeneste etter henvisning fra kommunens sosial- og/eller helsetjeneste. Ved vurderingen skal det tas hensyn til varighet av avhengigheten, tidligere behandlingserfaring og alder. På bakgrunn av disse vurderingene skal spesialisthelsetjenesten vurdere det mest egnede behandlingstilbudet til pasienten. I vurderingen skal pasientens ønske vektlegges.

Både metadon og buprenorfin har vist seg å være effektive legemidler i substitusjonsbehandlingen. Pasienter som bruker metadon har vist seg å bli værende i behandling i noe større grad enn de som bruker buprenorfin. I internasjonal sammenheng anses metadon å være det mest kostnadseffektive legemidlet. Buprenorfin er på grunn av sin virkningsprofil ansett som et tryggere preparat med hensyn til risiko for overdoser. Kombinert med nalokson anses dette legemidlet å gi mindre risiko for misbruk. Retningslinjen anbefaler derfor buprenorfin med nalokson som førstevalg. Det skal allikevel legges vekt på pasientens ønske ved valg av legemiddel.

Opioidavhengighet er en sammensatt lidelse, med stort behov for behandling og oppfølging fra mange instanser. Pasienten skal få tilbud om behandling for andre sykdommer i spesialisthelsetjenesten. Det skal legges stor vekt på rehabilitering og omsorg i kommunen. Å sikre en bolig med tilfredsstillende oppfølging er særlig viktig, samt bistand til utdanning, arbeid eller annen meningsfull aktivitet. Individuell plan er et nyttig verktøy for å koordinere innsatsen, og alle pasienter i LAR bør tilbys dette.

LAR vil for de fleste være en langvarig behandling, som vil kunne være hele livet. Behandlingsinnsatsen vil måtte tilpasses den enkeltes ønsker og behov og vil kunne variere, avhengig av dette. Det er påvist en økt dødelighet ved avslutning av behandling. Ufrivillig avslutning skal derfor bare kunne foretas ut fra en streng medisinskfaglig vurdering, der risiko for tilbakefall til illegalt bruk skal vektlegges. Pasienter som selv ønsker å avslutte behandling, bør få tilbud om tett oppfølging. Pasienter som har avsluttet behandling, bør tas raskt inn igjen dersom de får tilbakefall eller av andre grunner ønsker å gjenoppta behandlingen.

Varig substitusjonsbehandling utenfor LAR er ikke anbefalt. Behandling kan imidlertid startes opp som ledd i en nedtrappingsplan der det er alvorlig fare for liv og helse. Dette skal sikre at pasienter får rask behandling når det er indikasjon for

dette. Behandlingen skal underlegges de samme kriteriene som behandling innenfor LAR. Dersom det vurderes at pasienter kan ha nytte av LAR, skal pasienten henvises til tverrfaglig spesialisert behandling for en vurdering.

HØRINGSUTKAST

1. Mål, bakgrunn, oppdrag

1.1 Pasientgruppe, mål og målgruppe for retningslinjen

Retningslinjen gir anbefalinger om legemiddelassistert rehabilitering – LAR – for pasienter med påvist opioidavhengighet

Målet med retningslinjen er

- å regulere det kliniske tilbudet i LAR gjennom en faglig retningslinje framfor de rundskriv og de veiledere som til nå har regulert tilbudet
- å sikre at LAR-tilbudet så langt mulig samsvarer med forskningsbasert kunnskap
- å harmonisere LAR-tilbudet i Norge og rette opp uønskede regionale forskjeller
- å harmonisere LAR-tilbudet med rusreformen å bringe brukermedvirkning sterkere inn i regelverket rundt LAR

De kliniske spørsmålene som besvares i retningslinjen er, i overensstemmelse med mandatet,

- diagnostisering og utredning av personer med opiattdominert rusmiddelavhengighet
- avrusing/avrusning som ledd i legemiddelassistert rehabilitering
- medikamentell behandling i legemiddelassistert rehabilitering
- samarbeid mellom primærhelsetjeneste, sosialtjeneste og spesialisthelsetjeneste, inklusive bruk av Individuell plan, i legemiddelassistert rehabilitering
- tiltak på kommunenivå, inklusive bruk av Individuell plan, i legemiddelassistert rehabilitering

Målgruppen for retningslinjen er

- tjenesteutøvere som arbeider med pasienter som mottar substitusjonsbehandling, særlig helsepersonell i tverrfaglig spesialisert rusbehandling
- helsepersonell i kommunehelsetjenesten
- ansatte i NAV og sosialtjenesten
- apotekansatte
- ansatte i kriminalomsorgen
- pasienter i LAR og andre rusmiddelavhengige

- pårørende til rusmiddelavhengige
- Retningslinjen skal også være av interesse for andre som er engasjerte i behandling av rusmiddelavhengige uten å være direkte involvert som pasient, pårørende eller tjenesteutøver.

1.2 Bakgrunn for utarbeiding av retningslinjen

I 2003 fikk Sosial- og helsedirektoratet i oppdrag å foreta en evaluering av LAR. Evalueringen ble ferdigstilt i 2004. I evalueringen¹ ble det påpekt at det har utviklet seg så store regionale ulikheter i LAR i Norge at ulikhetene må skyldes sedvane og ideologi mer enn forskningsbasert kunnskap. Særlig gjelder dette

- valg av legemiddel
- valg av dose
- kontrollrutiner
- tolking av kriterier for inntak og utskrivning

Samtidig ble det påvist at en stor andel LAR-pasienter ikke fikk den sosialfaglige oppfølgingen de hadde behov for.

Det siste ble senere bekreftet av funnene i Helsetilsynets tilsyn med sosialtjenestens arbeid med rusmiddelmisbrukere i 2004 (3) og i Riksrevisjonens undersøkelse av tiltak for rusmiddelmisbrukere (4).

I Sosial- og helsedirektoratets anbefalinger til departementet etter LAR-evalueringene (5) ble det anbefalt at det skulle utarbeides en nasjonal faglig retningslinje for substitusjonsbehandlingen i Norge. Oppdraget ble gitt Sosial- og helsedirektoratet i St.prp.nr.1 (2005-2006) (6): "Som en oppfølging av evalueringen av LAR og de faglige anbefalinger som er gjort på bakgrunn av denne, vil Helse- og omsorgsdepartementet gi Sosial- og helsedirektoratet i oppdrag å utarbeide faglige retningslinjer for LAR og for annen tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelmisbrukere." [...] "Departementet vil arbeide ut fra at det skal fastsettes en egen forskrift. ".

1.3 Føringer

I Sosial- og helsedirektoratets anbefalinger til departementet etter LAR-evalueringene ble følgende overordnede anbefalinger gitt vedrørende organisering og lovmessig forankring (5):

- Hovedmodellen for LAR bør være et trepartsarbeid mellom spesialisthelsetjenesten, fastlegen og sosialtjenesten
- LAR anbefales organisatorisk integrert i helseforetakene i den spesialiserte tverrfaglige behandling for rusmiddelmisbrukere

¹ Evalueringsrapportene er samlet på helsedirektoratet.no (2)

- LAR anbefales alminneliggjort faglig som del av det generelle tiltaksapparat for rusmiddelmissbrukere
- LAR anbefales regulert gjennom samme lovgivning som annen tverrfaglig rusmiddelbehandling

Disse anbefalingene har ligget til grunn for retningslinjearbeidet.

I forbindelse med rusreformen ble den spesialiserte delen av LAR organisatorisk og lovmessig integrert i spesialisthelsetjenesten. Med dette fikk pasienter i LAR pasientrettigheter på lik linje med andre som har behov for helsehjelp. I dag er derfor behandlingen regulert både i pasientrettighetsloven (7), spesialisthelsetjenesteloven (8), sosialtjenesteloven (9), kommunehelsetjenesteloven (10) og i Legemiddeloven (11).

1.4 Særlig lovregulering av LAR

LAR har, inntil denne retningslinjen trer i kraft, vært regulert av rundskrivene I-35/2000: "Retningslinjer for legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere" (12), I-33/2001 "Legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere" (13) og I-5 2003 "Legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere – nærmere om inntakskriteriene og unntak fra disse" (14).

I Ot prp. Nr. 53 (2006-2007) foreslo departementet en ny hjemmel i spesialisthelsetjenesteloven til å gi nærmere regler om LAR (15). Forslag til forskrift er utarbeidet (1) og er innarbeidet i dette forslaget til retningslinje.

1.5 Begrensninger

I mandatet for retningslinjearbeidet har det ikke inngått å utarbeide anbefalinger for substitusjonsbehandling i kriminalomsorgen eller for apotek-tjenesten da disse områdene er dekket av egne veiledere.

Anbefalinger knyttet til substitusjonsbehandling og graviditet vil bli dekket av en egen retningslinje.

I retningslinjen påpekes behovet for behandling av andre rusproblemer enn opioidavhengighet, liksom behovet for rettidig / samtidig behandling av somatisk og psykisk følgesykkelighet. Å gi anbefalinger om slik behandling faller utenfor retningslinjens rammer.

2 Opioidavhengighet

2.1 Historikk

Råopium, den størknede plantesaften fra opiumsvampen, har vært brukt som legemiddel mot ulike lidelser og som rusmiddel siden oldtiden. Brukens avhengighetskapende karakter har vært godt kjent (16).

Avhengighetspreget bruk av opium i Vesten er kjent siden 1600-tallet. Etter oppdagelsen av henholdsvis morfin (1823) og heroin (1874) så en raskt avhengighetspreget bruk av disse stoffene. Oppfinnelsen av injeksjonssprøyten midt på 1800-tallet bidro til omfattende samfunnsmessige problemer knyttet til stoffenes rusvirkning. Illegal produksjon og handel med opium og heroin rammes i dag av et omfattende internasjonalt avtaleverk (16).

Den moderne heroinbruken slik den utviklet seg i USA midt i forrige århundre, utgjør bakgrunnen for utviklingen av substitusjonsbehandling med metadon som forskerne legen Vincent P. Dole og psykiateren Marie Nyswander med medarbeidere utviklet på 1960-tallet i New York. Erfaringene ledet forskergruppen til å definere opioidavhengighet som "a metabolic disease" ("en stoffskiftesykdom") (17). I 1997 beskrev et enstemmig ekspertpanel i National Institute of Health i USA "that addiction to opiate drugs such as heroin is a disease of the brain and a medical disorder that can be effectively treated" ("at avhengighet av opiat er en hjernesykdom og en medisinsk lidelse som effektivt kan bli behandlet") (18).

Dole og medarbeidere prøvde ut selvadministrering av ulike opioider og erfarte at når pasientene brukte metadon, viste de mindre ruspreget atferd og begynte å etterspørre rehabiliterende tiltak. Disse erfaringene har ligget til grunn for all senere substitusjonsbehandling av opioidavhengighet (19).

Sykdomsdefinisjonen av opioidavhengighet er nå tatt inn i de internasjonale klassifikasjonssystemene av sykdommer ICD og DSM (20;21). (Se kapittel 6, bilag 1).

Substitusjonsbehandling med metadon og seinere også buprenorfin har gradvis vokst fram til å bli den dominerende behandlingsformen for opioidavhengighet på verdensbasis (22). En drivende faktor i denne utviklingen har vært den omfattende overdosedødelighet og oversykkelighet, særlig hiv-infeksjon, som er knyttet til illegal heroinbruk. Sprøytebruk, vanligvis av heroin, er i dag ansvarlig for en betydelig andel av nye hiv-infeksjoner, i Øst-Europa og sentral-Asia nær 70 prosent (23). Metadon ble innlemmet i WHO-listen over essensielle legemidler i 2005 og buprenorfin i 2007 (24).

Kritikere påpeker at den regelmessige tilførselen av opioider i substitusjonsbehandling opprettholder og kan skape tyngre avhengighet enn det den opprinnelige heroinavhengigheten representerte. De peker også på mangelfull kunnskap om langtidsvirkninger av behandlingsformen og konkluderer at slik behandling derfor bare bør benyttes i liten utstrekning.

De senere årene har antallet overdosedødsfall der metadon inngår, økt i en rekke land. I Danmark fant en i 2005 eksempelvis metadon i blodet til rundt halvparten av de som dør av overdose (25). I Norge økte antallet overdosedødsfall med metadon i blodet fram til 2005, men antallet synes seinere å ha stagnert (26). For å møte denne utviklingen er økt bruk av buprenorfin i stedet for metadon og krav om økt kontroll foreslått som løsninger.

FNs organ for narkotikakontroll, UNOCD anslår at det globalt er rundt 16 millioner brukere av illegale opioider. 11 millioner, i hovedsak menn, bruker heroin, sammenlignet med 9,2 millioner på slutten av 1990-tallet (22). Det europeiske narkotikaorganet EONN anslår at det var om lag 1,5 millioner "problembbrukere av opioider" i EU og Norge i 2006. Av disse mottok 0,6 millioner substitusjonsbehandling (27). I USA mottar 240 000 av 900 000 mennesker med opioidavhengighet slik behandling (28).

2.2 Opioidavhengighet i Norge i dag

Bruk av opioider var et tydelig, men begrenset, innslag i det moderne narkotikaproblemet i Norge da det oppsto på 1960-tallet. I den første narkotikameldingen i 1975 står at *"heroin er bare konstatert rent sporadisk, mens bruk av andre stoffer i opiumsgruppen viser ... stort sett lave tall"* (29). Heroin ble som i andre land gradvis det foretrukne rusmiddelet blant sprøytebrukere også i Norge.

Sprøytebruk nådde en topp rundt årtusenskiftet da antall sprøytebrukere var anslått til 12 000–15 000 personer. Antallet ble i 2005 anslått til 8 200–12 500. Anslagsvis 85 prosent er heroinbrukere (30).

Hvor mange som har en avhengighetspreget bruk av røykeheroin, er ukjent. Nyere undersøkelser viser en økt debutalder for heroinbruk de siste årene, en økt andel brukere som debuterer med heroinrøyking og tilsvarende en økt debutalder for inntak av heroin med sprøyte (31).

Stipulert dødelighet i ubehandlede grupper heroinbrukere ligger på 2-5 prosent årlig, avhengig av hvilken del av gruppen som undersøkes (32). Norske etterundersøkelser av pasienter behandlet i tiltak som sikter mot opphør av all bruk av morfinstoffer peker mot at dødeligheten går ned, men likevel forblir høy, rundt 2 prosent, et tall som har holdt seg over tid og også bekreftes i internasjonale studier (33).

Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF), Universitetet i Oslo, (tidligere Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer) har undersøkt dødeligheten

blant norske LAR-pasienter på venteliste, i behandling og etter utskrivelse for årene 1998-2003. Dødeligheten pr 100 pasientår var 2,4 for pasienter på venteliste til LAR, 1,4 for pasienter i LAR og 3,5 for pasienter utskrevet fra LAR. På venteliste skyldtes 86 prosent av dødsfallene overdose, mens overdosene sto for 40 prosent av dødsfallene under LAR og 72 prosent av dødsfallene etter utskrivelse fra LAR (34).

Heroinbrukere preges ofte av omfattende somatisk og psykisk sykkelighet, uansett inntaksmåte. Ernæringstilstanden og tannhelsen er generelt dårlig. Injeksjonsbruk med deling av sprøyter og manglende hygiene fører ofte til alvorlige infeksjonssykdommer som ulike hepatitter og i noen grad hiv-infeksjon (28;33;34).

2.3 LAR i Norge

Metadonbehandling ble forsiktig utprøvd i noen få prosjekter seint på 1960-tallet og i 1970-årene, men i det store og hele valgte Norge å bygge opp et behandlingsapparat uten innslag av medikamentelle tiltak og i stor grad med kritisk syn på sykdomsforståelse av avhengighet. Først etter påvisning av en norsk hiv-epidemi blant sprøytebrukerne kom en seriøs debatt om substitusjonsbehandling gradvis i gang. Etter prosjektet Metadonbehandling av HIV-positive stoffmisbrukere med langtkommen immunsvikt (35) og Metadonprosjektet i Oslo (MiO) (36) ble metadonbehandling gjort landsdekkende fra 1998. Fra år 2002 ble buprenorfin systematisk tatt i bruk.

Fra første stund har det vært bred politisk og faglig enighet om at substitusjonsbehandling i Norge skal ha rehabilitering som mål, noe navnene Metadonassistert rehabilitering (MAR) og seinere Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) vitner om. Samtidig har de norske tiltakene vært preget av streng kontroll sammenlignet med en rekke andre land. Inntakskriteriene har vært blant de strengeste i Europa.

Streng kontroll og til dels lange ventelister for å komme med i LAR har medført et sterkt press for å liberalisere rammeverket rundt substitusjonsbehandling de siste årene. På den annen side har den mangelfulle psykososiale rehabiliteringen som LAR-evalueringen avdekket og de økte problemer knyttet til lekkasje av substitusjonslegemiddel til et illegalt marked, ført til forslag om å senke inntakstakten og øke kontrollen.

2.4 Hvem er pasientene i LAR

SERAF (tidligere Seksjon for Kliniske rusmiddelproblemer, SKR) samler systematisk inn data fra LAR som presenteres i en årlig statusrapport. Til tross for svakheter i datagrunnlaget og mulighet for ulike tolkninger gir

statusrapportene et godt grunnlag for å vurdere pasientgrunnlaget, resultater av behandlingen og mulige uheldige bivirkninger / skader av behandlingen.

Statusrapporten for 2007 (37) viste som tidligere rapporter en aldrende pasientgruppe med gjennomgående dårlig psykisk og somatisk helse der en stor andel lever av offentlige ytelser. Det er fortsatt betydelige ulikheter mellom LAR-sentrene på de fleste innsats- og effektvariabler. Det ser ut til at sentre med mer systematisk rehabiliteringspraksis, med større vekt på kontroll og med mer personellressurser i forhold til antallet pasienter peker seg ut med best behandlingsresultater uttrykt som lav rusmiddelbruk, høyere rehabiliteringsgrad og mer fornøyde pasienter og behandlere.

I det følgende refereres nasjonale gjennomsnittstall fra statusrapporten for 2007 (37).

Gjennomsnittsalderen var i overkant av 40 år. En spørreundersøkelse gjennomført av Helsedirektoratet sommeren 2008 avkreftet at det skjer en glidning i retning av at stadig yngre pasienter tas inn i LAR.

En tredjedel av pasientene var kvinner.

Nær åtte av ti bodde i egen bolig.

Vel tre fjerdedeler levde av sosialhjelp / ulike trygder / støtteordninger og var verken i hel- eller deltidsarbeid.

Hver fjerde pasient i LAR hadde så dårlig fysisk helsetilstand at det ble vurdert til å påvirke livsførsel og livskvalitet siste fire uker. To av tre pasienter var smittet med hepatitt C virus. I underkant av tre prosent var hiv-smittet.

Omtrent en av fem pasienter ble vurdert til å være plaget av alvorlig angst siste fire uker og noe færre av alvorlig depresjon. Tre prosent hadde opplevd en overdose siste år, mens litt under to prosent hadde forsøkt å ta livet av seg.

Noe over halvparten ble vurdert å ha hatt god rusmestring de siste fire ukene, mens hver åttende pasient hadde hatt en avhengighetpreget rusmiddelbruk.

Drøye 15 prosent får i følge Statusrapport 2007 forskrevet benzodiazepin, mens over 40 prosent har brukt slike stoffer siste fire uker. En nylig publisert artikkel om benzodiazepinforskrivning i LAR (38) viser at 40 prosent av LAR-pasientene har fått forskrevet benzodiazepin minst en gang. Forfatterne finner at mengde forskrevet benzodiazepin var høyest i det de kaller liberale programmer. Sovemedisin ble i større grad forskrevet til eldre pasienter og angstlegemiddel i større grad til pasienter som fikk høye doser substitusjonslegemiddel.

Merknad [mbl1]: Tall fra Statusrapport for 2008 legges inn før publisering.

2.5 Hvor mange LAR-pasienter i framtida?

I 2006 nedjusterte Statens institutt for rusmiddelforskning (SIRUS) anslaget over antallet sprøytebrukere i landet (se 2.2). Ut fra antagelsen om at 85 prosent av alle sprøytebrukere er heroinbrukere, vil antallet injiserende heroinbrukere ligge mellom 7000–10 600 i 2004/2005 (30).

Basert på anslag over antall sprøytebrukere, erfaringer fra andre land og en vurdering av tilstrømmingen til LAR anslo Sosial- og helsedirektoratet i 2005 at rundt 7000, eller 70 prosent av de antatt opioidavhengige i Norge, vil kunne dra nytte av substitusjonsbehandling (39).

Det foreligger ingen vurdering av hvor mange som røyker heroin/inntar opiater på annen måte enn ved injisering eller hva slags behandlingsbehov disse har. Av pasienter i LAR har nesten alle tatt til nå heroin med sprøyte.

Tilstrømmingen til LAR synes å ha avtatt noe de siste årene. Det er færre inntak og færre registrerte som venter på behandling. I 2007 var det 955 nye pasienter og 298 på søke-/venteliste. Antallet som slutter i LAR, har holdt seg rundt 500 (2007: 562) mens andelen tidligere pasienter som tas inn, øker. I 2007 var nær 30 prosent av alle inntatte tidligere pasienter. Andelen som avslutter behandlingen ser således ut til å minske.

Ved utgangen av 2008 var 4913 pasienter i aktiv behandling, og totalt har det vært 7143 pasientforløp i LAR siden oppstarten av det nasjonale tilbudet. Sosial- og helsedirektoratet anslo i 2005 at 7000 mennesker med opioidavhengighet ville kunne ha nytte av slik behandling. Samlet sett velger Helsedirektoratet å holde fast ved anslaget på 7000 potensielle LAR-pasienter i Norge, men understreker at tallmaterialet som anslaget er basert på, er usikkert.

3 Metode i retningslinjearbeidet

3.1 Hva er faglige retningslinjer?

"Helsedirektoratets faglige retningslinjer gir uttrykk for hva direktoratet anser som god praksis på utgivelsestidspunktet. Faglige retningslinjer er i prinsippet anbefalinger og råd, og skal bygge på god, oppdatert faglig kunnskap. Retningslinjene er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteytere må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten.

Faglige retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottakerne, men kan langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte faglige retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet i lovverket. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de faglige retningslinjene, bør en dokumentere dette og være forberedt på å begrunne sitt valg" (40).

I arbeidet med å utarbeide retningslinjen har en tilstrebet å følge framgangsmåten som er beskrevet i Retningslinjer for retningslinjer (40).

3.2 Hvem har utarbeidet retningslinjen?

3.2.1 Arbeidsgruppe

I november 2005 oppnevnte Helsedirektoratet en arbeidsgruppe til å utarbeide en *"Nasjonal faglig retningslinje for medikamentell behandling og rehabilitering av opioidavhengige"*.

Gruppen har vært ledet av **Arne Johannesen**, overlege, psykiatrisk klinikk, Sykehuset telemark HF og ellers bestått av

Helge Waal, professor og overlege, Universitetet i Oslo, Senter for rus og avhengighetsforskning, SERAF

Wenche Haga, klinikkssjef Stiftelsen Bergensklinikkene, avdeling LAR

Berit Nordstrand, overlege, LAR Midt

Bente Øfsti, ruskonsulent Asker kommune, sosialtjenesten

Kai Brynjar Hagen, fastlege, Bodø

Oddhild Hovden, sosialkurator, Skedsmo kommune, rusteamet

Reidar Høifødt, avdelingsleder/overlege Universitetssykehuset i Nord-Norge

Jan Lanesskog, sjefpsykolog Tyrilistiftelsen

Edle Ravndal, professor UiO, forsker Statens institutt for rusmiddelforskning, SIRUS

Lise Aasmundstad, daglig leder RehabPiloten, representant for pasientgruppa
Prosjektet ble forankret i direktoratets rusmiddelavdeling med **Martin Blindheim**, seniorrådgiver, som koordinator.

Arbeidsgruppa begynte sitt arbeid i desember 2005 og hadde sitt siste møte 20 november 2008.

3.2.2 *Habilitet*

Klinikkssjef **Wenche Haga** rapporterer at hun har mottatt honorar fra LAR-Øst for forelesninger på Nasjonale LAR-konferanser. Overlege **Berit Nordstrand** rapporterer at hun har mottatt honorar fra legemiddelfirmaet Schering-Plough for forelesninger på konferanser. Daglig leder **Lise Aasmundstad** rapporterer at hun er leder for eget firma RehabPiloten som arbeider med oppdrag innen LAR, at hun var med og startet pasientorganisasjonen LARNett Norge, satt som nestleder og mottok honorar der til 2006, og at hun er betalt redaktør for bladet LARposten.

Ingen av de andre deltakerne i arbeidsgruppa har rapportert mulige interessekonflikter.

Helsedirektoratet har vurdert mulige interessekonflikter og har ikke funnet at noe av dette er i strid med habilitetsreglene.

3.2.3 *Referansegruppe*

Tidlig i prosessen ble en bredt sammensatt referansegruppe nedsatt, der en rekke organisasjoner, blant dem fire bruker/pasientorganisasjoner, var invitert til å delta. Gruppa har hatt tre dagskonferanser i løpet av prosjektperioden, den første for å kommentere mandatet og søkestrategien i kunnskapsoppsummeringen, de andre for å kommentere ulike utkast til retningslinje.

3.2.4 *Innsyn i prosessen*

Det har vært et mål for direktoratet at arbeidet i så stor grad som mulig skulle være tilgjengelig for innsyn fra interesserte og impliserte.

Det har vært avholdt tre rådslag for å få kommentarer til utkast til retningslinje, ett med sosial- og helsetjenesten i kommunene og tre med brukerorganisasjonene.

Ved en rekke anledninger har utkast og utvalgte problemstillinger vært lagt fram for ansatte i LAR i ulike nasjonale og regionale fora og i ulike konferanser omkring i landet.

For å sikre innsikt og mulighet for å bidra, har retningslinjen hatt et eget nettsted (41) der relevante prosjektdokumenter har vært lagt ut, samt

kunnskapsrapportene, en rekke retningslinjer fra andre land og ulike innspill til prosjektet.

3.3 Oppdrag og mandat

Arbeidsgruppas arbeid har delvis bygget på mandat fra direktoratet, delvis på oppdrag fra HOD, delvis på ulike overordnede føringer (se kapittel 1).

Etter LAR-evalueringene i 2004 synes det å være bred enighet om at substitusjonsbehandling i Norge så langt mulig skal normaliseres på linje med annen behandling av kroniske lidelser og skal integreres i helse- og sosialtjenesten for øvrig. Dette er føringer som arbeidsgruppa har lagt til grunn for sitt arbeid.

I departementets oppdrag ligger et pålegg om å legge særlig vekt på den psykososiale oppfølgingen av LAR-pasientene, et tilleggsoppdrag om å beregne de økonomiske konsekvensene av retningslinjen både for kommune / stat og et pålegg om å bistå departementet i utviklingen av en LAR-forskrift.

Arbeidsgruppas mandat var av direktoratet formulert slik:

"LAR-tiltak i Norge skal i framtida fortsatt ha rehabilitering som mål, forstått slik at pasienten sammen med den medikamentelle behandlingen skal få nødvendig hjelp til å oppnå sitt optimale funksjonsnivå².

Arbeidsgruppa skal med bakgrunn i dette og på grunnlag av kunnskapsoppsummeringer av norsk og internasjonal forskningslitteratur utvikle retningslinje for:

- *diagnostisering og utredning av personer med opiattdominert rumiddelavhengighet*
- *avrusing/avrusning som ledd i legemiddelassistert rehabilitering*
- *medikamentell behandling i legemiddelassistert rehabilitering*
- *samarbeid mellom primærhelsetjeneste, sosialtjeneste og spesialisthelsetjeneste, inklusive bruk av Individuell plan, i legemiddelassistert rehabilitering*
- *tiltak på kommunenivå, inklusive bruk av Individuell plan, i legemiddelassistert rehabilitering*

Arbeidsgruppa skal også påpeke områder som krever juridisk avklaring" (42).

² Jfr "Oppfølging av LAR-evalueringene" (5)

3.4 Arbeidsform

3.4.1 Arbeidsgruppa

Helsedirektoratets faglige retningslinjer utarbeides etter en enhetlig metode der anbefalingene er basert på en integrering av den tilgjengelige forskningsbaserte kunnskapen og av pasientenes og klinikernes erfaringsbaserte kunnskap.

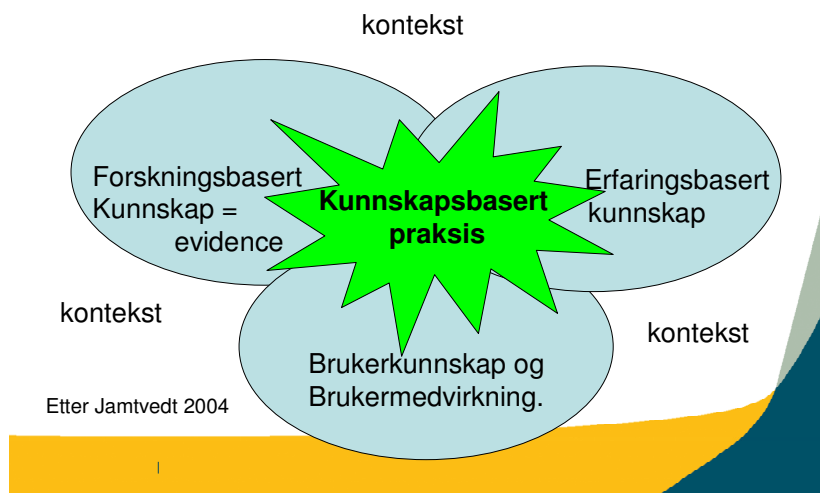
Anbefalingene i en retningslinje skal samtidig være basert på norsk og internasjonal lov og på samfunnets interesser, blant annet vurderinger av kostnader målt mot forventet nytte.

Målet er å bidra til en kunnskapsbasert praksis i tjenestene, illustrert med figuren under.

Merknad [mbl2]: Figuren nyttegnes før publisering.

Kunnskapsbasert praksis

Sosial- og helsedirektoratet



I arbeidsgruppa var pasienter, ulike faggrupper, ulike nivåer i tjenesteapparatet og ulik klinisk tilnærming til substitusjonsbehandling representert.

3.4.2 Konsensusprosesser

Som det framgår under, har kunnskapsoppsummeringene bare i begrenset omfang gitt svar på spørsmål retningslinjen behandler. De fleste anbefalingene er derfor resultat av omfattende konsensusprosesser.

I første omgang har arbeidsgruppa diskutert spørsmålene med målsetting om å nå konsensus der det har vært mulig.

Dernest har deler av utkastet til retningslinje og enkeltanbefalinger vært diskutert med referansegruppa, med ansatte i LAR og i ulike rådslag. Det har vært avholdt to rådslag med pasientorganisasjonene og ett med ansatte i sosialtjenesten.

3.5 Kunnskapsgrunnlaget

3.5.1 Kunnskapsoppsummeringer

En nasjonal faglig retningslinje skal bygge på best tilgjengelig forskningskunnskap.

Nasjonalt kunnskapssenter for Helsetjenesten (Kunnskapssenteret) gjennomførte på oppdrag av arbeidsgruppa en oppsummering av tilgjengelig nasjonal og internasjonal forskningskunnskap. I flere møter med Kunnskapssenteret utformet arbeidsgruppa spørsmål om effekten av legemiddelassistert rehabilitering på ulike utfallsmål. Bestillingen (43) så slik ut: *Hovedformålet for prosjektet er å vurdere effekten av henholdsvis metadon, buprenorfin og naltrekson i behandlingen av personer med opiatavhengighet.*

.....

I tillegg til å vurdere effekten av de tre legemidlene generelt skal kunnskapssoppsummeringen ta stilling til hvordan behandlingseffekten påvirkes av:

- *avvenning fra opiater og andre stoffer før behandlingsstart*
- *pasientens alder, grad av opiatavhengighet, bruk av flere stoffer og behandlingserfaring*
- *dosering/serumkonsentrasjon*
- *kontroll-/belønnings-/sanksjonstiltak*
- *formulering*
- *utleveringsordninger*
- *pasientinformasjon*
- *gjensidig tillit/samarbeid/allianse*
- *brukermedvirkning*
- *kontroll*
- *behandlerens holdninger/stil*
- *behandlerens kompetanse*
- *strukturerte behandlingsopplegg/regelmessighet*
- *kontinuitet.*

National Institute for Clinical Excellence (NICE) i England arbeidet med to tilsvarende kunnskapsoppsummeringer på samme tid (44;45).

Kunnskapssenteret fikk ta del i resultatet av NICE sitt kunnskapssøk. To av

arbeidsgruppas medlemmer med forskningskompetanse deltok seinere i arbeidsgruppa som gjennomgikk litteraturen.

Arbeidsgruppa ble samtidig skolert i bruk ulike system for å vurdere styrken av forskningsresultater.

I Kunnskapssenteret rapport (46) viste det seg at svært få av de spørsmålene som arbeidsgruppa ønsket svar på, lot seg besvare av den forliggende litteraturen. Grovt sett ga kunnskapsoppsummeringen svar på effekten av den medikamentelle behandlingen. Årsaken til dette er at Kunnskapssenteret bare vurderte effektstudier med randomisert kontrollert forskningsmetode (RCT) og lignende som relevante i kunnskapsoppsummeringen.

Etter diskusjon i arbeidsgruppa og i referansegruppa besluttet en derfor å be International Research Institute of Stavanger, IRIS, om å foreta et nytt kunnskapssøk med hovedvekt på tilleggseffekt av psykososiale tiltak i substitusjonsbehandling (47). Dette søket ga svar på noen flere spørsmål.

Etter to kunnskapsoppsummeringer står fortsatt de fleste av spørsmålene som ble stilt av arbeidsgruppa ubesvart.

Det gitte mandatet medfører derfor at de fleste av anbefalingene i LAR-retningslinjen bygger på et evidensgrunnlag som må vurderes som svakt, tilsvarende nivå 3 og 4 i vurderingssystemet SIGN (48) som er benyttet i denne retningslinjen.

For søkestrategier, se kunnskapsoppsummeringene fra Kunnskapssenteret (46) og fra IRIS (47), bilag 1 og 2 til retningslinjen.

3.5.2 Andre lands retningslinjer

I tillegg til kunnskapsoppsummeringene søkte arbeidsgruppa ved oppstart av arbeidet etter relevante retningslinjer fra andre land. En rekke slike ble funnet og vurdert av arbeidsgruppa. Samtlige ble også lagt ut på prosjektets nettside (49).

Disse retningslinjene skiller seg i stor grad fra hverandre både i oppbygging og i anbefalinger. Dette belyser at en rekke forhold ut over det rene forskningsgrunnlaget spiller en rolle når anbefalinger for klinisk praksis utarbeides. Ulike lands lovverk, verdivalg og kultur skiller seg fra hverandre og får betydning for utvikling av medisinske anbefalinger.

Verdens helseorganisasjon har etter avslutningen av dette retningslinjearbeidet publisert sin egen retningslinje for medikamentell behandling av opioidavhengighet (50).

3.6 Gradering av kunnskap og anbefalinger

3.6.1 Gradering av forskningen

Det er utarbeidet flere systemer for å gradere et kunnskapsgrunnlaget. Disse varierer noe. Felles er behovet for å synliggjøre hvilken type forskningsmetode som er brukt i studiene det refereres til og hvordan en vurderer kvaliteten på studiene.

Følgende graderingsmodell fra SIGN er brukt i denne retningslinjen:

Kunnskap som bygger på systematisk metaanalyse av enten populasjonsbaserte kohortstudier, kasus-kontrollstudier eller randomiserte kontrollerte forsøk.	Nivå 1a:
Kunnskap som bygger på minst ett randomisert kontrollert forsøk.	Nivå 1b:
Kunnskap som bygger på minst en godt utformet studie uten randomisering	Nivå 2a:
Kunnskap som bygger på minst en annen type godt utformet kvasi-eksperimentell studie.	Nivå 2b:
Kunnskap som bygger på godt utformede, ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og kasusstudier.	Nivå 3:
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra ekspertkomiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter.	Nivå 4:

Kilde: Retningslinjer for retningslinjer (40).

3.6.2 Gradering av anbefalinger

Anbefalingene i en retningslinje graderes ut fra en helhetsvurdering av den forskningsbaserte kunnskapen, klinisk erfaring på feltet, pasientvurderinger samt vurderinger av etiske, politiske og økonomiske forhold.

Følgende graderingsmodell fra SIGN er lagt til grunn i denne retningslinjen:

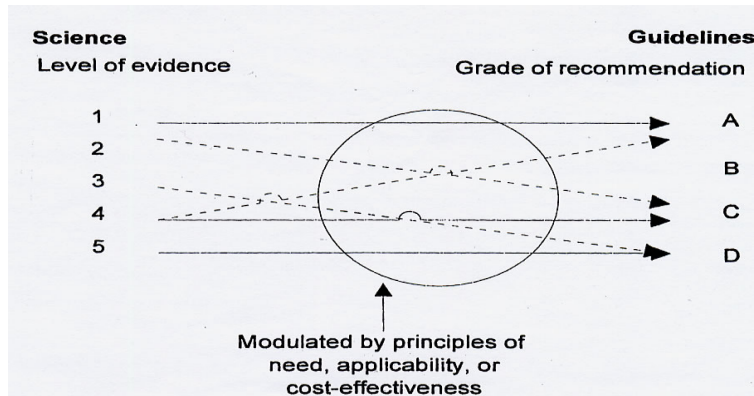
A	Basert på meget god dokumentasjon og vurderinger foretatt av klinisk ekspertise på feltet, samt vurderinger av etiske, politiske og økonomiske forhold. Trenger støtte i minst én randomisert kontrollert studie som en del av en samling litteratur / publikasjoner av overveiende god kvalitet og konsistens i forhold til den spesifikke anbefalingen. Kunnskapsnivå 1a og 1b.
B	Basert på minst én god studie og vurderinger av klinisk ekspertise på feltet, samt vurderinger av etiske, politiske og økonomiske forhold. Trenger støtte i godt utformede kliniske studier, men ingen randomiserte kliniske studier i forhold til den spesifikke anbefalingen. Kunnskapsnivå 2a, 2b, og 3.
C	Trenger støtte i rapporter eller uttalelser fra autoritative ekspertkomiteer og/eller klinisk ekspertise fra andre respekterte autoriteter. Styrkegraden indikerer en mangel på direkte appliserbare kliniske studier av akseptabel kvalitet. Kunnskapsnivå 4.
D	Gode råd for praksis. Anbefalinger for praksis basert på de kliniske erfaringer i gruppen som har utviklet retningslinjene og annen involvert ekspertise samt vurderinger av etiske, politiske og økonomiske forhold.

Når innhentet kunnskap skal vurderes og formuleres til anbefalinger, vil det være en rekke hensyn å ta. Ved siden av hensyn til kliniske erfaringer og pasientverdier, vil det i mange tilfelle være nødvendig å gjøre avveininger knyttet til lovverket, til politiske implikasjoner og til verdigrunnlag. Overordnede nasjonale føringer skal trekkes inn, noe som inkluderer vurdering av samfunnsmessige og helsepolitiske signaler. Dersom ny teknologi og behandling fører til vesentlige endringer finansielt eller organisatorisk, skal overordnede myndigheter medvirke før endelige anbefalinger formuleres.

Følgende figur som er hentet fra European Health Committee's anbefalinger om metoder for utarbeiding av faglige retningslinjer, kan illustrere denne prosessen.

Figuren tydeliggjør at selv om anbefalingene har utgangspunkt i forskningsbasert kunnskap, vil det være nødvendig å trekke inn andre elementer i graderingen:

Merknad [mbl3]: Oversettes og endres noe for bedre overensstemmelse med teksten før publisering.



Figur 1: Skjematisk fremstilling av nivå på kunnskapsgrunnlag sett i forhold til gradering av anbefaling. Hentet fra "Draft Recommendation Rec (2001) of the Committee of Ministers to member states on developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practices" (51).

3.7 Sammenfattende vurdering

Kunnskapsbegrepet knyttet til tverrfaglig spesialisert rusbehandling er i begrenset omfang utforsket og debattert. (Se for eksempel Bergmark 2006 (52), Gossop 2002 (53) og Ravndal 2006 (54)). Erfaringene med kunnskapsinnhenting i dette retningslinjeprojektet understreker behovet for å fortsette en slik diskusjon.

Av de spørsmålene arbeidsgruppa ønsket å få svar, står mange ubesvart. Med det gitte mandatet bygger de fleste av anbefalingene i retningslinjen på et svakt kunnskapsgrunnlag. De aller fleste anbefalingene er basert på klinisk konsensus i arbeidsgruppa.

Særlig gjelder dette anbefalinger for den psykososiale oppfølgingen. Dette er et område der det er påvist omfattende utfordringer. I oppdraget fra Helse- og omsorgsdepartementet ble det bedt om at retningslinjen legger særlig vekt på psykososial oppfølging i kommunen.

Vanskeligheten med å finne forskningsmessig svar på en rekke av de faglige utfordringene klinikerne møter i substitusjonsbehandlingen i Norge belyser et problem som angår flere fagområder enn substitusjonsbehandling av mennesker med opioidavhengighet.

Slik arbeidsgruppa oppfatter det, er retningslinjesystemet bygget på et kunnskapsbegrep i medisinen som refererer til behandling av noenlunde entydige lidelser med ett eller noen få tiltak, vanligvis over kort tid. I et slikt perspektiv er det naturlig å bygge retningslinjer på effektstudier med randomisert design.

Opioidavhengighet er en kronisk lidelse preget av tilbakefall. Det er dessuten en sammensatt lidelse som krever mange ulike tiltak. For flertallet av pasientene regner en at behandlingen kan vare livet ut. Arbeidsgruppa har vanskelig for å se at RCT-studier kan brukes til å belyse effekten av flertallet av tiltak som bør brukes i behandling av slike lidelser.

Årsaken til kunnskapsmangelen ligger også i at rehabiliteringsmålsettinger knyttet til substitusjonsbehandling i stor grad er et særskandinavisk fenomen og at psykososial behandling således i liten grad er forsket på.

I tillegg er det få langsiktige oppfølgingsstudier i LAR-forskningen, både på individ- og gruppenivå. Dette er en svakhet når en vet at substitusjonsbehandling for de fleste pasienter kan være en livslang behandling.

Arbeidsgruppa ønsker å påpeke at for å utvikle substitusjonsbehandlingen i Norge er det behov for studier med langt flere metodiske tilnærminger enn randomisert metode:

- kunnskap fra prospektive og naturalistiske langtidsoppfølginger
- kunnskap fra kvalitative studier
- for studier som belyser effekt av ulike psykososiale rehabiliteringstiltak

4 Rammeverk og organisering

4.1 Trepartsamarbeidet i LAR

Det er ikke identifisert forskning som gir svar på hvordan ulik organisering av tjenestetilbudet i LAR påvirker utfall av behandlingen. Substitusjonsbehandling blir organisert ulikt i ulike land og rammeverket synes å være basert på lokale politiske og faglige vurderinger.

I høringene etter LAR-evalueringene ble det gitt uttrykk for at grunnmodellen for LAR slik den har utviklet seg i Norge som et trepartssamarbeid mellom sosialtjenesten i kommunen, fastlegen og spesialisthelsetjenesten, er god og bør beholdes (5). Begrunnelsen for dette er bl.a. at

- behandling og rehabilitering ofte er langvarig og krever innsats fra både sosial- og helsetjenesten i kommunen
- legemidlene som brukes i substitusjonsbehandling, er sterkt avhengighetsskapende og kan påføre pasienten en skade dersom opioidavhengigheten ikke er klart etablert
- mennesker med opioidavhengighet i betydelige grad lider av somatisk og psykisk sykdom som trenger utredning og behandling i spesialisthelsetjenesten
- det ofte er behov for annen behandling innenfor tverrfaglig spesialisert behandling

Også risikoen for at legemidler kan komme på avveie og bidra til økt risiko for rusmiddelbruk, avhengighet og eventuelt dødsfall hos andre, understreker spesialisthelsetjenestens ansvar for sikkerheten i behandlingen.

Det er i forskrift fastsatt at oppstart og avvikling av LAR skal beslattes av spesialisthelsetjenesten. Henvvisning fra sosial- og/eller helsetjenesten skal vurderes av vurderingsenhet i tverrfaglig spesialisert behandling (1).

LAR som behandlingsform er etter dette tverrfaglig spesialisert behandling for rusmiddelavhengige. Det medisinske oppfølgingsansvaret i kommunen er regulert i kommunehelsetjenesteloven. Tilgangen til sosiale tjenester og ytelser reguleres av sosialtjenesteloven. Det er derfor hensiktsmessig å organisere arbeidet i LAR som et samarbeid mellom spesialisthelsetjenesten og kommunens sosial- og helsetjeneste.

Trepartsamarbeidet i LAR er anbefalt i Sosial- og helsedirektoratets LAR-anbefalinger, i retningslinjeoppdraget fra departementet og i mandatet for arbeidsgruppa.

4.2 Organisering av LAR på spesialistnivå

De regionale helseforetakene skal sørge for at personer med fast bopel eller oppholdssted innen helseregionen tilbys nødvendig spesialisthelsetjeneste i og utenfor institusjon, herunder "tverrfaglig spesialisert behandling for rusmiddelmisbruk".

De enkelte virksomheter som (pekes ut til å) har behandlingstilbud til LAR-pasienter, skal sørge for at behandlingen er forsvarlig og av god kvalitet.

Da LAR ble et nasjonalt behandlingstilbud, ble det opprettet egne spesialiserte LAR-sentre i gråsonen mellom helsetjeneste og rusbehandling. Departementet har godkjent LAR-sentre med hjemmel i forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek, jf. § 2-1 tredje ledd bokstav d. Etter rusreformen er sentrene blitt en del av spesialisthelsetjenesten. LAR-sentrene har mottatt henvisningene til LAR, vurdert behovet for behandling og i stor grad deltatt i oppfølgingen av pasientene.

LAR er nå innarbeidet i tverrfaglig spesialisert behandling for rusmiddelavhengighet. I tråd med styringskrav i oppdragsdokument til de regionale helseforetakene skal RHF sørge for at pasienter som er henvist til LAR, får en helhetlig vurdering av hvilke(t) behandlingstiltak pasienten bør tilbys. Videre skal RHF'ene sørge for at pasienter med rett til nødvendig helsehjelp som ikke får tilbud om LAR, gis tilbud om annen tverrfaglig spesialisert behandling. Dessuten skal det sørges for vurdering av behov for annen behandling i spesialisthelsetjenesten.

For at mennesker med rusmiddelavhengighet som ikke har rett til LAR, skal få oppfylt sin rett til annen type rusbehandling, må vurdering av henvisninger til LAR bli foretatt av samme vurderingsenhet som for annen henvisning til tverrfaglig spesialisert behandling.

Ved å integrere LAR i det generelle tiltaksapparatet vil bredere behandlingstilbud kunne gis ved de enheter som er opprettet for tverrfaglig spesialisert rusbehandling. Enhetene vil stå ansvarlig for behandlingen som blir tilbudt og må sikres tilstrekkelig kompetanse for å ivareta bredden av nødvendige tiltak.

For å lette samarbeidet med kommunale tjenester vil det være hensiktsmessig å utvikle kompetanse i spesialisthelsetjenesten på desentralisert nivå. I veileder for distriktpspsykiatriske sentra (DPS) er det anbefalt å opprette ruspoliklinikker for å styrke behandlingstilbudet til mennesker med ruslidelser (55).

DPS skal ha et nært samarbeid med kommunale tjenester og har i henhold til spesialisthelsetjenesteloven (8) et veiledningsansvar overfor disse. Ved å opprette desentraliserte team med ansvar for tverrfaglig spesialisert behandling styrkes muligheten for integrert behandling for opioidavhengige med samtidig psykisk lidelse.

En desentralisering vil kunne gå ut over den spesifikke faglige LAR-kompetansen som er opparbeidet i de regionale senterne. Behovet for nærhet til pasienten og behovet for spesialisert kompetanse må veies mot hverandre.

Ivaretagelse av begge hensyn kan skje ved at et regionalt kompetansemiljø beholdes med særskilte spesialiserte oppgaver, herunder oppfølging av kompliserte tilstander.

4.3 Nasjonal kompetanse

Siden 2002 har pasientstatus og tjenestetilbud i LAR vært løpende evaluert og dokumentert gjennom årlige statusrapporter. Fra 2007 har dette arbeidet vært utført av Senter for rus og avhengighetsforskning, SERAF, i samarbeid med LAR-Øst, nasjonalt kompetansesenter for LAR med ansvar for evaluering, forskning og opplæringsoppgaver. En fortsatt løpende evaluering av sammenstilte pasientdata og av pasientforløp i LAR vil fortsatt være nødvendig.

Kunnskapsoppsummeringene (46;47) identifiserte begge en rekke spørsmål vedrørende LAR som bare kan besvares av videre forskning. Slik forskning er det naturlig å iverksette og koordinere nasjonalt.

Det vil fortsatt være behov for utvikling av kompetanse innenfor LAR, herunder pasientopplæring. Ansvaret ligger på de utøvende tjenestenivåer. Det vil imidlertid være hensiktsmessig at utvikling av opplæringstiltak ivaretas nasjonalt for å sikre lik grunnopplæring over hele landet og for å sikre forankring i forskning.

Et nasjonalt forskningsinstitutt bør ha et overordnet ansvar for

- **evaluering av behandling og rehabilitering**
- **koordinering av forskning**
- **utvikling av opplæringsprogram som kan implementeres på ulike behandlingsnivåer. (D)**

4.4 Kvalitetssikring

Den faglige retningslinjen skal sikre at behandling og rehabilitering av mennesker med opioidavhengighet er basert på forskningsbasert kunnskap, kliniske erfaringer og pasientenes verdier og preferanser. Kunnskapsgrunnlaget er under konstant revisjon og ny forskning og erfaring vil kunne endre beslutningsgrunnlaget for gitte anbefalinger.

Retningslinjen bør revideres regelmessig ut fra endringer i kunnskapsgrunnlaget. (D)

Enhver som yter helsetjeneste, skal sikre at den er forsvarlig og at det utarbeides internkontrollsystemer (56).

Anbefalinger i de faglige retningslinjene bør innarbeides i helsetjenestens kvalitetssystemer. (D)

Kvalitetsindikatorer kan bidra til å følge kvaliteten på den løpende behandlingen og rehabiliteringen. Opprettelse av kvalitetsregister vil kunne være hensiktsmessig for å få en samlet oversikt over effekt av behandlingen.

Det bør utvikles kvalitetsindikatorer og opprettes et kvalitetsregister for å sikre god kvalitet i LAR på nasjonalt nivå. (✓)

5 Informasjon og brukermedvirkning

5.1 Brukermedvirkning

I medisinsk behandling og sosial rehabilitering er det et grunnleggende prinsipp at den som tilbys hjelp, skal ha mulighet til selv å vurdere tilbudet og spille hovedrollen i egen tilfriskning.

Brukermedvirkning er en etisk og juridisk forpliktelse for behandlere nedfelt i helselovgivningen, en formell rettighet for og et terapeutisk virkemiddel. Det er ikke identifisert forskning som viser hvordan ulike former for brukermedvirkning påvirker effekt av substitusjonsbehandling.

Brukermedvirkning er særlig nedfelt i Pasientrettighetsloven (7) og i lover som gjelder tjenesteutøveres plikter. Spesialisthelsetjenesten, sosialtjenesten og primærhelsetjenesten har alle en selvstendig plikt til å informere om og igangsette Individuell plan som er brukerens egen plan for behandlingen (57).

I medisinsk behandling og sosial rehabilitering er forholdet mellom bruker og tjenesteutøver preget av en relasjon der sistnevnte har mer makt enn brukeren/pasienten. I LAR er maktforholdet spesielt skjevt viktig fordi legen har beslutningsmakt både over bruk av et avhengighetsskapende legemiddel og over kontrolltiltak. Dette medfører særlige utfordringer knyttet til brukermedvirkning i LAR i form av å tydeliggjøre roller og ansvar for beslutninger.

Pasienter i LAR har opplevd kontrolltap i stort omfang i livet. Av hensyn til sikkerheten til den enkelte pasient og til tredjeperson er kontrollnivået i LAR høyt. (Se kapittel 9 Kontroll av behandlingen). Kontrollen medfører erfaringsmessig at mange pasienter opplever stor grad av umyndiggjøring. Særlig gjelder dette den første tiden etter oppstart av behandling, en periode som anses som svært viktig for etablering av gode vaner. Paradoksalt nok vil dermed oppstarten i en behandling som har selvstendiggjøring og normalisering av livssituasjonen som mål, kunne oppfattes som et ytterligere kontrolltap. Dette kan motvirkes ved å legge stor vekt på brukermedvirkning og informasjon.

Brukermedvirkning i vid forstand – myndiggjøring (empowerment) - kan defineres som en prosess der pasienten oppnår kontroll over viktige forhold i livet sitt. Brukermedvirkning i medisinsk behandling og sosial rehabilitering innebærer at pasienten aktivt deltar eller tar styring i egen rehabilitering og dermed får økt myndighet. For behandler forutsetter brukermedvirkning en holdning til pasienten der lydhørhet og respekt for pasientens valg står sentralt. For pasienten medfører brukermedvirkning en oppgivelse av en offerrolle som erstattes av en handlende ansvarlig person.

Brukerorganisasjonene i LAR og andre påpeker at brukermedvirkning må vektlegges så tidlig som mulig i behandlingsforløpet. Individuell plan ses som et sentralt redskap som bør etableres tidlig.

For anbefalinger om individuell plan og ansvarsgruppe, se kapittel 10.2.

5.2 Informasjon

Det er ikke identifisert forskning som vurderer hvordan ulike former for informasjonstiltak virker inn på behandlingsresultatet i substitusjonsbehandling. Men det er en samstemt klinisk erfaring at grundig informasjon som gjentas i ulike faser, fra henvisningsarbeidet fram til stabilisering i behandling, gir bedre tilfredshet blant pasientene og færre pasientklager. I henhold til pasientrettighetsloven har pasienten rett til informasjon som er nødvendig for å få innsikt i sin helsetilstand og innholdet i helsehjelpen. Informasjonene skal gis muntlig. I noen tilfeller vil det være hensiktsmessig å gi informasjonen skriftlig, og informasjon bør gjentas i ulike faser av behandlingsforløpet.

Informasjon til pasientene bør gis både skriftlig og muntlig og bør gjentas i ulike faser av behandlingsforløpet. (D)

For å sikre at informasjonen er forståelig og stemmer overens med pasientenes behov, bør informasjon utarbeides i samarbeid med brukere og deres organisasjoner. (D)

Brukerforeningene i LAR og generelt i rusfeltet erfarer at informasjonen som gis i LAR, varierer fra tiltak til tiltak. Informasjonen har ulik kvalitet og er i for liten grad skriftlig (58;59). Foreningene erfarer at mange pasienter er lite forberedt på hva som venter dem ved oppstart og hva som kreves av dem. De påpeker at oppstart i LAR, gjennomføring av et (re)habiliteringsopplegg og eventuelt avslutning av behandling er krevende prosesser for pasientene som kan lettes ved bedret informasjon. Like viktig som informasjonen som forbereder pasienten på kontrolltiltak, er informasjon om ulike støttetiltak.

Mange pasienter opplever kontrollnivået i LAR som vanskelig. Kontroll er nødvendig, av hensyn pasienten selv og for omgivelsene. Dersom kontrolltiltakene også kan settes inn i en terapeutisk sammenheng, vil en opplevelse av umyndiggjøring kunne motvirkes. Urinprøver kan for eksempel brukes som objektive mål på grad av rusmestring. Det er et mål at pasienten, før han avgjør om han vil starte behandlingen, skal være godt kjent med rutiner og kontrolltiltak som må iverksettes for å ivareta sikkerheten i behandlingen, både av hensyn til pasienten selv og til samfunnet for øvrig. Før pasienten velger å ta imot tilbudet om behandling, skal det informeres om hvilke rammebetingelser som gjelder for behandlingen (pasientrettighetsloven).

Pasienten bør gis informasjon om forventet nytte av behandlingen, om nytte av å arbeide med rusmestring og om hvordan substitusjonsmedisineringen øker nytte av rehabiliterings- og behandlingstiltak. (D)

Uakseptable regionale ulikheter i behandlingstilbudet i LAR var et av hovedfunnene i LAR-evalueringene (5). Pasientorganisasjonene påpeker at ulik informasjon til pasientene i forskjellige deler av landet er et stort problem. En måte å motvirke dette på er å sørge for at alle pasienter i LAR får den samme informasjonen uansett hvor de bor, i tillegg til relevant lokal informasjon.

Grunnleggende informasjon til pasientene bør utarbeides nasjonalt. (D)

6 Indikasjon, henvisning og vurdering

Det er ikke identifisert forskning som undersøker hvordan diagnosesetting, utredning og henvisning før behandling samt vurdering av henvisning påvirker effekten av substitusjonsbehandlingen.

6.1 Diagnosen opioidavhengighet

Noen klar definisjon av rusmiddelavhengighet finnes ikke. Snarere snakker vi om en samling symptomer, et syndrom, der følgene av rusmiddelbruk i perioder påvirker en persons livssituasjon slik at det forstyrrer livsførselen på en uhensiktsmessig og ofte skadelig måte. Avhengighet er derfor ikke et absolutt definert begrep og har heller ikke noen absolutt diagnose.

Det finnes to allment godtatte definisjoner på opioidavhengighet, den ene fra det internasjonale sykdomsklassifiseringssystemet ICD-10 (20), utviklet av Verdens helseorganisasjon, den andre fra det psykiatriske klassifiseringssystemet DSM-IV (21), utviklet av den amerikanske psykiaterforeningen. Det siste brukes vanligvis som et supplement til det første. I begge defineres rusmiddelavhengighet som en biopsykososial lidelse med forekomst av et antall av ulike diagnosekriterier i løpet av de siste 12 månedene.

Nærmere om de diagnostiske definisjonene på opioidavhengighet, se kapittel 6, vedlegg 1.

Jevnlig tilførsel av opioider fører til langvarige endringer i sentralnervesystemet som ledsages av:

- Toleranseøkning for visse opioideffekter
 - Abstinensreaksjoner ved avbrudd av opioidtilførsel
 - Endringer i motivasjonsbanene i hjernen
 - Endringer i stressreguleringen
 - Svekket overordnet styring gjennom påvirkning av funksjoner i fremre hjernelapp
- Av disse fem forholdene anses de tre siste å være det nevrobiologiske grunnlaget for opioidavhengighet (60).

Avhengigheten vil bare utvikles etter bruk over tid, selv om regelmessig bruk ikke nødvendigvis fører til avhengighet. Avhengighet blir ofte først erkjent når de psykososiale følgene av rusmiddelbruken blir åpenbare.

Til tross for symptomer på avhengighet kan allikevel personen i lengre perioder og under ulike forutsetninger klare seg uten rusmiddelet. Dette ser man for eksempel under opphold i fengsel eller i behandlingstilstander der rusmiddelet ikke er tilgjengelig. Tilbakefall til rusmiddelbruk er imidlertid vanlig når vedkommende skrives ut av institusjon eller løslates fra fengsel. Tilbakefall synes i særlig grad å prege opioidavhengighet. Det diskuteres om de nevrobiologiske forandringene som følge av opioidbruk er varige.

Både i Norge og internasjonalt er det dokumentert at mennesker med opioidavhengighet i stort omfang bruker andre rusmidler enn opioider og har omfattende psykososiale problemer. Av 352 heroinbrukere i "Kost-nytte" prosjektet oppga 88 prosent at de brukte flere rusmidler daglig (33). Internasjonale undersøkelser viser lignende omfang (61;62).

6.2 Indikasjon for LAR

Behandling av opioidavhengighet har tradisjonelt tatt utgangspunkt i legemiddelfri tilnærming til rusmiddelproblemet der terapeutiske metoder er kombinert med psykososiale rehabiliteringstiltak. Det er dokumentert at slik behandlingen har effekt, men mange faller tilbake til rusmiddelbruk (33;63).

Behandling av opioidavhengighet med substitusjonslegemidler har vist bedre overlevelse, reduserte helseskader samt bedret livskvalitet enn psykososiale tiltak alene (46). Et intakt nettverk, mindre grad av annen sykkelighet (komorbiditet) samt tidligere yrkeserfaring letter rehabiliteringsprosessen (47).

Indikasjonen for igangsettelse av LAR er opioidavhengighet, normalt i følge ICD-10 eller DSM-IV (20;21).

Dissens i arbeidsgruppa som har utarbeidet utkastet:

Enten:

Grunnlaget for å iverksette LAR er opioidavhengighet etter ICD-10/DSM-IV. (A)

Eller:

Grunnlaget for å iverksette LAR er opioidavhengighet etter ICD-10/DSM-IV der opioidavhengigheten er pasientens dominerende rusproblem. (A)

Opioidavhengigheten skal ha hatt et visst omfang og varighet før substitusjonsbehandling vurderes (64).

Merknad [mbl4]: Dissensen har bakgrunn i at opioidavhengighet vanligvis foreligger sammen med annen avhengighet og der for eksempel der alkohol eller amfetamin er den dominerende avhengigheten. En del av arbeidsgruppa mener at den dominerende avhengigheten bør behandles først. Mot dette mener en annen del av arbeidsgruppa at opioidavhengighet skal vurderes uavhengig av avhengighet av andre rusmidler og videre at når kriteriene for behandling av opioidavhengighet foreligger, skal pasienten tilbys behandling for denne.

Helse- og omsorgsdepartementet har i forskrift bestemt at substitusjonsbehandling i regelen ikke skal være førstevalget ved opioidavhengighet. Begrunnelsen for dette er at legemidlene som brukes i LAR er sterkt avhengighetsskapende og vil kunne utgjøre en livsvarig behandling for noen. Det pekes videre på at substitusjonsbehandling kan ha alvorlige bivirkninger, for eksempel skade på kognitive evner. LAR skal derfor først iverksettes når behandling og rehabilitering uten substitusjonslegemiddel viser seg å ikke gi tilstrekkelig effekt eller når en anser behandling uten substitusjonslegemiddel som utilstrekkelig ut fra en totalvurdering av pasientens tilstand. (LAR-forskrift (1)).

Et klinisk inntrykk er at tidligere behandlingserfaring uten substitusjon kan være nyttig for å oppnå et godt resultat. Likeså viser klinisk erfaring at yngre pasienter kan ha en livsstil som vanskelig forenes med kontroll og oppfølging i LAR og derfor kan ha dårligere retensjon i LAR enn eldre pasienter. En samlet vurdering peker i retning av at dess yngre pasienten er og i jo mindre grad ikke-medikamentell behandling er forsøkt, søkes det andre løsninger enn substitusjonsbehandling. Bare unntaksvis gis derfor substitusjonsbehandling til personer under 18 år. Departementet har i forskrift ikke satt noen nedre aldersgrense for substitusjonsbehandling, men peker på at jo yngre pasienten er, dess mer skal en etterstrebe behandlingstilbud uten bruk av substitusjonslegemiddel. (LAR-forskrift (1)).

Mange opioidavhengige lider av en rekke somatiske og psykiske lidelser. Et mulig prognosetap i forhold til behandling av disse lidelsene vil være en ekstra grunn til raskt å igangsette substitusjonsbehandling, likeså hvis pasienten er i fare for å tape vesentlige goder på grunn av fare for tilbakefall til illegal rusbruk.

Til tross for forskriftens bestemmelser om at substitusjonsbehandling ikke skal være førstevalg og at alder skal tillegges særskilt vekt, åpner den for skjønn i vurderingen. En vurdering av pasientens helhetlige situasjon og muligheten for prognosetap må derfor veie tungt.

En bør ytterligere vurdere LAR når

- **avhengigheten forhindrer behandling av annen alvorlig sykdom**
- **ved destruktiv atferd (eksempelvis selvskading, hyppige overdoser og prostitusjon)**
- **ved risiko for tilbakefall fra en stabilisert tilværelse til illegal rusmiddelbruk med medfølgende tap av vesentlige goder (eksempelvis omsorgsrett / samværsrett med barn). (D)**

6.3 Utredning av opioidavhengighet og henvisning til tverrfaglig spesialisert behandling

Sosialtjeneste og lege i kommunehelsetjenesten har selvstendig henvisningsrett til tverrfaglig spesialisert rusbehandling. I Sosial- og helsedirektoratets anbefalinger etter LAR-evalueringene (5) anbefales et tett samarbeid mellom helse- og sosialtjenestene i kommunen.

Sosialtjeneste og fastlege bør, sammen med pasienten, etablere et samarbeid tidlig i henvisningsprosessen med sikte på å lage en felles henvisning. (D)

Sosialtjeneste og fastlege bør, i samarbeid med pasienten, avklare en arbeidsdeling for å få belyst problemstillinger av betydning for spesialisthelsetjenestens vurdering av henvisningen. (D)

Henvisningen kan for øvrig komme fra:

- Leger i fengselshelsetjenesten
- Privatpraktiserende spesialister
- Leger i andre deler av spesialisthelsetjenesten
- Annet helsepersonell med rett til å henvise til spesialisthelsetjenesten

Kilde: "Vurdering av henvisninger til tverrfaglig spesialisert rusbehandling" (65)

Når andre instanser enn fastlege og sosialtjeneste i pasientens hjemkommune vurderer behov for LAR, bør disse kontaktes for å sikre medvirkning fra førstelinjetjenesten i forbindelse med henvisningen. (D)

6.4 Henvisningens innhold

Vurderingsinstansen i spesialisthelsetjenesten skal etter spesialisthelsetjenesteloven (8) avgjøre om en pasient har rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten. Fristen er 30 virkedager, men skal foretas raskere hvis tilstanden krever det. For pasienter yngre enn 23 år er fristen 10 virkedager. Dersom henvisningen ikke gir tilstrekkelig grunnlag for å avgjøre pasientens rett til helsehjelp, skal spesialisthelsetjenesten sørge for at behovet for helsehjelp blir utredet innen fristen. En grundig og fylldig henvisning vil lette arbeidet med vurderingen.

Henvisningen bør inneholde pasientens motivasjon og ønsker for behandlingen, rushistorie, sosial situasjon, ressurser og medisinske forhold. (D)

Manglende langsiktighet i motivasjon er ikke til hinder for oppstart av LAR, dersom indikasjonen er klar og pasienten ønsker slik behandling.

Pasienter med opioidavhengighet som er innlagt i psykiatriske eller somatiske sykehusavdelinger vil i noen tilfeller få substitusjonslegemiddel for å kunne ta imot behandling for den tilstanden de er innlagt for. For noen av disse vil det være grunnlag for videre behandling i LAR. Dette skal vurderes av vurderingsinstans for tverrfaglig spesialisert rusbehandling, fortrinnsvis før utskrivning.

Nærmere om henvisningens innhold, se kapittel 6, vedlegg 2.

6.5 Individuell plan (IP) (se også kap 10)

Pasienter med behov for langvarige og koordinerte tjenester fra sosial- og helsetjenesten har i henhold til gjeldende lovverk rett til individuell plan (57). Alle mennesker med opioidavhengighet som mottar LAR, vil i praksis ha en slik rett.

Pasienten skal informeres nøye om hva individuell plan innebærer og oppmuntres til å ta imot tilbudet om individuell plan. Sosial-, kommune- og spesialisthelsetjenesten har selvstendig plikt til å informere om og eventuelt igangsette arbeidet med IP. LAR-forskriften understreker spesialisthelsetjenestens

særlige plikt til å sørge for at et forpliktende samarbeid med nødvendige instanser opprettes og skal ta initiativ til å utarbeide IP (1).

Anbefalinger om individuell plan, ansvarsgruppe og koordinator er nærmere beskrevet i Kapittel 10; Rehabilitering og individuell plan.

6.6 Vurdering av henvisning

Indikasjonen for LAR skal vurderes i enhet i spesialisthelsetjenesten som er utpekt til å vurdere henvisning til tverrfaglig spesialisert rusbehandling for å sikre at andre behandlingsmuligheter blir vurdert (1). De regionale helseforetakene står ansvarlig for å peke ut det nødvendige antall vurderingsinstanser for å ivareta dette.

Noen ganger vil det ikke være mulig å vurdere indikasjon ut fra henvisningen uten å ha snakket med pasienten og/eller innhentet utfyllende opplysninger fra andre instanser. Dersom det er nødvendig å hente inn supplerende opplysninger skal dette gjøres jfr. §.2-2 i pasientrettighetsloven (7)

Dersom det er usikkerhet om indikasjon eller motivasjon for behandlingen, bør pasienten innkalles til en avklaringssamtale ved vurderingsenheten sammen med henvisende instans. (D)

Substitusjonsbehandling bør alltid vurderes opp mot og sammen med andre behandlingsmuligheter. (D)

Vedlegg 1 til kapittel 6

Diagnostiske definisjoner

De to allment godtatte definisjoner på opioidavhengighet finnes i diagnosesystemene ICD-10 fra Verdens helseorganisasjon (20) og DSM-IV utviklet av den amerikanske psykiaterforeningen (21).

ICD-10 er den offisielle klassifikasjonen som brukes i Norge. DSM-IV brukes ofte i forskningsøyemed og kan være et supplement til ICD-10.

ICD-10

Under følger teksten fra den norske nettutgaven av ICD-10 der den generelle diagnosen for rusmiddelavhengighet er tatt med, men ikke den spesifikke diagnosen for opioidavhengighet som står i den engelske originalversjonen.

Skadelig bruk

Bruk av psykoaktive stoffer i et mønster som gir helseskade. Skaden kan være somatisk (som i tilfeller av hepatitt som følge av egenadministrerte injeksjoner ved psykoaktive stoffer), eller psykisk (f.eks. episoder med depressiv lidelse etter betydelig alkoholkonsum).

Avhengighetssyndrom

Spektrum av fysiologiske, atferdsmessige og kognitive fenomener der bruken av en substans eller substansklasse får en mye høyere prioritet for en gitt person enn annen atferd som tidligere var av stor verdi. Et typisk beskrivende kjennetegn ved avhengighetssyndromet er behovet (ofte sterkt eller uimotståelig) for psykoaktive stoffer som kan være medisinsk foreskrevet eller ikke. Det kan synes som om gjenopptak av substansbruken etter en avholdsperiode fører til raskere utvikling av andre symptomer ved syndromet enn tilfellet er for ikke-avhengige personer.

Diagnostiske retningslinjer

En endelig avhengighetsdiagnose skal vanligvis bare stilles hvis tre eller flere av følgende kriterier har inntruffet samtidig i løpet av det foregående året:

- (a) sterk lyst eller følelse av tvang til å innta substansen,*
- (b) problemer med å kontrollere substansinntaket, med hensyn til innledning, avslutning og mengde,*
- (c) fysiologisk abstinensstilstand (se F1x.3 og F1x.4) når substansbruken har opphørt eller er redusert, som viser seg ved det karakteristiske abstinenssyndromet for stoffet, eller bruk av samme (eller et nær beslektet) stoff, for å lindre eller unngå abstinenssymptomer,*
- (d) toleranseutvikling, slik at økte substansdoser er nødvendig for å oppnå den samme effekten som lavere doser tidligere ga. Klare eksempler på dette finner vi hos alkohol- eller opiatavhengige personer som daglig kan innta doser som er store nok til å slå ut eller ta livet av brukere uten toleranseutvikling,*
- (e) økende likegyldighet overfor andre gleder eller interesser, som følge av bruk av ett eller flere psykoaktive stoffer. Mer og mer tid brukes på å skaffe eller innta stoffer eller til å komme seg etter bruken,*
- (f) substansbruken opprettholdes til tross for åpenbare tegn på skadelige konsekvenser, som leverskader etter betydelig alkoholkonsum, depressive perioder*

rett etter perioder med høyt inntak av psykoaktive stoffer, eller substansrelatert reduksjon av kognitivt funksjonsnivå. Det må fastslås om brukeren var, eller kunne forventes å være, klar over skadens natur og omfang.

Stadig mindre variasjon i personlig mønster for inntak av psykoaktive stoffer har også vært angitt som et karakteristisk trekk ved avhengighet (f eks tendens til å innta alkohol på tilsvarende måte til hverdags som i helger, uten hensyn til sosiale konvensjoner for passende drikkevaner).

Et av to viktig kjennetegn ved avhengighetssyndromet må foreligge; enten inntak av psykoaktive stoffer eller sterk trang til å innta en spesifikk substans. Den subjektive bevissthet om trangen til å innta psykoaktive substanser kommer tydeligst frem ved forsøk på å stoppe eller kontrollere bruken. Dette diagnostiske kravet utelukker blant annet kirurgiske pasienter som får opiat for å lindre smerter, og som kan vise tegn til opioid abstinensstilstand når medikamentene ikke lenger gis, men som ikke har noe ønske om å fortsette å ta medikamenter.

Avhengighetssyndromet kan forekomme for et spesifikt stoff (f eks tobakk eller diazepam), for en substansklasse (som opioide substanser), eller for en lang rekke ulike substanser (som for personer som tvangspreget inntar ethvert tilgjengelig stoff, og som viser ubehag, agitasjon og/eller fysiske tegn på abstinensstilstand når inntaket avsluttes).

DSM-IV

Under følger teksten fra den norske oversettelsen av DSM-IV (66).

Substansavhengighet

Et mistilpasset mønster av substansbruk som fører til klinisk betydningsfullt ubehag eller funksjonssvikt, noe som viser seg ved tre (eller flere) av følgende kriterier, som har forekommet på et tidspunkt i løpet av samme tolv måneders periode:

1. toleranse, definert ved en av de følgende:
 - a) et behov for stadig økende mengde av substansen for å oppnå rus eller annen ønsket virkning
 - b) klart nedsatt virkning ved fortsatt bruk av samme mengde substans
2. abstinens, som viser seg ved en av de følgende:
 - a) abstinenssymptomer som er typiske for substansen
 - b) samme, eller en lignende, substans tas for å lindre eller unngå substansen
3. substansen tas ofte i større mengder eller over lengre periode enn det som var meningen
4. det er et vedvarende ønske om eller mislykkede forsøk på å begrense eller kontrollere substansbruken
5. mye tid brukes på nødvendige aktiviteter for å skaffe substansen (for eksempel besøke mange leger eller reise langt for å få resept), bruke substansen (for eksempel kjederøyke) eller komme seg etter virkningene
6. viktige sosiale, arbeids- eller fritidsaktiviteter gis opp eller blir redusert på grunn av substansbruk

7. substansbruker fortsetter til tross for viten om å ha et vedvarende eller tilbakevendende fysisk eller psykisk problem som sannsynligvis er forårsaket av eller forverret av substansen (for eksempel fortsatt bruk av kokain tross viten om kokainbetinget depresjon, eller fortsatt drikking tross viten om at et magesår forverres av alkoholinntak)

Spesifiser om:

Med fysiologisk avhengighet: Tegn på toleranse eller abstinens (dvs. enten kriterium 1 eller 2 foreligger)

Uten fysiologisk avhengighet: Ingen tegn på toleranse eller abstinens (dvs. verken kriterium 1 eller 2 foreligger)

Substansmisbruk

- A. Et maladaptivt mønster av substansbruk som fører til klinisk betydningsfullt ubehag eller funksjonssvikt, og som viser seg ved ett (eller flere) av følgende i løpet av en tolv måneders periode:
1. gjentatt substansbruk som fører til at personen ikke oppfyller viktige rolleforpliktelser på arbeid, i utdanning eller i hjemmet (for eksempel gjentatt fravær eller dårlig arbeidsinnsats knyttet til substansbruk; substansbetinget skoft, utelukkelse, utvisning fra utdanning; forsømmelse av barn eller hjem på grunn av substansbruk)
 2. gjentatt substansbruk i situasjoner der det er fysisk risikabelt (f.eks. kjøre bil eller betjene maskiner under påvirkning av substans)
 3. gjentatte substansrelaterte problemer med rettsvesenet (for eksempel arrestasjoner for støtende atferd under substanspåvirkning)
 4. fortsatt substansbruk til tross for vedvarende eller tilbakevendende sosiale eller interpersonelle problemer forårsaket eller forverret av virkningene av substansen (for eksempel krangel med partner om følgende av intoksikasjon, slagsmål)
- B. Symptomene har aldri oppfylt kriteriene for substansavhengighet for denne substansgruppen

Substans i dette tilfellet = opioid.

Nyttige nettressurser

ICD-10: <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

ICD-10, norsk utgave: <http://finnkode.kith.no/>

DSM-IV: <http://www.psychiatryonline.com/>

Vedlegg 2 til kapittel 6

Nærmere om henvisningens innhold

Spesialisthelsetjenesten skal vurdere henvisning innen 10 virkedager for pasienter som er under 23 år og innen 30 virkedager for andre. Dersom henvisningen ikke inneholder tilstrekkelige opplysninger for å vurdere retten til nødvendig helsehjelp skal det innhentes supplerende opplysninger innen fristen.

En god og fylldig henvisning fra fastlege og sosialtjeneste letter arbeidet med vurderingen. Ved å samarbeide om henvisningen kan fastlege og sosialtjeneste sikre at nødvendig dokumentasjon foreligger på et tidlig tidspunkt og således hindre forsinkelse i vurderingsfasen.

Følgende momenter anses som viktige for vurdering av henvisningen:

Rushistorie

Her bør følgende forhold beskrives:

- Rushistorie med spesiell vekt på opioiddominert avhengighet.
 - Varighet og omfang av avhengigheten.
 - Alder ved første gangs bruk av ulike rusmidler, omfang av bruk, forløp og inntaksmåte.
 - Opplysninger om sprøytebruk og eventuelle komplikasjoner knyttet til slik bruk (byller, hepatitter, blodforgiftning/hjerteklaffbetennelse etc).
- Opioidbruken bør dokumenteres, gjerne ved bruk av dokumentasjon fra tidligere behandling og urinprøver, for å dokumentere pågående bruk.

Det finnes en rekke gode kartleggingsskjemaer som kan være nyttig å bruke. Noen av disse finnes det god dokumentasjon på nytten av i førstelinjen. **Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT)** er et kartleggingsinstrument for alkohol som er grundig utprøvd i allmennpraksis (67;68). **Drug Use Disorder Identification Test (DUDIT)** er et instrument for kartlegging av andre rusmidler som er utprøvd i noe mer begrenset omfang, særlig i Sverige (69). Samlet vil bruken av disse to enkle instrumentene kunne gi et godt bilde av pasientens rusproblematikk

Sosial situasjon; ressurser og problemer

Henvisningen bør inneholde opplysninger om:

- Boligsituasjon, herunder stabilitet og boevne
- Utdannelse, tidligere yrkeserfaring og ønsker om utdanning/sysselsetting
- Sysselsetting
- Økonomi, herunder inntektsforhold, gjeld og behov for rådgivning
- Familiært og sosialt nettverk med fokus på ressurspersoner
- Eventuelle uoppgjorte dommer og når eventuell soning er planlagt

Medisinske forhold

Sykehistorie og klinisk undersøkelse bør fokusere på fysiske og psykiske problemer som kan være av betydning for henvisningen. Opplysninger om tidligere behandling bør innhentes. Opplysninger om faste medisiner vedlegges.

Det bør gjøres rede for:

- Overdoseepisoder med og uten behov for assistanse.
- Psykiske helseproblemer som angst, depresjon, psykotiske episoder, perioder med selvdestruktivitet og selvmordsrisiko.
- Tidligere innleggelser i somatisk og psykiatrisk sykehus. Epikriser vedlegges om mulig.
- Nåværende fysisk og psykisk helsetilstand
Supplerende undersøkelser bør målrettes ut fra de funn som er gjort. EKG kan tas som en del av utredningen.

Anbefalte laboratorieprøver ved henvisning

Standard:

giske: HAV, HBV og HCV, fortrinnsvis med pcr-undersøkelse samt HIV-serologi
Leverstatus: ASAT, ALAT, albumin og INR
Blodstatus: Hb, MCV, MCH, hvite blodlegemer og trombocytter
Nyrestatus: Kreatinin og elektrolytter: kalium og natrium.
Thyreoidea: TSH, T4

Følgende tilleggsprøver tas etter vurdering:

ner: FSH, LH, SHBG, dessuten for kvinner østradiol og for menn testosteron
B-vitaminer: B6, B12
Jernstatus

Motivasjon

Klinisk erfaring viser at motivasjon for behandling er en viktig faktor for en vellykket rehabilitering. Under pågående rusmiddelbruk vil det være vanskelig for pasienten å kunne se lengre frem enn til en avruset og stabilisert tilværelse. Motivasjonsarbeidet vil derfor være en pågående prosess både under henvisningsfasen og etter oppstart av LAR.

Motivasjon og målsettinger bør forsøkes konkretisert. Men manglende langsiktighet i motivasjon må ikke være til hinder for henvisning, dersom indikasjonen er klar og pasienten ønsker behandling.

Henvisningen bør alltid inneholde pasientens ønske om behandlingsform og henviserens vurdering av pasientens behandlingsbehov.

7 Utredning og behandling i spesialisthelsetjenesten

7.1 Utredning i spesialisthelsetjenesten

Når spesialisthelsetjenesten mottar henvisning til tverrfaglig spesialisert rusbehandling med forslag om LAR, skal vurderingen være gjennomført innen 10 dager for pasienter under 23 år og innen 30 dager for eldre pasienter (8). Under utredningsarbeidet benyttes dokumentasjonen som følger med fra førstelinjetjenesten. I tillegg skal det vurderes om epikriser og opplysninger fra andre utredninger og behandlingsopphold skal innhentes. Videre kan et møte med henvisende instans sammen med pasienten gi verdifulle supplerende opplysninger.

Nærmere om utredning i spesialisthelsetjenesten, se kapittel 7, vedlegg 1

7.2 Behandling i spesialisthelsetjenesten

7.2.1 *Behandling av andre rusmiddelproblemer*

Avhengighet av opiater og andre rusmidler krever behandling over flere år. Å gi avkall på rusopplevelsen er en stor utfordring for de fleste pasientene. Endringsarbeid tar lang tid, og tilbakefall til problematisk rusmiddelbruk er vanlig (33). Klinisk erfaring tilsier at pasienter kan ha nytte av samtidig behandling i døgninstitusjon for å oppnå god rusmestring.

Bruk av andre rusmidler enn opioider og bruk av vanedannende legemidler kan påvirke pasientenes utbytte av behandlingen i LAR på ulike måter.

For det første vil bruk av rusmidler/vanedannende legemidler kunne føre til at pasienten opprettholder kontakt med rusmiljøer. Muligheten for rehabilitering vil derved svekkes.

For det andre kan virkningen av LAR-legemidlene påvirkes på skadelig vis av andre rusmidler/ vanedannende legemidler, spesielt alkohol og benzodiazepiner, (70;71).

For det tredje vil virkningen av legemidler pasienten får for behandling av samtidige somatiske og psykiske lidelser kunne påvirkes på skadelig vis av ulike rusmidler.

Det bør arbeides aktivt terapeutisk for å optimalisere den enkelte pasients rusmestring. (D)

7.2.2 *Særlig om benzodiazepiner*

Omfattende bruk av beroligende (anxiolytica) og søvngivende (hypnotika) legemidler er vanlig blant mennesker med opioidavhengighet (37). Mange har avhengighetsreaksjoner knyttet til bruk av slike legemidler.

Benzodiazepiner er en gruppe legemidler som benyttes til behandling av angstlidelser og søvnproblemer. I følge indikasjon kan legemidlene være nyttig som kortvarig behandling av angst og uro samt som søvnregulerende midler over korte perioder (72). Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har i 2007 gjennomført en kunnskapsoppsummering om nytten av benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer (73). Ingen studier som kunne dokumentere nytte av slik medisiner, ble funnet. Oppsummeringen viste at benzodiazepiner gir rusopplevelser og har potensiale for avhengighet. Legemidlene reduserte også psykomotorisk og kognitiv funksjon.

I substitusjonsbehandling vil rusvirkningen av benzodiazepinene svekke den stabiliserende effekten av LAR-legemiddelet, og avhengighetsreaksjoner vil gjøre det vanskelig å oppnå stabilisering og ønsket utvikling. I tillegg øker bruk av benzodiazepiner risiko for overdosedødsfall ved samtidig bruk av opioider.

Ut fra kunnskapen om interaksjoner mellom substitusjonslegemidlene og benzodiazepiner og den manglende dokumentasjon på nytte av benzodiazepinmedisinering, advares det sterkt mot bruk av slike legemidler hos pasienter i LAR.

Pasienten bør være uten bruk av beroligende (anxiolytica) og søvngivende (hypnotika) legemidler før oppstart i LAR. (B)

Benzodiazepiner bør ikke forskrives til pasienter i LAR. (B)

Unntaksvis forskrivning av benzodiazepiner til pasienter i LAR bør vurderes av spesialisthelsetjenesten, og legemidlene bør bare benyttes etter en streng psykiatrisk vurdering. (D)

7.2.3 Særlig om alkohol

Alkohol har en dempende effekt på sentralnervesystemet og kan forsterke den dempende effekten av substitusjonslegemidler. Alkohol kan bidra til økt overdosedødelighet ved substitusjonsbehandling (74). Videre vil alkohol kunne påvirke utviklingen av kroniske leversykdommer, eksempelvis hepatitt C som en stor andel av injiserende opioidbrukere har pådratt seg gjennom bruk av ureine sprøyter (75).

I statusrapporten 2007 (37) rapporteres at nær hver tiende LAR-pasient har drukket alkohol til beruselse siste fire uker. Det er betydelig variasjon mellom de enkelte LAR-sentrene. LAR-sentrene antyder økende problemer med alkoholbruk blant pasientene.

Forskning indikerer at pasienter i LAR som har en alkoholavhengighet, har flere helseproblemer, er oftere involvert i kriminalitet og har en dårligere psykososial fungering (61;76).

LAR-pasienter som har eller er i ferd med å utvikle alkoholavhengighet, bør tilbys behandling. (D)

7.3 Psykiske lidelser

Angst og depresjon er vanlig hos LAR-pasienter. Mange sliter med oppmerksomhetsforstyrrelser og hyperaktivitet, med personlighetsforstyrrelser eller med alvorlige psykiske lidelser som reduserer deres muligheter for å nyttiggjøre seg rehabiliteringstiltak. Pasienter med psykiske lidelser skal derfor utredes og tilbys adekvat behandling for disse.

Pasienter med psykiske lidelser bør få tilbud om behandling. (C)

Det har vært en tradisjon å behandle pasienter med rusproblemer for rusproblemet først, for deretter å ta hånd om den psykiske lidelsen. Dette har ofte ført til at behandlingen har blitt avbrutt eller at pasienten har fått tilbakefall. Erfaringen har resultert i en ny behandlingsstrategi der behandling av rusproblemer og psykiske lidelser behandles integrert og samtidig (77). Dette har særlig vært prøvd ut overfor pasienten med alvorlig psykisk lidelse og rusmiddelbruk der flere modeller for integrert samhandling mellom kommunale tjenester og spesialisthelsetjenester er utviklet (78).

Det finnes i dag ikke randomiserte kontrollerte studier som slår fast at integrert behandling er en gullstandard i behandlingen av rusmiddelavhengige med psykiske lidelser. Det er imidlertid påvist en rekke fordeler med en slik tilnærming, både gjennom enkeltstudier og forsøk som taler for at dette er en hensiktsmessig måte å tilby behandling på (67;77;79).

Behandling av psykiske lidelser bør integreres i den øvrige behandlingen. (C)

Vedlegg 1 til kapittel 7

Nærmere om utredning

Vedlegget om utredning er basert på klinisk erfaring i arbeidsgruppa.

Rusmiddelavhengighet og bruk av rusmidler

Mange pasienter bruker flere rusmidler enn opiat, og mange er avhengige av flere rusmidler.

- Det bør foretas en grundig kartlegging av pasientens bruk av de forskjellige rusmidlene og konsekvenser av bruken, både de legale og de illegale, før og etter oppstart av LAR.
- For hvert enkelt rusmiddel som brukes, kartlegges bruksmønster: Mengde, hyppighet, situasjoner rusmiddelet brukes i, risikosituasjoner og konsekvenser av bruken for den enkelte.
- Rusfrie perioder og mestringsstrategier som pasienten tidligere har brukt i disse perioden må kartlegges.
- Utredningen bør avsluttes med en vurdering av hvilke(t) rusmidler som pasienten har størst problemer med, grad av avhengighet av de forskjellige rusmidlene og hvordan bruken hindrer at pasienten kan komme videre i sin rehabilitering.
- Deretter bør det sammen med pasienten lages strategier for hvordan det skal arbeides videre med dette.
- For pasienter som er rusfrie, kartlegges risikosituasjoner for tilbakefall.

Pasientens målsetning med behandlingen

En vellykket rehabilitering vil være avhengig av en klargjøring av pasientens målsetting med LAR. Denne prosessen bør forankres i ansvarsgruppa. Målene som beskrives, bør være konkrete, tidsavgrensede og realistiske og kan være både kort- og langsiktige.

Fysisk helse

Kartlegging av fysisk helsetilstand bør gjennomføres med spesiell vekt på helseproblemer knyttet til rusmiddelbruk. En kort sykehistorie med tidligere sykehusinnleggelser, alvorlige sykdommer/skader og kroniske sykdommer bør lages.

Følgende bør alltid kartlegges:

- Smittestatus hiv og hepatitt.
- Andre helseproblemer knyttet til rusmiddelbruk, for eksempel infeksjoner.
- Andre fysiske helseproblemer.
- Prevensjon og menstruasjonsforhold og graviditeter. Kvinner som begynner i LAR, bør gis aktiv prevensjonsveiledning og informeres om at sjansen for å bli gravid øker etter stabilisering på substitusjonslegemiddelet. Normalisering av menstruasjonsforhold vil oftest finnes sted i løpet av det første halve året etter oppstart.
- Tannstatus.
- Faste legemidler.
- Blodprøvestatus.

Psykisk helse

Kartlegging av psykisk helsetilstand med spesiell vekt på gjennomgåtte psykiske lidelser og behandling av disse, inkludert kartlegging av eventuelle poliklinisk behandling og sykehusinnleggelser. Det bør vurderes om eventuelle psykiske problemer/lidelser startet før eller etter rusmiddelbruken.

Følgende bør alltid kartlegges:

- Eventuelle psykotiske episoder/tilstander.
- Angst og depresjonstilstander.
- Selvmordsproblematikk, herunder villet egenskade, og –risiko.
- ADHD-problematikk.
- Spiseproblemer.
- Personlighetsforstyrrelser.

Kognitiv svikt kan være en begrensende faktor med tanke på å klare å gjennomføre et omfattende rehabiliteringsprogram. Nevropsykologisk utredning av utvalgte pasienter med klart nedsatt hukommelse og/eller konsentrasjonsproblemer bør vurderes, slik at rehabiliteringsmålene kan tilpasses individuelt.

Sosial fungering

Det bør kartlegges hvordan pasienten fungerer i vanlige sosiale sammenhenger og i hvilke situasjoner problemer eventuelt oppstår. Videre vurderes grad av egenomsorg og behov for oppfølging i bolig. Det vurderes hvilken evne pasienten har til å sette grenser i forhold til sine omgivelser og pasientens tilpasningsdyktighet i forhold til omgivelsene, spesielt med tanke på å "legge av seg" eventuell uhensiktsmessig atferd.

Nettverk (profesjonelt og personlig)

Kartlegge familienettverk, venner, kjæreste/samboer/ektefelle og barn. Det bør også redegjøres for problemområder og eventuell rusmiddelbruk i nettverket. Videre kartlegges tidligere og nåværende kontakter i hjelpeapparatet.

Videre tiltaksbehov (omsorg, behandling).

Her påpekes de viktigste tiltakene som vurderes å bringe pasienten videre i sin rehabilitering, eksempelvis: Henvisning til videre behandling på 2.linjenivå som avrusnings- eller stabiliseringsopphold på institusjon. Er det behov for bolig med oppfølging, sysselsettingstiltak/dagtilbud eller opprettelse av støttekontakt?

8 Oppstart av substitusjonsbehandling

Bruk av opioidholdige legemidler i substitusjonsbehandling er underlagt strenge regler for utlevering og inntak. Behandlingen krever et tett samarbeid mellom forskrivende lege og utleveringsinstans.

For å sikre forsvarlig behandling skal den medikamentelle behandlingen, herunder avtalt utleveringsordning, nedfelles skriftlig i journal. (Hjemlet i forskrift om pasientjournal (80).)

Før oppstart bør følgende forhold av medisinsk betydning avklares:

1. Valg av legemiddel
2. Medisinske tilstander og bruk av andre legemidler som har betydning for den medikamentelle handlingen
3. Nødvendige undersøkelser som skal foretas, herunder EKG
4. Hvor oppstarten skal skje - poliklinisk eller under innleggelse
5. Behov for avrusning før oppstart
6. Andre rammevilkår som sikrer at legemiddelet kan inntas forsvarlig (D)

8.1 Valg av legemiddel

Det skilles mellom vedlikeholdslegemidler (agonister og partielle agonister) og blokkerende legemidler (antagonister). I Norge er i dag bare buprenorfin og metadon godkjent som vedlikeholdslegemidler. Metadon administreres vanligvis som en drikkelig løsning og buprenorfin vanligvis som resoribletter. (Tabletter som grovdeles og legges under tungen og suges opp gjennom slimhinnen i munnhulen).

Buprenorfinpreparatene som brukes i LAR, Subutex® eller Suboxone®, har langt høyere mengde virkestoff i tablettene enn preparatet brukt i smertebehandling (Temgesic®). I enkelte andre land brukes også andre legemidler. Blant annet har heroin vært utprøvd og brukes i behandling av pasienter som ikke har nyttiggjort seg behandling med metadon og buprenorfin (81).

Metadon er en full agonist (virker fullt ut på alle opiatreseptorer i hjernen). Dette vil si at effekten er sterkere dess høyere dosering som brukes. Buprenorfin er en partiell agonist, og virkningen øker ikke med økt dosering ut over et bestemt doseringsnivå. Dette vil blant annet si at det er en øvre grense for dempningen av åndedrettet. Dette medfører at metadon lettere kan føre til overdosering enn buprenorfin. Buprenorfin har, i dyreforsøk, vist blokkerende effekt på kappareseptorer (82). Det er også vist at metadon har en hemmende effekt på NMDA-reseptorene og har en dempende tilleggseffekt som i mindre grad sees ved bruk av buprenorfin (83).

Det er utført en lang rekke sammenlikninger mellom buprenorfin og metadon med noe ulike resultater i forhold til effekt. En viktig årsak til dette er vansker med å bestemme hva som er likeverdige doseringer. En del av forskningen er dessuten

utført med buprenorfin i alkoholløsning som gir høyere effektiv virkning pr mg (høyere biotilgjengelighet).

Nylig utkomne metastudier konkluderer at metadon og buprenorfin i likeverdige doseringer har omtrent like god virkning i forhold til å redusere, eventuelt forhindre, bruk av heroin og andre opioider. Metadon gjør at flere forblir i behandlingen (retensjon), særlig der pasienter har hatt omfattende og langvarig bruk av heroin. Randomiserte kontrollerte studier har ikke funnet vesentlig forskjell ved samlet vurdering av bivirkningene (84) slik at det ikke på dette grunnlaget er entydige argumenter for å velge det ene preparatet fremfor det andre.

Buprenorfin har noen fordeler knyttet til egenskapen som partiell agonist, og gir blant annet mindre demping av respirasjonssenteret enn metadon. Faren for dødelige overdoseringer er derfor vesentlig mindre. Preparatet ser dessuten ut til å gi mindre dyptgående nevroadaptasjon og derfor noe mindre sterke abstinensfenomener når man slutter med preparatet (85). Det er på dette grunnlag hevdet at det er lettere å slutte med buprenorfin enn med metadon, uten at dette er entydig dokumentert. Påvirkningen av hjerterytmen er dessuten mindre utpreget (86), og det er mulig at buprenorfin gir mindre påvirkning på kognitive funksjoner. Buprenorfin kan derfor være en fordel for pasienter med redusert kognitiv funksjon og for pasienter med nedstemthet og passivitet. Enkelte har hevdet at det også er mindre tendens til påvirkning av hormonproduserende organer, uten at dette er dokumentert. Dette kan ha betydning for vektøkning og seksuallfunksjon. Det finnes lite forskning som har sett på forskjeller i bivirkninger mellom buprenorfin og metadon. Noen studier indikerer imidlertid direkte eller indirekte at det liten forskjell mellom preparatene mht bivirkninger (87;88).

Metadon har en sterkere stabiliserende virkning hvis pasienten har et omfattende heroinbruk og gir noe bedre retensjon enn buprenorfin (46;84).

Metadon har en viss dempende effekt på sentrale hjernefunksjoner og kan gi sedasjon i høye doser. Buprenorfin er en partiell agonist og har i mindre grad slike virkninger. Klinisk erfaring viser at metadon kan være mer gunstig om pasienten har uro, agitasjon eller tendens til psykotiske reaksjoner. Buprenorfin kan være mer gunstig om pasienten er nedstemt og når det planlegges studier eller andre aktiviteter hvor læring og våkenhet er viktig.

Dersom det er viktig å ha best mulig kontroll over inntaket, er metadon fordelaktig fordi det er enklere å overvåke en drikkelig løsning.

Dersom en vektlegger lavere toksisitet og enklere avslutning ved utilstrekkelig bedring, trekker dette i retning av å begynne med buprenorfin. Klinisk erfaring og stoffenes ulike virkemåte viser dessuten at det er enklere å skifte fra buprenorfin til metadon enn omvendt.

I retningslinjen fra Verdens helseorganisasjon om substitusjonsbehandling er det gjort en vurdering med tanke på førstevalg av preparat (50). WHO peker bl.a. på erfaringen med omfattende omsetning av buprenorfin som følge av lekkasje med påfølgende risiko for å utvikle opioidavhengighet hos nye brukere. Dette, sammen med andre usikre forhold, samt kost-nytte vurderinger, har ført til at WHO anbefaler metadon som førstevalg ved substitusjonsbehandling.

I vurderingen må en veie risiko for illegal omsetning av legemiddel opp mot sikkerheten knyttet til buprenorfinets partielle antagonistvirkning. Illegal omsetning kan reduseres ved strenge utleveringsbestemmelser. Kostnadene ved utlevering av legemidlene, slik dette foregår i Norge, er ikke så ulike at dette har noen vesentlig betydning for valg av legemiddel.

Ut fra en totalvurdering veies sikkerhet mot overdoser så tungt at buprenorfin bør være et førstevalg ved substitusjonsbehandling. Det skal imidlertid tas individuelle hensyn og pasientens preferanse skal tillegges vekt.

Buprenorfin bør være et førstevalg i substitusjonsbehandling. (D)

Pasientens eget ønske bør vektlegges ved legemiddelvalget. (D)

Buprenorfin med nalokson (Suboxone®) ble registrert i Norge i 2007. Nalokson er en full opioid-antagonist som blant annet brukes som "motgift" ved heroinoverdoser. Hensikten med kombinasjonslegemiddelet er å hindre injisering og salg av buprenorfin. Når resoribletten legges under tungen, virker buprenorfin på vanlig måte, mens naloksonkomponenten i liten grad opptas gjennom slimhinnen og derfor svelges ned med spyttet. Nedsvelget har det ingen effekt.

Hvis resoribletten injiseres, vil naloksonkomponenten ha blokkerende virkning. Dette vil redusere virkningen av buprenorfin og dessuten blokkere for eventuell heroin. Buprenorfin har imidlertid sterkere reseptorbinding slik at det fortsatt vil bli en viss rusvirkning, men effekten blir svakere. Kombinasjonspreparatet har derfor lavere pris i illegal omsetning. Fordelen med kombinasjonspreparatet er å minske problemet med lekkasje av LAR-legemiddel til det illegale marked. Pasientorganisasjonene påpeker at problemet ikke blir borte, men at det blir mindre.

Buprenorfin bør forskrives som kombinasjonspreparat med nalokson med mindre det er spesifikk grunn for noe annet. (D)

Blindstudier av buprenorfin og kombinasjonspreparatet viser lite bivirkninger når preparatene brukes riktig. De regionale legemiddelinformasjonsentrene - RELIS - har tidligere sett på forskjell i bivirkninger mellom buprenorfin og buprenorfin med nalokson (89) samt bivirkninger av nalokson (90). De oppsummerer:

"Det er lite trolig at det er forskjell i effekt eller bivirkningsprofil mellom buprenorfin med og uten nalokson hvis midlene tas sublinguallt eller oralt. På grunn av den korte halveringstiden til nalokson vil eventuelle farmakologiske effekter dessuten forventes å være høyst noen timer etter inntak.

Både europeiske (EMA) og amerikanske (FDA) legemiddelmyndigheter har evaluert buprenorfin med og uten nalokson og konkludert med at nalokson opptil 8 mg er målbar i serum, men ikke har signifikante kliniske effekter etter sublingual administrasjon. Alle data tilsier også at bivirkningsprofilene til buprenorfin med og uten nalokson er sammenlignbare (91;92).

Det foreligger ikke god klinisk dokumentasjon som bekrefter naloksens forventede effekt eller bivirkninger dersom Suboxone® injiseres. Suboxone® fikk markedsføringstillatelse på tross av manglende studier på denne problemstillingen". (93).

RELIS konkluderer at *"tilgjengelige data tilsier at buprenorfin med og uten nalokson (opptil 8 mg) gitt sublinguallt har sammenlignbar virknings- og bivirkningsprofil. Nalokson gitt sublinguallt har ikke signifikante kliniske effekter etter sublingual administrasjon i de doser som brukes i LAR. Effekt og bivirkningsprofil for buprenorfin med nalokson (Suboxone®) dersom det injiseres, er mangelfullt dokumentert."*

En del pasienter beskriver likevel mer bivirkninger med kombinasjonspreparatet. Brukerorganisasjonene i Norge mener derfor at pasientene må kunne velge selv

hvilket buprenorfinlegemiddel som skal brukes. De påpeker også merkostnadene ved bruk av kombinasjonspreparatet.

Til tross for at det ikke er påvist ulik bivirkningsprofil ved de to formuleringene, vil det være naturlig å ta hensyn til brukernes erfaringer.

Stabile, rusfrie pasienter bør kunne benytte enkeltpreparat buprenorfin (Subutex®) hvis det ikke er mistanke om salg av legemidler eller injisering av legemiddelet. (D)

Helsedirektoratet har laget anbefalinger for valg av buprenorfinpreparat i LAR (94). Anbefalingene om buprenorfin som førstevalg i LAR og om buprenorfin med naloxone som førstevalg av buprenorfinformulering er begrunnet i en samlet vurdering av sikkerhet og forsvarlighet.

For interaksjoner mellom LAR-legemiddel og andre legemidler, se kapittel 8, vedlegg 1.

Merknad [mb15]: Anbefalingene er innarbeidet i denne retningslinjen. Anbefalingene om buprenorfin i kap 8.1 og 11.3 er hentet herfra. Direktoratets anbefalinger er ikke diskutert samlet i arbeidsgruppa, og det er ikke nødvendigvis enighet i arbeidsgruppa om disse anbefalingene.

8.2 EKG før oppstart

De siste årene har høye doseringer med metadon vist seg av og til å kunne gi hjerterytmeeendringer. Det gjelder forlenget QT-intervall og "torsade de pointes", en form for rask hjerterytm (ventrikulær tachykardi) (95). Metadon fører allikevel oftest til QTc-tidsforlengelse som er svært moderat og langt under det som er farlig. Det er svært sjelden at en har sett komplikasjoner innenfor vanlig doseringsnivå. Komplikasjoner er også sjeldne hos personer uten påvist risiko for rytmeforstyrrelser eller annen risikobelastning, for eksempel bruk av legemidler som også påvirker QTc-tiden, som visse typer psykofarmaka, antihistaminer og hjertemidler (96). Statens legemiddelverk anbefalte i 2004 at EKG-måling skulle foretas før oppstart av metadonbehandling (97). EKG er en rask, billig og enkel undersøkelse av hjerterytmen som foretas ved de fleste allmennlegekontorer.

En gjennomgang av alle dødsfall i LAR viser at få eller ingen dødsfall kan være hjerterytmeforholdet den første måneden etter oppstart (98).

Enkeltstudier og kasusbeskrivelser peker mot at buprenorfin ikke forlenger QT-tiden vesentlig (86;99).

Før oppstart med metadon bør det opptas en sykehistorie med vekt på familiær forekomst av brå hjertedød, egne symptomer på hjertelidelse og tas EKG med måling av QTc-tid. (C)

For en pasient uten familiehistorie eller egne symptomer på hjertelidelse kan prøvetaking skje etter oppstart på metadon. (C)

Nytt EKG med måling av QTc-tid bør tas etter ferdig oppstart på metadon. (C)

Ved dosering over 110 - 120 mg metadon og andre risikofaktorer (som bruk av legemidler som påvirker QTc-tiden eller elektrolyttbalansen og ved sykdommer med innvirkning på hjerterytmen) bør utviklingen kontrolleres årlig med EKG. (C)

Legemidler som tydelig forlenger QTc-tiden, bør unngås ved metadonbehandling. (C)

8.3 Avrusning før LAR

Pasienter som tilbys substitusjonsbehandling, har ofte omfattende bruk av flere typer rusmidler. Noen er innlagt i behandlingsinstitusjoner eller innsatt i fengsler og kan ha lengre perioder uten bruk av rusmidler, men de fleste har aktiv bruk helt til behandlingen starter.

LAR i Norge har vært bygget opp med krav om full avrusning før oppstart. Dette har delvis vært begrunnet med en vurdering av hva som er medisinsk forsvarlig og delvis i en tenkning om at avrusning gir best grunnlag for psykososial rehabilitering.

Dersom det ikke lykkes å gjennomføre dette poliklinisk, har det vært vanlig å forutsette at det gjennomføres ved innleggelse. Dette svarer til modellen for metadon vedlikeholdsbehandling slik denne opprinnelig ble utviklet i USA (100;101).

Evalueringen av LAR i 2004 (5) viser at praksis delvis er endret og til dels ulik mellom LAR-sentrene.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har sett på effekter av avvenning fra opiat og andre stoffer før behandlingsstart. Det ble funnet tre studier, en svensk og to norske, som nevnte stoffavvenning før behandlingsstart (102-104). Negative urinprøver for alle stoffer, bortsett fra cannabis, var påkrevd i Kristensen-studien (104), mens de to andre studiene forutsatte at pasientene ikke hadde inntatt opiat de siste åtte timene før første buprenorfindose. Kunnskapssenterets søk fant ingen forskning som kunne belyse effekt av avvenning før oppstart av LAR (46).

Ved bruk av metadon er det rapportert overdødelighet de første to ukene, særlig de første tre dagene (105-108). Dødsfall relatert til bruk av metadon i LAR er enten knyttet til utilstrekkelig kontroll av samtidig bruk av andre opioider, bruk av benzodiazepiner / alkohol eller til salg / videreformidling til andre (108-114). Oppstart med buprenorfin uten forutgående avrusning kan skje uten medisinsk risiko (102).

Samtidig behandling av all rusbruk fra dag én antas å gi bedre prognose i forhold til rusfrihet og rehabilitering enn bare avrusning fra andre rusmidler enn opioider etter oppstart. Dessuten påpekes bedre sikkerhet for pasienten ved oppstart etter avrusning fra benzodiazepiner.

Det er ulike meninger med hensyn til behovet for avrusning fra cannabis før og under LAR.

Dissens (i brødtekst) fra arbeidsgruppa som har utarbeidet utkast til retningslinjen:

Enten:

Ut fra en samlet vurdering anses det som ønskelig at pasienten avruses fra alle andre rusmidler før oppstart med opioider. Dette gjelder særlig alkohol og benzodiazepiner. Retten til behandling for opioidavhengighet må likevel ikke svekkes av manglende oppnådd rusfrihet. Påvisning av cannabisbruk anses ikke som kontraindikasjon for oppstart.

Eller:

Ut fra en samlet vurdering anses det som ønskelig at pasienten avgiftes fra alle andre rusmidler før oppstart med opioider.

Grunnlaget for krav om avvenning fra bruk av heroin og andre opioider er funnet for svakt til å ha dette som generell forskningsbasert anbefaling. Det er imidlertid viktig å sikre at bruken av opioider er på et nivå som ikke skaper fare eller komplikasjoner ved begynnende bruk av LAR-legemiddel.

Merknad [mbl6]: Dissens

Dissensen gjelder graden av innsats for å optimalisere betingelsene for god rusmestring ved oppstart av LAR.

En del av arbeidsgruppa mener at prognosen bedres så mye hvis pasienten gjennomgår en fullstendig avrusning før behandlingsstart at dette bør være standard behandling. Den andre delen er enig i at en slik fullstendig avrusning er ønskelig, men at et slikt ønske ikke bør påvirke vurdering av retten til behandling.

Pasienten bør være avruset fra alle andre rusmidler enn opioider. (D)

Pasienten som ikke makter en poliklinisk avrusning, bør få tilbud om avrusning i institusjon. (D)

Dersom pasienten nylig har brukt heroin, vil buprenorfin fortrenge heroinmolekylene fra reseptorene og forårsake abstinensreaksjoner.

Ved oppstart med buprenorfin bør pasienten avstå fra all heroinbruk minst åtte timer før oppstart og starte opp ved tegn på abstinens. (D)

8.4 Valg av behandlingsnivå ved oppstart

Oppstart av substitusjonsbehandling skal skje i regi av spesialisthelsetjenesten. (Hjemlet i forskrift (1)). Oppstarten forutsetter at ansvar for primære og spesialiserte medisinske tiltak, grunnleggende omsorgstiltak og langsiktig rehabiliteringsarbeid er avklart og kan være en del av den individuelle planen.

Selv om ansvaret for oppstarten er lagt til spesialisthelsetjenesten, kan den praktiske gjennomføringen foregå både i spesialisthelsetjenesten og i primærhelsetjenesten. Beslutningen skal tas etter en forsvarlighetsvurdering som tar hensyn til valg av legemiddel og pasientens tilstand, herunder bruk av andre rusmidler enn opioider.

Oppstart på metadon skal derfor av forsvarlighetshensyn alltid skje under tilsyn og observasjon.

Prosedyrer for oppstartsregimer, se kapittel 8, vedlegg 2.

8.4.1 Oppstart i spesialisthelsetjenesten

Oppstart i spesialisthelsetjenesten skjer vanligvis poliklinisk og skal skje under tilsyn og observasjon. Dette vil særlig gjelde følgende grupper:

- Pasienter som ikke er stabile nok til å starte opp i primærhelsetjenesten (pga helsemessige og atferdsmessige forhold).
- Pasienter som skal ha metadon ved oppstart.

En del pasienter klarer ikke å avslutte all rusmiddelbruk (utenom opioider) før oppstart i LAR. Retten til behandling for opioidavhengighet kan imidlertid ikke svekkes på grunn av manglende oppnådd rusfrihet (jfr prioriteringsforskriften (115)). Disse pasientene må derfor få et tilbud som sikrer forsvarlig oppstart av substitusjonsbehandlingen.

Pasienter som ikke klarer å avvikle en risikopreget eller forstyrrende rusmiddelbruk eller som er for ustabile til å samarbeide forsvarlig i en poliklinisk situasjon, bør startes opp i institusjon. (D)

Oppstart i institusjon skjer ved at pasienten stabiliseres med et substitusjonslegemiddel under avrusningen fra ikke-opioide rusmidler. Dette gjelder også der alvorlige somatiske eller psykiske sykdommer krever observasjon og oppfølging under oppstarten.

Pasienter som er under behandling i rusinstitusjoner, psykiatriske institusjoner, somatisk institusjoner eller er fengslet, bør kunne starte opp

substitusjonsbehandling i den institusjonen de er innlagt i, med veiledning fra kompetent instans. (D)

8.4.2 Oppstart i primærhelsetjenesten

Oppstart av substitusjonsbehandling skal besluttes i spesialisthelsetjenesten. Når pasienten er stabilisert og det er forsvarlig, vil den videre substitusjonsbehandlingen kunne gjennomføres av kompetente leger i primærhelsetjenesten. Fastlegens oppfølging av pasientens substitusjonsbehandling skal skje på delegasjon fra spesialisthelsetjenesten. Dette innebærer at spesialisthelsetjenesten har et overordnet faglig ansvar for substitusjonsbehandlingen selv om pasienten i praksis er fulgt opp av primærhelsetjenesten (1).

Oppstart kan gjennomføres med fastlege som medisinsk ansvarlig under veiledning fra spesialisthelsetjenesten. Pasienten skal da være forsvarlig undersøkt og den videre behandlingen planlagt. Pasienten må ha vist tilstrekkelig god samarbeidsevne. Det må være avtalt en forsvarlig utleveringsordning, og utleveringen skal innledningsvis skje daglig (se kapittel 9.3). Legen må ha tilstrekkelig kompetanse og kapasitet til daglig oppfølging den første uken og deretter regelmessig, eventuelt ukentlig til stabilisering er oppnådd.

Pasientens rusmiddelbruk må være nedtrappet til et nivå som gjør oppstart i regi av fastlege forsvarlig. Dersom pasienten ikke klarer å avgifte seg fra pågående opioidbruk (heroin) uten innleggelse, kan pasienten likevel starte dersom prøvene viser at annen bruk av rusmidler har opphørt. Spor av cannabis anses ikke som kontraindikasjon for oppstart på primærhelsetjenestenivå.

Buprenorfin anses som et tryggere preparat å starte opp med i primærhelsetjenesten på grunn av sin delvise antagonistiske virkning som reduserer risiko for overdose.

Oppstart med metadon krever særskilt årvåkenhet på grunn av risiko for overdosering i oppstartsfasen. Dersom pasienten er stabilisert og det av andre faglige grunner er forsvarlig, kan behandlingen startes opp hos fastlege. Dette forutsetter et forsvarlig medisinsk tilsyn i oppstartsfasen.

Dersom pasienten viser aktiv rusatferd, forutsetter dette videre oppstart i spesialisthelsetjenestens regi.

Oppstart i primærhelsetjenesten bør skje med bruk av buprenorfin. (D)

Ved unntaksvis oppstart av metadon på primærhelsetjenestenivå bør det den første uka sikres en utleveringsform med medisinsk forsvarlig tilsyn og observasjon de første to timene etter inntak. (B)

Poliklinisk oppstart bør avbrytes dersom pasienten viser aktiv rusatferd og videreføres eventuelt i institusjon. (D)

8.5 Bivirkninger ved bruk av substitusjonslegemiddel

Bivirkninger ved bruk av agonister er i hovedsak knyttet til stimulering av my-reseptorene (morfinvirkning) og derfor langt på vei de samme ved ulike preparater. De fleste bivirkningene er forbigående, men noen vedvarer og kan eventuelt vise seg mer i et langt tidsperspektiv. Forskjellene er knyttet til bindingsforhold og til ulik

virkning på undertyper av reseptorer. Bivirkningene ved bruk av antagonist er knyttet til at de samme reseptorene blir blokkert.

Bivirkningene knyttet til metadon og buprenorfin er prinsipielt de samme (84), men de har en noe ulik profil (84). Det kliniske inntrykket er at buprenorfin har noe større tendens til å gi hodepine og kvalme, mens tendensen til å gi vektøkning og demping er mindre. Noen pasienter beskriver at de føler seg urolige eller oppjaget ved buprenorfinbruk.

Man må alltid vurdere doseringen av LAR-legemiddelet i forbindelse med uttalte bivirkninger. Pasienten kan dessuten reagere ulikt på metadon og buprenorfin slik at skifte av legemiddel er aktuelt.

Bivirkninger som kan melde seg ved oppstart av behandling, er:

- Kvalme og eventuelt oppkast
- Forstoppelse
- Hudkløe og eventuelt utslett
- Svetteintens, særlig ved fysisk eller psykisk stress
- Hodepine, søvnforstyrrelser og svimmelhet
- Respirasjonsdempning
- Forstyrret vannlating

Noen av disse forstyrrelsene er knyttet til stimulering av de perifere my-reseptorene som påvirker autonome funksjoner (tarmregulering, kjertelregulering, regulering av glatt muskulatur i lukkemuskler og kar). Andre er knyttet til reseptorenes funksjoner i sentrale hjerneområder som respirasjonssenteret. Mer sjeldne virkninger har mer uklar bakgrunn. De fleste av disse bivirkningene er vanligvis moderate. Ved tilvenning til legemiddelet vil reguleringen bli normalisert, og plagene går vanligvis over uten behandling.

Informasjon om bivirkninger er en naturlig og lovpålagt del av beslutningsprosessen ved oppstart av medisinsk behandling og skal således gis før oppstart i LAR.

Dersom det oppstår plager under oppstart, bør pasienten støttes og beroliges og tempo i oppstart, eventuelt redusert dosering, bør vurderes. (D)

Mer langsiktige bivirkninger kan være:

- Svette
- Vektøkning og eventuelt væskeansamlinger i kroppen (ødemer)
- Forstoppelse
- Hormonelle endringer (økt prolaktin og redusert testosteron)
- Det kan også sees senket nivå av stoffskiftehormoner i skjoldbruskkjertelen (hypothyreose)
- Enkelte menn plages av svekket seksuallyst og -evne og eventuelt feminisering (menn)
- Påvirkning av stemningsleie

Disse forholdene har delvis sammenheng med at samspillet mellom hjernekjertlene hypothalamus og hypofysen kan påvirkes og derfor også reguleringen av binyrene og andre av kroppens hormonelle organer.

Ved plagsomme bivirkninger bør årsakene til disse utredes i samråd med pasienten og skifte av legemiddel vurderes. (D)

Nærmere om bivirkninger, se kapittel 8, vedlegg 3.

8.6 Finne riktig vedlikeholdsdosering

En tilstrekkelig høy dosering av LAR-legemiddelet over tid er nødvendig for at den medikamentelle behandlingen skal fungere best mulig. Det er viktig at korrekte prosedyrer følges for å fastsette riktig dosering, slik at en unngår å overdosere eller underdosere pasienten.

Statusrapportene i LAR viser at doseringen av både metadon og buprenorfin er på et høyt nivå i Norge i forhold til internasjonale anbefalinger. I enkelte fylker er gjennomsnittlig dosering av metadon særlig høy. Statusrapportene viser betydelige variasjoner i gjennomsnittsdoseringene. Dosering av metadon viser generelt nedadgående tendens over tid.

Pasientene har ofte en tendens til å knytte både det som går bra og forhold som ikke fungerer, til virkninger og bivirkninger av legemiddelet.

Behandler bør sammen med pasienten prøve å skille hvilke plager som skyldes legemidlene og hva som skyldes andre forhold, f.eks abstinenser etter avsluttet bruk av benzodiazepiner. (D)

Serumkonsentrasjon av metadon skal måles ved indikasjon. Å finne riktig doseringsnivå er enklest når pasientene er uten bruk av rusmidler. Spesielt vil alkohol og benzodiazepiner påvirke virkningen av legemiddelet og dermed vanskeliggjøre vurdering av riktig doseringsnivå.

Når pasientene er ferdig opptrappet, beholdes doseringen i ca 14 dager for å få et korrekt bilde av hvordan legemiddelet fungerer. Videre opptrapping bestemmes ut fra:

- hva pasienten forteller om legemiddelets virkninger og bivirkninger
- observasjon av pasienten.
- serumkonsentrasjonsmålinger av metadon foretatt etter overvåket inntak av vedlikeholdslegemiddelet på samme tidspunkt i minimum 3 dager. Serum tas samme tidspunkt dag fire, før dagens dosering inntas.

Konsentrasjonsbestemmelser er ikke tilsvarende etablert for buprenorfin. Her vil klinisk inntrykk være viktigst.

Det bør gå ca 14 dager mellom hver doseøkning for å sikre stabil blodkonsentrasjon av legemiddelet. (D)

Substitusjonslegemidlene metadon og buprenorfin er valgt på grunn av deres lange halveringstid som muliggjør dosering en gang i døgnet. Buprenorfin kan, på grunn av sine egenskaper, også gis annen eller tredje hver dag.

Fordi legemidlene skal inntas overvåket, gir sjeldnere inntak pasientene en større grad av frihet til å organisere sin hverdag. De slipper fremmøte flere ganger daglig og ved bruk av buprenorfin kan det gå flere dager mellom hvert overvåket inntak.

Overvåket inntak av legemidlet er forbundet med store kostnader. Det er derfor hensiktsmessig å bruke legemidler som har lang halveringstid for å redusere behovet for flere inntak daglig.

For noen pasienter vil imidlertid dosering en gang daglig være utilstrekkelig for å oppnå optimal effekt. Dette gjelder pasienter som er gravide, har smertetilstander som krever hyppigere inntak eller har dokumentert bivirkninger. For disse pasientene må doseringen tilpasses den enkeltes behov.

Delte doseringer bør unngås, bortsett fra for gravide pasienter og pasienter med dokumenterte plager og smertetilstander. (D)

8.7 Kontroll av serumkonsentrasjon

8.7.1 Metadon

En rekke studier har vist at pasienter på høyere metadondoser, over 60 mg i døgner, har bedre behandlingsresultater enn pasienter i såkalte lavdoseprogram (116). Samme resultater er vist på australske pasienter, hvor pasienter på høyere døgndoser hadde bedre retensjon i behandlingen (117).

Biologisk tilgjengelighet (andelen av inntatt metadon som gir virkning) varierer individuelt fra 40 -100 prosent. Måling av serumkonsentrasjon anvendes derfor for å sikre at pasienter med avvikende omsetning av metadon (farmakokinetikk) får riktige doser (118). Når metadon er riktig dosert, forhindres vanligvis opioidsug/opioidabstinens i minst 24 timer (119). Metadon doseres derfor én gang daglig.

En sjelden gang kan variasjoner i omsetning av de to formene for metadonmolekyler som finnes i metadonløsningen, være forklaring på at pasienten opplever seg som underdosert, til tross for at serumkonsentrasjon av metadon befinner seg i normalområdet. Da kan man be om en spesialundersøkelse av serumkonsentrasjonen hvor de to formene for metadonmolekyler analyseres.

Serumkonsentrasjonsmålinger av metadon etter stabilisering bør vurderes dersom pasienten opplever manglende effekt av den medikamentelle behandlingen. (C)

8.7.2 Buprenorfin

Ved bruk av buprenorfin, har ikke måling av serumkonsentrasjon den samme relevansen, da det terapeutiske referanseområdet er uklart definert (120). Dosering av buprenorfin styres først og fremst på grunnlag av klinisk effekt.

Vedlegg 1 til kapittel 8.

Interaksjoner

Et legemiddel kan forandre effekten til et annet legemiddel ved å påvirke dets farmakokinetikk eller ved å påvirke dets farmakodynamikk. Farmakokinetiske interaksjoner oppstår ved at et legemiddel forandrer absorpsjonen, proteinbindingen, distribusjonen, metabolismen eller utskillelsen til et annet legemiddel, slik at konsentrasjonen i kroppen endres. Farmakodynamiske interaksjoner oppstår ved at et legemiddel direkte eller indirekte påvirker effekten av et annet legemiddel på virkestedet uten at legemiddelets konsentrasjon forandres (72).

En grundig gjennomgang av interaksjoner knyttet til substitusjonsbehandling ligger utenfor ambisjonen til retningslinjen. For mer spesifikk kunnskap til dette henvises til relevant faglitteratur. Det er imidlertid nødvendig med kjennskap til de viktigste legemidlene som kan påvirke plasmakonsentrasjonen av opioider og som derved kan endre effekten av substitusjonslegemidlene.

Under er listet opp legemidler som påvirker plasmakonsentrasjonen (farmakokinetiske interaksjoner) i ulike retninger. Det er i hovedsak interaksjoner som involverer cytokrom P450 systemet, med hovedvekt på interaksjoner med CYP3A4, da dette antas å være den viktigste metabolismevei for metadon og buprenorfin. Interaksjoner som involverer andre CYP-isoenzymer, UGT (glukuronidering) og P-glykoprotein vil også kunne ha betydning noen opioider.

Listen er ikke komplett og vil måtte endres når nye legemidler som påvirker plasmakonsentrasjonen, blir introdusert. Den inneholder imidlertid de viktigste legemidlene som er aktuelle for LAR-pasienter.

Legemidler som potensielt senker plasmakonsentrasjonen av metadon/buprenorfin og kan kreve doseendring

- abacavir (Ziagen®)
- didanosin (Videx®)
- efavirenz (Stocrin®)
- fenobarbital (Fenemal®, Fenobarbitalumnatrium®)
- fenytoin (Epinat®, Fenytoin®)
- fosampreavir (Telzir®)
- karbamazepin (Tegretol®, Karbamazepin®, Trimonil®)
- nevirapine (Viramune®)
- rifampicin (Rimactan®) ¹
- ritonavir (Norvir®, Kaletra®) (Kan både senke og øke konsentrasjonen av metadon/buprenorfin)
- saquinavir (Invirase®)
- stavudin (Zerit®)
- johannesurt (reseptfritt naturlegemiddel)

Legemidler som potensielt øker plasmakonsentrasjonen av metadon/buprenorfin og kan kreve doseendring

- ciprofloxacin (Ciproxin®, Ciproflaxin®)
- erytromycin (Abboticin®, Ery-Max®)

- flukonazol (Diflucan®)
- fluvoksamin (Fevarin®)
- indinavir (Crixivan®)
- itrakonazol (Sporanox®)
- ketokonazol (Fungoral®)
- klaritromycin (Clacid®)
- paroxetin (Seroxat®, Paroxetin®)
- posakonazol (Noxafil®)
- ritonavir (Norvir®, Kaletra®) (Kan både senke og øke konsentrasjonen av metadon/buprenorfin)
- vorikonazol (VFEND®)

Metadon gir økt effekt av zidovudin (Retrovir®) som eventuelt må gis i lavere doser under metadonbehandling.

Den hemmende (inhiberende) effekten av flukonazol, citalopram og sertralin er vanligvis liten til moderat ved normale doser og vil trolig ikke generelt øke plasmakonsentrasjonen av metadon/buprenorfin. Mange andre legemidler har interaksjonspotensiale på nivå med disse. Det er stor variasjon fra individ til individ i mengden CYP3A4-enzym, inntil 40 -100 ganger. Endring av serumkonsentrasjonen ved bruk av potensielle interaksjonsskapere vil derfor være svært forskjellig fra individ til individ. Hos noen vil endringer i serumkonsentrasjon være minimal til tross for bruk av en legemiddelkombinasjon med høyt interaksjonspotensiale. Hos andre kan endring i serumkonsentrasjon være vesentlig selv ved kombinasjon med legemidler som generelt antas å ha lavt interaksjonspotensiale.

Legemidler som kan gi forlenget QT-tid

En alvorlig bivirkning ved metadonbehandling er forlenget QT-tid som igjen kan føre til hjerterytmeforstyrrelser. Det er derfor anbefalt at QT-tiden bør registreres og følges opp ved metadonbehandling (**se kapittel 8.2**).

En rekke legemidler kan påvirke QT-tiden. Dersom det er indikasjon for å bruke disse, skal en være ekstra varsom når pasienten bruker metadon. Følgende legemidler ansees som de viktigste:

- første generasjons antipsykotika, særlig tioridazin (Melleril®)
 - amisulprid (Solian®)
 - ziprasidon (Zeldox®)
 - trisykliske antidepressiva
 - antiarytmika: dispyramid (Durbis®), flekainid (Tambocor®), amiodaron (Cordarone®), ibutilid (Corvert®), sotalol (Sotalol®, Sotacor®) (ikke andre betablokkere)
 - antibiotika: ciprofloxacin (Ciproxin®, Ciprofloxacin®), erytromycin (Abbotcin®, Ery-Max®), klaritromycin (Clacid®)
- Påvirkning av QT-tiden er doseavhengig. Små doser av f eks Surmontil® (25-50mg) til LAR-pasienter erfares som trygt.

Praktiske verktøy

www.interaksjoner.no

www.torsade.org

Vedlegg 2 til kapittel 8

Prosedyre: Oppstartsregimer

Det er ikke identifisert forskning som viser ulik effekt av ulike oppstartsregimer i substitusjonsbehandling. Praksis varierer derfor fra land til land.

Prosedyren under er basert på erfaringer utviklet i LAR-sentrene i Norge og vedtatt med konsensus på nasjonalt kontaktmøte for LAR-sentrene 4 desember 2008.

A. Oppstartsregime buprenorfin

Buprenorfin administreres enten som enkeltpreparat (Subutex®) eller som kombinasjonspreparat med nalokson (Subuxone®). For begge preparatene gjelder de samme oppstartsregimene.

Regimene gjelder der hvor pasienten enten har vært opioidabstinent over tid eller har et pågående forbruk av heroin. Pasienten skal alltid ha vært uten bruk av heroin og liknende opioider i minimum 6 timer før oppstart for å unngå utløsning av abstinensreaksjoner. Hvis pasienten har tatt opiater ved intramuskulære injeksjoner, bør det være en mellomtid på minst 12 timer. Regimene bør tilpasses situasjon og behandlingsnivå.

Ved oppstart dag 1 kan en pga abstinensfaren gi en prøvedose på 2 mg buprenorfin hvis en er usikker på om pasienten har brukt opioider timene før oppstart (se over). En observerer pasienten og øker så med 2 mg av gangen til ønsket dose hvis abstinensreaksjoner ikke registreres.

A1 Poliklinisk oppstart på buprenorfin

Dag 1: 4 mg Observeres 30 minutter.
4 mg til ved behov.
Dag 2: 8 mg
Dag 3: 12 mg
Dag 4: 16 mg

Dersom oppstarten skjer ved fremmøte i en spesialistpoliklinikk, kan opptrappingen skje raskere med 8 mg dag 1, 12 mg (eventuelt + 4 mg) dag 2 og 16 mg dag 3. Eventuell dosejustering foretas på bakgrunn av legens vurdering av pasientens symptomer. Doseøkningen gjøres med 2 mg av gangen.

Det kan vurderes å stanse opptrappingen på lavere doser.

Oppfølging

Det innhentes opplysning om virkninger og velvære og man følger med på urinprøver.

Etter stabilisering, settes pasienten opp til en legetime. Den første legetimen går man gjennom oppstarten, trivsel med legemiddelet og bivirkninger eller andre aktuelle plager. Eventuelle rusinntak kartlegges og urinprøveutslag diskuteres. Individuell plan vurderes fortløpende.

A2 Oppstart på buprenorfin i institusjon

Dag 1: 4 + 4 mg
Dag 2: 12 mg

Dag 3: 16 mg

Dersom det er daglig legetilsyn, kan opptrappingen forkortes til to dager med 4 mg + 4 mg dag 1 og 8 mg + 8 mg dag 2 hvor legen avgjør om andre dose skal gis.

Pasienten fortsetter deretter med 16 mg daglig. Eventuell doseendring foretas på bakgrunn av legens vurdering av pasientens abstinenssymptomer.

B. Oppstartsregime metadon

Hovedregelen er at poliklinisk oppstart med metadon med forskrivning av fastlege og utlevering i apotek ikke anbefales på grunn av forhøyet dødelighetsrisiko de første 14 dagene av oppstarten. Oppstart med metadon krever derfor forsterket kontroll og sikkerhet.

Oppstart kan skje etter faste skjemaer for rask, middels og langsom opptrapping. Doseøkningen bør ikke overstige 10 mg hver gang.

Hvis poliklinisk oppstart velges, må pasienten på forhånd ha avsluttet sitt forbruk av alle andre rusmidler enn opioider. Dette skal dokumenteres med en urinprøve levert uken i forveien.

Noen pasienter trenger innleggelse for skjerming helgen før oppstart. Dette kan være en god tilleggsstrategi for å sikre oppstarten. Pasienten møter til avtalt oppstart, vanligvis mandag. Pasienten må redegjøre for inntak av rusmidler i tiden før oppstart, og det forsikres om at inntak av opioider ikke har funnet sted de siste 12 timene.

B1 Poliklinisk oppstart på metadon hos fastlege i samarbeid med ruspoliklinikk

Oppstart med metadon skal av forsvarlighetshensyn normalt skje i spesialisthelsetjeneten.

Dersom oppstart hos fastlege likevel velges, skal pasienten være helt avvendt fra benzodiazepiner og sentralstimulerende midler, sikret ved negative urinprøver forut for oppstart. Pasienten skal ha negative prøver også på opioider, uten tydelige abstinenssymptomer. En velger i så fall skjema for langsom opptrapping som vist nedenfor. Det må sikres en utleveringsordning med observasjon av pasienten i to timer etter inntak den første uken.

B2 Oppstart på metadon ved fremmøte i ruspoliklinikk

Det brukes to opptrappingsskjemaer, ett for langsom opptrapping av pasienter som er avvent (negative prøver også på opioider, uten tydelige abstinenssymptomer) og ett for raskere opptrapping for pasienter i en aktiv bruksperiode av opioid.

B3 Oppstart på metadon i institusjon

Ved oppstart av pasient som er fullstendig avvendt (innsatt i fengsel, pasient i rusinstitusjon), brukes langsom opptrappingsplan. Eventuelt brukes en ennå langsommere opptrapping enn det som er skissert under, for å unngå at pasienten blir påvirket.

Dersom pasienten er avvendt, men tiden etter bruk er kort, velges middels rask opptrapping.

Ved oppstart av pasient som har aktiv bruk av opioider, velges rask opptrapping. Om pasienten er sterkt abstinert, kan ekstra rask opptrapping benyttes.

B4 Langsom oppstart i institusjon, fullstendig avvendt pasient

Dag 1-3: 20 mg metadon
 Dag 4-6: 30 mg metadon
 Dag 7-9: 40 mg metadon
 Dag 10-12: 50 mg metadon
 Dag 13-15: 60 mg metadon
 Dag 16-18: 70 mg metadon
 Dag 19: 80 mg metadon

Pasienten fortsetter deretter med 80 mg metadon til annet bestemmes av lege. Hvis pasienten under opptrappingen på noen måte virker søvnig eller fremstår ruspåvirket, må opptrappingen skje ennå langsommere.

De fem første dagene observeres pasienten 2 timer.

B5 Middels raskt oppstart i institusjon, ikke fullstendig avvendt pasient

Dag 1-3: 30 mg metadon

Deretter som ved langsom opptrapping.

De fem første dagene observeres pasienten 2 timer.

B6 Raskt oppstart i institusjon, pasient tilvendt opioider, pågående bruk av opioid

Er oftest aktuelt ved overgang fra forskrivning av andre opioider og skal da være dokumentert av forskrivende lege. NB! Det skal være minimum 12 timer siden siste opiatinntak.

Dag 1: 30 mg metadon. Observeres i 2 timer. 10 mg til ved behov.
 Observeres deretter 1 time.

Dag 2: 40 mg metadon. Observeres 2 timer. 10 mg til ved behov.
 Observeres deretter 1 time.

Dag 3: 50 mg metadon. Observeres 2 timer. 10 mg til ved behov.
 Observeres deretter 1 time.

Dag 4: 60 mg metadon. Observeres 2 timer. 10 mg til ved behov.
 Observeres deretter 1 time.

Dag 5: 70 mg metadon. Observeres 2 timer. 10 mg til ved behov

Pasienten fortsetter deretter med 80 mg metadon daglig. Eventuell doseendring foretas på bakgrunn av legens vurdering av pasientens abstinenssymptomer.

Vedlegg 3 til kapittel 8

Nærmere om bivirkninger av substitusjonslegemidler

Svette

Dette er en bivirkning som ofte kan vedvare og synes å opptre hyppigere ved metadonbehandling. Svetteproduksjonen kan ofte være stor og oppleves som svært sjenerende. Anticholinerge legemidler av typen hyoscyamin sulfat (Egazil®) kan være til hjelp.

Vektøkning

En god del pasienter som begynner i LAR, opplever at de legger på seg. Noen har en betydelig vektøkning. Dette oppleves ofte som svært plagsomt. Noe av vektøkningen kan skyldes væskeansamlinger (ødemer), men vektøkningen vil imidlertid også kunne ha sammenheng med en livsstil med mindre fysisk aktivitet og endret kaloritilførsel og kaloriforbruk etter stabilisering i LAR. Ved plagsom

vektøkning bør årsaken kartlegges og spesielt fokus bør legges på matvaner og aktivitet. Ødemer behandles med moderate doser vanndrivende (diuretika) i perioder. Råd om endring av kosthold og oppfordring til økt fysisk aktivitet er viktig.

Forstoppelse

Forstoppelse er en vanlig bivirkning ved all opiatbehandling. Pasientene skal ha vanlige råd for å hindre treg mage før de starter med LAR-legemiddelet: Fiberrik mat med mye frukt, grønnsaker og rikelig med væske og mosjon. Pasientene bør også gjøres oppmerksomme på at apotekene har lang erfaring i å gi råd mot forstoppelse.

Nedsatt seksuell lyst og/eller evne

En del pasienter som bruker metadon, plages av nedsatt seksuell lyst og evne. Noen menn får nedsatt testosteronnivå som et resultat av hemning av GnRH (gonade releasing hormone) fra hypofysen. Nyere undersøkelser tyder på at buprenorfin i mindre grad medfører nedsatt testosteronnivå (121).

Påvirkning av kognitive funksjoner

Nøye undersøkelser viser påvirkning av kognitive funksjoner. Dette kan ha sammenheng med dempning av NMDA-reseptoren som har stimulerende virkning. Noen undersøkelser har vist at forståelse og håndtering av informasjon kan bli noe svekket (122;123). Det er ikke avklart hvor viktige disse funnene er, men en må være forberedt på en viss hemning av sammensatte kognitive funksjoner.

Disse forholdene blir vesentlig forverret ved samtidig bruk av benzodiazepin-preparater som har en egen dempende virkning på kognisjonen.

Andre forhold

Under oppstart med metadon vil pasienten kunne være påvirket og virke sløv og ruset, spesielt om pasienten har vært fullstendig avvent fra opioider over noen tid. Dette kan motvirkes ved langsommere opptrapping og stabilisering.

Flere rapporter peker mot at en del pasienter føler seg nedtrykt (dysfori) (124-126). Det er uklart om dette skyldes livsvilkårene eller virkningen av metadon i seg selv. Sjeldnere bivirkninger er rapportert. Disse bør utredes og følges opp individuelt

9 Oppfølging av behandlingen

9.1 Rusmestring

Rusmestring er grunnlaget som muliggjør mestring av øvrige rehabiliteringsmål. Trygge rammer for pasienten med tett samtaleoppfølging, relasjonsbygging, urinprøver og trygge utleveringsordninger er avgjørende for å oppnå best mulig rusmestring. Når en indre struktur og en motivasjon for å utforske en rusfri tilværelse er etablert, kan rammene for kontroll endres over tid.

Legemidler som brukes i LAR, kan skade pasienten dersom det ikke tas på forskrevet måte. De utgjør også en betydelig fare dersom de kommer i hendene på personer som ikke har utviklet toleranse for opioider. Grensen mellom nødvendig kontroll og hjelp til normalisering av tilværelsen i et rehabiliteringsforløp er vanskelig å trekke og må vurderes både individuelt og i et samfunnsperspektiv.

9.2 Generelt om utlevering av legemidler i LAR

Fra flere land rapporteres det om illegal omsetning av substitusjonslegemidler med påfølgende risiko for skade og død (127;128). Kontrolltiltak for å sikre at substitusjonslegemidler ikke kommer på avveie og skader andre, er derfor nødvendige.

Etter som metadonbehandling har blitt mer utbredt i Norge, har det også her blitt registrert et økende antall dødsfall der metadon antas å være en direkte eller medvirkende årsak til dødsfallet (129). En går ut fra at metadonet som er inntatt ved slike metadonrelaterte dødsfall for en stor del er forskrevet til norske LAR-pasienter.

Departementet sier i høringsnotatet til LAR-forskriften at "Særskilte utleveringsordninger og overvåket inntak av legemiddel anses som noen av de viktigste virkemidlene for å hindre at legemidlet inntas på en ureglementert måte eller blir videreformidlet til tredjeperson. Særlig vil det være viktig i større grad å kunne beslutte tiltak ut fra samfunnsmessige hensyn så fremt dette også vil ivareta hensynet til en forsvarlig behandling av pasienten." I henhold til forskriften skal behandlingsansvarlig lege i spesialisthelsetjenesten beslutte individuelle utleveringsordninger for legemidler og hvordan legemidlet skal inntas. Disse beslutningene kan delegeres til oppfølgende lege i primærhelsetjenesten (1).

På grunn av risiko for overdosering og lekkasje av legemiddel har de fleste land som tilbyr substitusjonsbehandling, strenge utleveringsordninger, der daglig overvåket inntak er hovedregelen. Dette anbefales også i retningslinjene fra Verdens helseorganisasjon, der regelen om overvåket inntak kan fravikes når pasienten har oppnådd en stabil situasjon og der risiko for at legemiddelet skal komme på avveie anses som liten (50). På den andre siden er rehabilitering en sentral målsetting for LAR. Henteordningene må derfor utformes slik at pasienten kan delta normalt i dagliglivet for øvrig.

Utlevering av LAR-legemiddel bør reguleres strengt av hensyn til sikkerhet og forsvarlighet. (B)

Henteordning for LAR-legemidlet bør være slik at den ikke hindrer pasientens deltakelse i utdanning, yrkesliv og dagligliv for øvrig. (D)

9.3 Henteordninger

Det er ikke identifisert forskning som undersøker effekt av behandlingen ved ulike utleveringsordninger. Av forsvarlighetshensyn skal det foreligge en plan for utlevering og inntak av legemidlene.

Det synes ut fra den årlige rapporteringen som om at det er en økning i ta-med-hjem-doser.

Buprenorfin er en partiell antagonist og har mindre risiko enn metadon for overdose hos personer som ikke er tilvendt opioider. Det har allikevel vært praksis at også dette legemiddelet har blitt utlevert og inntatt under overvåkning, for å hindre lekkasje til det illegale marked.

LAR-legemidlene bør utleveres daglig de første tre månedene av behandlingen. (C)

Ved oppstart bør LAR-legemidlet inntas under tilsyn. (C)

Utlevering av legemiddel skal skje på avtalt sted til avtalt tid. I startfasen er det vanlig med daglig utlevering under observasjon for å sikre innarbeiding av gode rutiner, sikre at legemiddelet tas på riktig måte, unngå risiko for rusmiddelbruk og for lekkasje til det illegale markedet. Etter hvert som pasientene viser god rusmestring, kan utleveringsordningene tilpasses, men henteordninger for flere dagers bruk bør praktiseres strengt for å hindre lekkasje. I første omgang vil helgedose kunne fås med for selvadministrering.

Når pasienten viser stabil rusmestring og vurderes egnet for egen håndtering av LAR-legemiddelet, bør en gradert henteordning utarbeides. (D)

Ved tilbakefall til rusmiddelbruk kan en gradert henteordning medføre økt risiko for pasienten selv eller for andre personer som kan komme i fare ved inntak av legemiddelet. Bare pasienter med god stabil rusmestring kan ha ta-med-hjemdoseringer ut over utlevert helgedosering.

Ved tilbakefall til rusing bør henteordningen revurderes og inntak av legemiddel under daglig påsyn innføres til stabil rusmestring er oppnådd. (C)

Metadon er et farlig legemiddel som det er uforsvarlig å utlevere for lengre tid av gangen. Forutsatt god rusmestring kan stabile og rusfrie pasienter få utlevert legemiddelet for en uke av gangen for å ivareta behovet for selvstendighet.

For pasienter som bruker buprenorfin, vil buprenorfin med nalokson (Suboxone®) være best egnet til ta-med-hjem-doser. Ved bruk av buprenorfin som enkeltpreparat

(Subutex®) vil doble og tripple doser være et alternativ. Ved god rusmestring vil antall dager med ta-med-hjem-dose kunne økes opp til en uke.

Metadon og buprenorfin bør maksimalt kunne tas med hjem en uke av gangen. (D)

For å sikre at pasienten bruker hele legemiddeldosen, bør den første dosen tas under tilsyn ved henting av flere dagers forbruk. (D)

Hentestiger for utlevering av substitusjonslegemiddel, se kapittel 9, vedlegg 1.

9.4 Utleveringssted

Det er ikke identifisert forskning som undersøker effekt på substitusjonsbehandling ved bruk av ulike utleveringssteder.

I Norge skjer utlevering vanligvis i apotek, men en stadig økende andel av pasientene får utlevert legemidlene fra kommunale helsetjenester (130).

Hjemmesykepleien er mange steder involvert i utleveringen, særlig overfor pasienter som har vanskeligheter med å møte opp på apotekene, har en atferd som gjør at de ikke er ønsket der eller selv ønsker å ikke møte på apotek. Andre steder er avstanden til apotek for stor. Egne utleveringssentra er etablert i deler av landet. Begrunnelsen for dette er forskjellig. Det kan være økonomiske grunner til å forestå utleveringen i spesialist- eller kommunehelsetjenesten. Ønske om direkte kontakt mellom behandler og pasient kan være en annen grunn til å velge andre utleveringsordninger.

Personell som forestår utlevering, enten i apotek eller andre steder, har regelmessig kontakt med pasienten. Det kan være ønskelig å invitere disse med i ansvarsgruppen. Det må i alle tilfelle sikres at det foreligger gode kommunikasjonsrutiner mellom ansvarsgruppen og utleveringssted. Dette kan gjøres ved at det føres journal som dokumenterer fremmøte, pasientens tilstand og andre forhold som har betydning for behandlingen.

Pasientens lege og koordinator i ansvarsgruppen informeres naturlig dersom det er uregelmessigheter ved henting. Lege og koordinator kontaktes snarest dersom pasienten uteblir fra henting en dag. De som har tettest kontakt med pasienten, kan derved vurdere om opplysningen gir grunn til uro for pasienten tilstand og om det må settes i gang andre tiltak.

Utlevering av legemiddel i LAR bør sikres ved gode rutiner for kommunikasjon mellom behandler og utleveringssted. (D)

Det bør utarbeides skriftlige rutiner for utlevering og føres journal for kontakten mellom utleverer og pasient. (D)

Det er utarbeidet egen veileder for apotekenes arbeid i forbindelse med LAR (131). Denne danner grunnlaget for utarbeidelse av retningslinjer for utlevering av substitusjonslegemidler ved andre virksomheter.

9.5 Urinprøver

9.5.1 *Bruk av urinprøver i LAR*

Bruk av urinprøver til oppfølging av rusbehandling er vanlig. Urinprøver anses som den sikreste og beste måten å kontrollere inntak av rusmidler på. I USA er det åpnet for at også spyttprøver kan benyttes til samme formål i substitusjonsbehandling (64). Spyttprøver er høsten 2008 under utprøving i Norge, men det er usikkert når slike prøver kan tas fullt ut i bruk i kontroll av rusmiddelbruk i LAR. Foreløpig er urinprøver vanligst og brukes rutinemessig i LAR.

Urinprøver kan brukes som

- objektivt mål på rusmiddelbruk
- objektivt mål på at forskrevne legemidler tas som avtalt
- bekreftelse på selvrapportert rusbruk fra pasienten
- et verktøy for pasienten for å se utvikling av rusmestring over tid
- som et mål på framgang i rehabiliteringen
- et verktøy for behandleren som ledd i en kognitiv behandling av pasientens rusmestring som kan legges til grunn i vurderingen av endring i planarbeidet
- en dokumentasjon for pasienten ved søknad om førerkort

Urinkontroll skal også gjennomføres av hensyn til pasientens sikkerhet. Bruk av flere rusmidler, både illegale og forskrevne, kan endre omsetningen av metadon i kroppen, effekten av metadon og / eller faren for bivirkninger.

Urinprøver kan avlegges når som helst på døgnet, eventuelle funn i prøvene vil være de samme (132). Screening kan gjøres ved immunologisk metodikk eller såkalte hurtigtester. Hurtigtester er usikre (133).

LAR-forskriften gir hjemmel for å kreve (overvåkede) urinprøver som ledd i rehabiliteringen. Det påpekes at hyppigheten av prøvetaking begrenses til det som er nødvendig for å sikre en faglig forsvarlig oppfølging av pasienten. Beslutningsmyndigheten er lagt behandlingsansvarlig lege i spesialisthelsetjenesten som kan delegerer myndigheten til oppfølgende lege i primærhelsetjenesten (1). Dette innebærer at samtykke fra pasienten ikke er nødvendig.

9.5.1.1 *Urinprøver til terapeutiske formål*

Opioidavhengighet er en kronisk tilstand preget av tilbakefall. Norske LAR-sentre vurderer sine erfaringer slik at urinprøver kan ha en sentral rolle tidlig i behandlingen fordi dette øker muligheten for å begrense tilbakefall og arbeide terapeutisk med rusmestring med urinprøvene som målestokk. Brukes resultatet terapeutisk og ikke som grunnlag for straff/sanksjoner, kan det virke tillitsbyggende og være nyttig i arbeidet med rusmestring.

Urinprøver som tas i terapeutisk øyemed, kan avtales med pasienten og bør kombineres med samtaler med fokus på rusmestring. (D)

9.5.1.2 *Urinprøver til kontrollformål*

Det skal foreligge samtykke fra pasienten. Prøvene skal avlegges overvåket, jfr rundskriv IS 13/2002 fra Sosial- og helsedirektoratet (134). Urinprøver kan ikke alene være grunnlag for behandlingstiltakets vurdering av pasientens forhold til rusmestring, men kan inngå som en del av denne.

Behandler har ansvar for å legge til rette for at slik prøvetaking gjennomføres på en forsvarlig måte. For å sikre at prøven stammer fra riktig pasient, skal prøven avlegges overvåket. Det betyr at det skal være helsepersonell til stede på en slik måte at det kan dokumenteres at prøven kommer fra pasienten. Det er utviklet metoder og prosedyrer for å sikre dette.

Det er en oppgave for spesialisthelsetjenesten å veilede kommunen i kvalitetssikring av prosedyrene.

9.5.2 Hyppighet av urinprøver i LAR

Statusundersøkelsen 2007 (37) gir en indikasjon på rusmestring blant LAR-pasientene, men tallene er usikre. (Se kapittel 2.4 Hvem er LAR-pasientene?).

Det finnes ikke sikre nasjonale tall på når faren for tilbakefall er størst. Blant pasienter i Methadone Maintenance Treatment (MMT) i USA opplever omkring 50 prosent av pasientene enkelte rusepisoder, mens 30 prosent opplever mer alvorlig rusbruk. Om lag halvparten av rusepisodene skjer i løpet av den første måned i MMT og mer enn to tredeler av episodene i løpet av det første halve året. Etter ett år i behandling reduseres antallet rusepisoder, men faren for tilbakefall er pågående (135).

Urinanalyser er det mest objektive hjelpemiddelet for å vurdere forekomst av rusbruk. Selvrapportert rusbruk gir ofte, men ikke alltid, de samme resultater som urinanalyser (136). Enkelte studier har også vist at selvrapportering kan påvise mer rusbruk enn urinprøver, men dette gjelder sjeldne urinprøver (137).

Det første året vil vanligvis regelmessig urinkontroll være ønskelig. Hvis man tester sjelden, kan man ikke beregne "nye inntak" og man får heller ikke noe godt bilde av hvorvidt rusbruken er sporadisk eller av mer alvorlig karakter. Frekvensen av urinkontroll er derfor av betydning for sikker påvisning av rusmiddelbruk (138). Korttidsvirkende benzodiazepiner, alkohol og til og med cannabis vil etter enkeltinntak være ute av urinen i løpet av 2-3 dager.

For å kunne jobbe terapeutisk med rusbruk tidlig i behandlingen og i perioder preget av dårlig rusmestring, er hyppig urinkontroll et hjelpemiddel. I Sverige anbefales overvåkede urinprøver 2-3 ganger ukentlig for opioider, sentralstimulerende midler, benzodiazepiner og alkohol; cannabis kun en gang i uken (139).

Urinprøver bør avlegges overvåket. (✓)

Dissens i arbeidsgruppa som har utarbeidet utkastet:

Enten

Urinprøver for å kontrollere forsvarligheten av den medisinske behandlingen bør avlegges to ganger i uken de første tre månedene etter oppstart, deretter en gang i uken det første året og så etter individuell vurdering, men ikke mindre enn to ganger årlig. (D)

Eller

Urinprøver for å kontrollere forsvarligheten av den medisinske behandlingen bør avlegges to ganger i uken de første tre månedene etter oppstart, deretter MINIMUM en gang i uken det første året og så etter individuell vurdering, men MINIMUM to ganger årlig. (D)

Merknad [mbl7]: Dissensen har bakgrunn i ulik vurdering av hvor mange urinprøver som skal kunne tas i behandlingsforløpet

Vedlegg 1 til kapittel 9.

Prosedyre: Hentestiger for utlevering av substitusjonslegemiddel

Det er ikke identifisert forskning som viser ulik effekt av ulike hentestiger i substitusjonsbehandling. Praksis varierer derfor fra land til land.

Prosedyren under er basert på erfaringer utviklet i LAR-sentrene i Norge og vedtatt med konsensus på nasjonalt kontaktmøte for LAR-sentrene 4 desember 2008.

Ved oppstart i LAR skal alle pasienter innta legemiddelet daglig under tilsyn. Gradvis kan en etter individuell vurdering av pasientens rusmestring og øvrige livssituasjon lage avtaler om ulike utleveringsavtaler (hentestiger). Under er skissert ulike faser i behandlingen med tilhørende henteordninger. Stabil rusmestring over tid er av forsvarlighetsgrunner en forutsetning for alle "ta hjemdoser".

Dersom positive urinnfunn kommer etter enkeltstående inntak, avgjør behandlingsansvarlig om utleveringsordningen skal endres. Spor av cannabis bedømmes på samme måte.

Buprenorfinpreparater og metadon følger samme stige. Buprenorfinpreparater kan inntas som dobbel dose hver annen dag. Inntak hver tredje dag kan utprøves for pasienter som ønsker det.

Dersom legemiddelet utleveres i apotek, bør en finne alternativt utleveringssted for søndag og helligdager.

Oppstart- og stabiliseringsfase (ca 3 mnd)

Daglige overvåkede inntak.

Mestring fase I

Overvåkede inntak 3 ganger ukentlig.

Dose for mellomliggende dager utleveres.

Mestring fase II

Overvåkede inntak 2 ganger ukentlig.

Dose for mellomliggende dager utleveres.

Mestring fase III

Overvåket inntak 1 gang ukentlig.

Doser for ukens øvrige 6 dager utleveres.

Kan innvilges urinkontroll som stikkprøveordning.

Pasienten er stabilisert tilsvarende kravene til førerkort og i arbeidslivet.

Mellom Stabiliseringsfase og Mestringsfase 1 kan ulike avtaler om utprøving av "ta hjemdoser" gjøres.

Tilbakefall til rusmiddelbruk

Daglig henting gjenopptas

Ny mestringsfase:

Etter 14 dager med negative urinprøver fortsetter pasienten med den henteordningen som var gjeldende før tilbakefallet.

Etter 14 dager med positive prøver vurderes pasientens behandlingsopplegg og pasienten starter på ny kvalifiseringsrunde etter retningslinjene for henteordning ved oppstart.

HØRINGSUTKAST

10 Rehabilitering og individuell plan

10.1 Rehabilitering

Rehabilitering er tidsavgrensede planlagte prosesser med klare mål og virkemidler, hvor flere aktører samarbeider om å gi nødvendig bistand til pasientens egen innsats for å oppnå best mulig funksjons- og mestringsevne, selvstendighet og deltakelse sosialt og i samfunnet. Hovedmålet er å legge til rette for at pasientens egne ønsker og livskvalitetsmål skal realiseres innenfor gjeldende lover, normer og ressursrammer. Pasientens individuelle forutsetninger og mål skal legges til grunn for rehabiliteringsarbeidet (140). Dette innebærer at for enkelte pasienter vil skadereduksjon være en akseptabel målsetting for behandlingen (1).

Kommunens sosial- og helsetjeneste samt spesialisthelsetjenesten har lovmessig plikt til å yte nødvendig og hensiktsmessig bistand i rehabiliteringsprosessen (8-10).

Behandling tar utgangspunkt i diagnose, sykdomsprosess og funksjonsnivå og har som primært mål å bedre disse. Rehabiliteringens mål og innsatsmidler skal ta utgangspunkt i enkeltpasientens funksjonsnivå, mestringsevner, ønsker og mål.

10.2 Psykososial stabilisering og rehabilitering

En rekke studier og evalueringer viser at substitusjonsbehandling kombinert med psykososial rehabilitering gir et bedre resultat enn substitusjonsbehandling alene (47;58;141).

Behandling av opioidavhengighet bør kombinere behandling med substitusjonslegemiddel med psykososiale tiltak. (A)

LAR er en langvarig, ofte livslang, prosess. Et tett samarbeid mellom arbeids- og velferdsetaten (NAV), kommunens helse- og sosialtjeneste og spesialisthelsetjenesten skal sikre et optimalt rehabiliteringsløp ut fra pasientenes individuelle forutsetninger med henblikk på økt livskvalitet og funksjonsnivå. Mennesker med opioidavhengighet har i tillegg til sin ruslidelse ofte en rekke kroniske lidelser som krever oppfølging fra fastlegen og fra øvrig spesialisthelsetjeneste.

Behovet for langvarige og sammensatte tjenester krever derfor klare avtaler mellom de ulike aktørene.

10.2.1 Individuell plan (IP)

Det er ikke identifisert forskning som undersøker effekt av individuell plan i substitusjonsbehandling.

Alle som trenger langvarige og koordinerte sosial og/eller helsetjenester, har rett til å få utarbeidet en individuell plan (57). I forskrift om Individuell plan (57) går det fram at formålet med planen er tredelt:

- "Planen skal bidra til at tjenestemottakeren får et helhetlig, koordinert og individuelt tilpasset tjenestetilbud. Det skal sikres at det til enhver tid er en tjenesteyter som har hovedansvaret for oppfølgingen av tjenestemottakeren.
- Planen skal bidra til å avklare tjenestemottakerens mål, ressurser og behov for tjenester. Det skal foretas en vurdering av tiltak som kan bidra til å dekke tjenestemottakers bistandsbehov. Tiltakene skal koordineres.
- Planen skal styrke samhandlingen mellom tjenesteyter og tjenestemottaker og eventuelt pårørende, og etater innen et forvaltningsnivå eller på tvers av forvaltningsnivåene."

Kommunehelsetjenesten, sosialtjenesten / NAV og spesialisthelsetjenesten har plikt til å informere pasienten om retten til å få utarbeidet en slik plan. Planen skal sikre at pasienten får et helhetlig tjenestetilbud som er individuelt tilpasset og som den planen gjelder, selv har vært med på å utforme.

Tidligere var en utarbeidet tiltaksplan en forutsetning for å få innvilget LAR. Denne forutsetningen er nå falt bort. Erfaringsmessig er en individuell plan et godt redskap i rehabiliteringsarbeidet.

Pasientene bør anbefales å få utarbeidet en individuell plan. (D)

I tillegg til medisinsk behandling omhandler planen psykososiale tiltak og strategier som tar sikte på å utløse ressurser og skape tilgjengelighet og støtte til pasientens behov for tjenester. Kliniske erfaringene viser at det viktigste for pasienten er å bli lyttet til, bli møtt med respekt, tillit og oppmuntring og ikke minst få hjelp til å se sine muligheter og å gjøre noe med dem.

Etter at pasienten er stabilisert på legemiddel og blitt nærmere utredet i spesialisthelsetjenesten, vil forutsetningene for det videre rehabiliteringsløpet være endret. En tett oppfølging i oppstarts- og stabiliseringsfasen kan derfor være nødvendig for å skreddersy rehabiliteringen i forhold til den nye situasjonen. Når planen utvikles gradvis og i takt med pasientens progresjon i rehabiliteringsprosessen, vil pasienten i større grad få eierskap til planen og den vil avspeile pasientens reelle behov og muligheter.

Individuell plan bør revideres fortløpende ut fra pasientens aktuelle behov for tjenester. (D)

Utarbeidelse av individuell plan forutsetter god kontakt mellom ulike instanser. Regler for taushetsplikt gjelder for dette samarbeidet jfr. helsepersonelloven (142) kap 5 og pasientrettighetsloven (7) § 3.6. Pasienten skal derfor gi sitt samtykke til at informasjon kan utveksles mellom ulike instanser som er involvert i prosessen.

Helsepersonell som er ansvarlig for behandlingen skal uavhengig av individuell plan utarbeide en medisinsk behandlingsplan. Vanligvis inngår denne i individuell plan.

Det bør utarbeides samtykkeerklæringer hvor pasienten gir adgang til kontakt mellom ulike instanser som skal medvirke i rehabiliteringsprosessen. (D)

10.2.2 Ansvarsgruppe

Det er ikke identifisert forskning som undersøker effekt av bruk av ansvarsgruppe i substitusjonsbehandling.

Behovet for å koordinere arbeidet gjør det hensiktsmessig å opprette en ansvarsgruppe. Bruk av ansvarsgruppe er imidlertid frivillig. Representanter for brukerorganisasjonene oppsummerer at en god ansvarsgruppe er det viktigste redskapet i rehabiliteringsprosessen.

Ansvarsgruppa er en tverrfaglig og tverretattlig gruppe der de mest sentrale bistandsinstansene er representert. Utgangspunktet for arbeidet i gruppa er individuell plan. Ansvarsgruppa skal sikre at det blir arbeidet på en systematisk og koordinert måte, slik at de ulike rehabiliteringstiltak trekker i samme retning.

Representant fra sosialtjenesten / NAV, fastlege og fagkonsulent fra LAR deltar naturlig i ansvarsgruppa. I tillegg kan representanter fra psykisk helsevern, kriminalomsorg, støtteorganisasjoner og rusinstitusjoner delta. I mange tilfeller kan det være naturlig at en venn eller slektning av pasienten deltar i ansvarsgruppa. Pasienten kan også ønske at andre skal delta.

Sammensettingen av ansvarsgruppa kan variere i forhold til hvilke områder og temaer som er relevante til enhver tid.

Planarbeidet i LAR bør organiseres ved opprettelse av ansvarsgruppe. (D)

Pasientens vurdering av hvem som skal sitte i ansvarsgruppa bør tillegges stor vekt. (D)

For å sikre oppfølgingen og koordinering anbefales én ansvarlig koordinator. Dette vil naturlig være den personen pasienten har mest tillit til og som kan være tilgjengelig for pasienten ved behov.

Ansvarsgrupper i LAR bør organiseres med én definert koordinator. (D)

Se for øvrig "Individuell Plan 2007" (143).

10.3 Sosialfaglig oppfølging, herunder bolig, nettverk, sysselsetting og økonomi

Det er ikke identifisert forskning som undersøker effekt av de fleste typer sosialfaglige tiltak i substitusjonsbehandling. Unntaket gjelder sysselsetting, kapittel 10.3.3.

Lov om sosiale tjenester har som formål å fremme økonomisk og sosial trygghet, å bedre levevilkår for vanskeligstilte, å bidra til økt likeverd og likestilling og å forebygge sosiale problemer. Kommunens rus- og sosialtjeneste er etter lovens kap. 6 tillagt ansvar for hjelp, oppfølging og veiledning av rusmiddelbrukere og har derved en sentral rolle i rehabiliteringsarbeidet. Den vil ofte ha koordinatorfunksjonen i oppfølgingen av pasienter som mottar LAR.

Et ordinært hverdagsliv med familie, naboer og arbeidskamerater stiller andre krav til sosial og kulturell kompetanse enn den kompetansen som var en forutsetning for å overleve i en ruskultur. Utvikling av en sosial identitet er et livslangt prosjekt og skjer gjennom kontinuerlige samhandlings- og kommunikasjonsprosesser ved stadig læring og feiling. For mange pasienter i LAR kan dette være en krevende prosess

som forutsetter et gjennomtenkt rehabiliteringsprogram, vanligvis forankret i individuell plan.

I evalueringen av LAR i 2004 ble det påpekt at en stor andel pasienter ikke fikk den sosialfaglige oppfølgingen de hadde behov for. Dette ble bekreftet i en rapport fra Helsetilsynet i 2005 (3).

10.3.1 Bolig

Det finnes få studier på metodikk i oppfølging av rusmiddelavhengige i bolig og ingen forskning om hvordan slikt arbeid skal gjøres i substitusjonsbehandling. Vi har funnet en kvalitativ studie om bostedsløshet blant rusavhengige (144) og noe forskning om å forebygge og bekjempe bostedsløshet generelt, blant annet evalueringen av strategien "På vei til egen bolig" (145).

Erfaring viser at mangel på bolig og rusproblemer opptrer sammen og at hjemløse personer med rusmiddelproblemer sjeldnere har kontakt med familien og sosialtjenesten. Personer med dobbeldiagnose synes i særlig stor grad å være husløse fordi de har vansker med å være i stabile omsorgssituasjoner og har svak sosial støtte.

Det er bred klinisk enighet om at hjelp til bolig og intensiv oppfølging fortrinnsvis i et rusfritt miljø er avgjørende for god rehabilitering i LAR. En stabil bosituasjon er et gode i seg selv og vil dessuten lette mulighetene for kontakt mellom hjelpeapparatet og pasienten og dermed lette oppfølgingen.

Sosialtjenesten / NAV skal etter sosialtjenesteloven (9) § 3-4 medvirke til å skaffe boliger til personer som ikke selv kan ivareta sine interesser på boligmarkedet, herunder boliger med særlig tilpassing og med hjelpe- og vernetiltak for dem som trenger det på grunn av alder, funksjonshemming eller av andre årsaker.

Erfaringsmessig er det meget uheldig å gi bolig til LAR-pasienter i hybelhus og lignende der det bor personer i aktiv rus. Likeledes viser erfaring at mange pasienter i LAR har behov for bolig med tilpassede tjenester og trenger mye oppfølging i boligen for å mestre bositasjonen over tid.

Kommunen bør sørge for tilfredsstillende oppfølging i bolig som et ledd i rehabiliteringsarbeidet. (D)

10.3.2 Sysselsetting (kvalifisering/aktivisering)

Det foreligger lite forskning om utforming og effekt av yrkesrettede tiltak i substitusjonsbehandling (47).

Et overordnet mål i LAR er en størst mulig grad av selvstendig liv. Økt økonomisk uavhengighet gjennom egen arbeidsinntekt oppfattes som et sentralt element i en selvstendiggjøring.

NAV er sentral i tilrettelegging for arbeidsmessig rehabilitering eller annen meningsfull aktivitet. Sosialtjenesten / NAV vil normalt i et forpliktende samarbeid med NAV utarbeide rutiner for prosedyrer og tiltak som kan føre til sysselsetting.

Arbeidsevnevurdering, kvalifisering og arbeidstrening er elementer i en prosess frem mot ulike grader av inntektsgivende arbeid. Et forsøk med arbeidsretta tiltak for langtids mottakere av sosialhjelp 2000 - 2004 (146) viser at det er gunstig om NAV kommer tidlig på banen og at det kreves et tett og forpliktende samarbeid mellom ulike tjenesteytere for å integrere de som er vanskelige å få i arbeid. Erfaringene viser at

- individuell plan er nødvendig for å skreddersy tiltak
- prosessen bør starte med kartlegging
- Arbeidskvalifiserende tiltak er gunstig.

Gruppebaserte motivasjonskurs samt tiltak rettet mot generell livsstilsendring nevnes som kvalifiserende.

Statusrapportene i LAR viser at bare en liten andel av LAR-pasientene lever av lønnet arbeid (37). Dette er en situasjon som har holdt seg over tid.

Mange mennesker med opioidavhengighet har i liten grad eller aldri hatt betalt arbeid og erfaringene antyder at bare et mindretall vil oppnå dette. En urealistisk målsetting om omfattende yrkesaktivitet kan virke mot sin hensikt og påføre pasienten tapsopplevelse. For mange pasienter bør derfor målsetting være ulik grad av sysselsetting eller aktiviteter i hverdagen.

Tidligere yrkeserfaring, kort tid med arbeidsløshet, sterk motivasjon for å komme i arbeid, omfattende rehabiliteringsinnsats og aktiv oppfølging er forhold som synes å gi en bedre sjanse for tilbakeføring til arbeid i følge kunnskapsoppsummeringen fra IRIS (47).

Erfaringer fra det såkalte MARY-prosjektet ("Metadonassistert rehabilitering i yrkeslivet") viste at mulighetene for å komme inn i en stabil arbeidssituasjon for LAR-pasienter var små på kort sikt (147). Sentrale hindringer synes å være manglende samtidighet i hjelp med psykiske problemer og kort tidshorisont i tiltakene. En annen evaluering av et lavterskel arbeidstilbud viste at slike tiltak er populære i målgruppen, samt at dette tiltakets plassering i en kjede ga mulighet for å bli ledet inn i mer forpliktende rehabiliteringsløp (148).

Andre studier indikerer at arbeidet bør tilpasses individuelle behov og utviklingsmuligheter (47). Arbeidet bør ha som mål å gi økonomisk kompensasjon og langsiktig sysselsetting. Videre synes det som om arbeid med bistand og prestasjonslønn gir bedret sysselsetting og lønnsituasjon, men ikke fører til bedre rusmestring. Arbeidserfaring før behandling gir bedre behandlingsresultat og bedre retensjon i behandlingen.

Målene for arbeidsmessig rehabilitering og ulike former for sysselsetting bør baseres på kartlegging av pasientens individuelle evner og muligheter, ønsker og behov. (D)

10.3.3 Økonomi

Erfaringsmessig vil fokus på økonomi kunne bidra til en bedre rehabiliteringsprosess i LAR.

Sosialtjenesten / NAV kan bistå med stabilisering av brukernes økonomi (9;149;150).

Mange pasienter i LAR har gjeldsproblemer. Særlig viser det seg at LAR-pasienter med samtidig alvorlig psykisk lidelse og alvorlig rusproblematikk (dobbeltdiagnosepasienter) har vanskeligheter med å forvalte sin økonomi..

Sosialtjenesten / NAV bør i samarbeid med pasienten gjennom økonomisk rådgiving yte bistand til å bedre pasientens økonomiske situasjon og til å forbygge og avhjelpe økonomiske problemer. (D)

10.4 Tilbakefallsforebygging

Det er ikke identifisert forskning som undersøker effekt av ulike typer tilbakefallsforebygging i substitusjonsbehandling.

Tilbakefall til bruk av rusmidler er vanlig blant rusmiddelavhengige i behandling (151). Dersom det på forhånd er identifisert risikosituasjoner og avtalt hvordan disse skal håndteres, kan det hjelpe pasienten til å mestre krisene på en konstruktiv måte og derved forhindre tilbakefall.

En planlagt strategi for forebygging og håndtering av tilbakefall bør inngå som en naturlig del av LAR. (C)

Som del av den individuelle planen bør ansvarsgruppa sammen med pasienten utarbeide en plan for hvordan kriser skal håndteres. (D)

10.4.1 Nettverk

Erfaring antyder at manglende nytt nettverk er en risikofaktor for tilbakefall.

LAR-evalueringen (58) peker på at det finnes lite kvantitative data når det gjelder sosialt nettverk og hverdagsaktiviteter. En kvalitativ studie av metadonbrukere i Norge viser at opplevelsen av å være ensom er sentral for de fleste av informantene (152).

Nettverksbygging anses som viktig for at rusmiddelavhengige pasienter skal oppleve sosial tilhørighet utenom rusmiljøet. Opprettelse av ordninger med coach/støttekontakt kan bidra til å gi pasienten nye kontakter som kan gi fritiden et mer meningsfullt innhold, likeså bistand til kontakt med frivillige organisasjoner (153;154).

Familien som nettverk synes å ha betydning der familien har ressurser til å følge opp.

Sosialtjenesten / NAV bør tilby en grundig nettverkskartlegging etter stabilisering og bidra til å støtte alternative rusfrie nettverk. (D)

10.5 Helsefaglig oppfølging i kommunen

Fastlegen har en sentral rolle i oppfølgingen av LAR-pasienten etter stabilisering og kan få delegert oppgaven å forskrive LAR-legemiddel fra spesialisthelsetjenesten (1). Ansvar for oppfølging av andre sykdommer og lidelser ligger også hos fastlegen. En undersøkelse foretatt i en allmennpraksis viser at tett oppfølging fra fastlege reduserer behovet for spesialisthelsetjeneste (155). I en annen undersøkelse synes det å være en sammenheng mellom tett oppfølging fra fastlege og utfall av behandling (156).

En fyldig og god epikrise fra spesialisthelsetjenesten er en forutsetning for å overta behandlingsansvaret. Den skal inneholde resultater av undersøkelser som er gjort og hvilken oppfølging pasienten skal få videre fra spesialisthelsetjenesten. Videre skal den inneholde opplysninger om hvilket ansvar som overføres til fastlegen. Legemiddelvalg og -dosering skal beskrives. Hyppighet av urinkontroller og hvor de skal foretas, må også avklares. Kontaktperson for fastlegen må avtales.

Fastlegen bør sikres lett kontakt med spesialist for råd og veiledning i oppfølgingen i LAR. (D)

I den individuelle planen skal helsefaglig oppfølging beskrives og være rutinemessig tema på ansvarsgruppemøtene hvor fastlegen deltar. Medisinske undersøkelser utført ved henvisning til LAR vil danne grunnlaget for hvordan de ulike helseproblemene skal følges opp.

Koordinator i ansvarsgruppa bør sørge for at pasienten får kontakt med legen hvor dette anses nødvendig utenom ansvarsgruppemøtene. (D)

10.6 Oppfølging av somatiske lidelser

I den individuelle planen kan helsefaglig oppfølging beskrives og være rutinemessig tema på ansvarsgruppemøtene. Medisinske undersøkelser utført ved henvisning til LAR kan danne grunnlaget for hvordan de ulike helseproblemene skal følges opp.

Fastlegens ansvar for oppfølging av pasienten i LAR bør nedfelles skriftlig som en del av den individuelle planen. (D)

Pasienter med opioidavhengighet har ofte utviklet en rekke somatiske lidelser som følge av sin livsførsel. Mest oppmerksomhet er gitt til ulike infeksjonssykdommer. Ernæringsforhold bidrar ofte til dårlig tannhelse og mangelsykdommer (157). Mange har også utviklet kroniske lungelidelser som følge av røyking (156).

Fastlegen bør innhente epikriser fra opphold i sykehus for somatiske tilleggslidelser og tilstander som krever videre utredning eller behandling på spesialistnivå, bør identifiseres. (D).

10.7 Oppfølging av psykiske lidelser

Diagnostiserte psykiske lidelser vil ofte kreve behandling over tid. En bred oppsummering av forskning viser at samtidig behandling av ruslidelser og alvorlig psykisk lidelse synes å virke bedre enn såkalt sekvensiell behandling (77). En kunnskapsoppsummering med strengere inklusjonskriterier påviser ikke noen slik sammenheng (79).

Pasientene i LAR har ofte store psykiske lidelser (58;158) med behov for oppfølging. Mange av de som henvises til LAR, er utilstrekkelig utredet og vil sjelden være tilgjengelig for utredning før de er stabilisert på substitusjonslegemiddel.

En rekke utredningsverktøy er utviklet for å kartlegge og avdekke psykisk lidelse. Mange av disse er i bruk i primærhelsetjenesten og kan danne et godt grunnlag for videre henvisning til spesialisthelsetjenesten for videre utredning og behandling.

Kartleggings skjemaer som MADRS, SCL-90-R eller andre selvutfyllingsskjemaer og tester til klinisk og forskningsmessig bruk er nyttige bidrag til kartlegging av psykiske problemer og lidelser.

Tilrettelegging av psykososiale tiltak i kommunen synes å ha størst betydning for pasienter med store behov (47). Det kan derfor være gunstig å ha med personer i

ansvarsgruppa som har bakgrunn og utdannelse innen for psykisk helse og som har sitt virke i kommunen. Dette ivaretas gjerne av psykiatriske sykepleiere eller hjelpepleiere i hjemmetjenestene.

Pasienter med psykiske lidelser som trenger oppfølging fra kommunal instans, bør henvises til kommunal psykiatritjeneste. (D)

Enkelte ganger kan det være nødvendig med bistand fra spesialisthelsetjenesten. De distriktpsikiatriske senterne er anbefalt å utvikle ambulante team som kan møte pasienter utenfor institusjonen og derved redusere terskelen for hjelp fra spesialisthelsetjenesten. Videre forutsettes det at senterne utvikler tjenester til pasienter med rusproblemer i form av ruspoliklinikker (55).

Pasienter med behov for videre utredning og behandling for sine psykiske lidelser i spesialisthelsetjenesten bør henvises til de distriktpsikiatriske senterne. (D)

10.8 Smertebehandling av pasienter i LAR

Det finnes lite dokumentert kunnskap om hvordan smertebehandling av mennesker med opioidavhengighet skal gjennomføres.

Generelt skal smertebehandling av pasienter som mottar substitusjonsbehandling følge vanlige retningslinjer for smertebehandling. Smertebehandlingen må imidlertid tilpasses pasientens bruk av substitusjonslegemiddel, både hva gjelder type, dosering og lengde på behandlingen (50;159).

LAR ØST har utarbeidet en veileder for smertebehandling ved opioidavhengighet (160).

11 Skifte av legemiddel

Pasient eller behandler kan av ulike grunner ha et ønske om å skifte fra ett substitusjonslegemiddel til et annet. Bivirkninger, manglende tilfredshet med virkningsprofil eller manglende rusmestring kan gjøre det nødvendig å vurdere overgang til annet legemiddel.

Erfaringsmessig har pålagt skifte av legemiddel, bruk av nye produsenter og endringer av utleveringsrutiner skapt uro blant pasientene i LAR. Ved alle slike endringer skal pasientene informeres nøye for eksempel om hvorfor legemiddelskiftet foretas og om hvordan det nye preparatet virker.

Et godt samarbeid mellom behandler og pasient øker mulighetene for en vellykket overgang fra et legemiddel til et annet. Nedenfor er det satt opp forslag til rutiner for legemiddelskifte med anbefalte doseringer. Overgang til og fra buprenorfin gjelder så vel for enkelt- som for kombinasjonspreparat.

Prosedyrer for skifte av medikament, se kapittel 11, vedlegg 1.

11.1 Overgang fra buprenorfin til metadon

Metadon forstyrrer ikke buprenorfinvirkningen. Dette gjør overgangen fra buprenorfin til metadon relativt enkel. Dersom det fortsatt er buprenorfin til stede, vil dette kunne redusere effekten av metadon, men ikke føre til ubehagelige reaksjoner.

Skifte av legemiddel fra buprenorfin til metadon kan gjøres poliklinisk dersom pasienten ikke bruker rusmidler / er rusfri. (D)

11.2 Overgang fra metadon til buprenorfin

Buprenorfin er en partiell agonist og vil derfor kunne ha en "blokkerende effekt" om legemiddelet tilføres en pasient som er aktiv bruker av et opioid. Buprenorfin vil derfor gi abstinensreaksjoner hos metadonbrukere. Ved høye doseringer av metadon kan dette gi nokså kraftige reaksjoner. Under nedtrapping fra metadon er pasienten i en svært sårbar fase og trenger skjerming.

Overgang fra metadon til buprenorfin bør gjøres i institusjon. (D)

11.3 Skifte av buprenorfinformulering

Helsedirektoratet har laget anbefalinger for valg av buprenorfinpreparat i LAR (94) som innebærer at stabile, rusfrie pasienter bør kunne beholde enkeltpreparat buprenorfin (Subutex®) hvis det ikke er mistanke om salg av legemidler eller injisering av legemiddelet.

Merknad [mb18]: Jfr merknad kap 8.1

11.4 Overgang til behandling med naltrekson

Naltrekson er en opioid antagonist og blokkerer my-reseptorene slik at stoffer som heroin og ulike opioid-agonister ikke får effekt. Den relative bindingen til reseptorene og de relative mengdeforholdene mellom agonist og antagonist avgjør om blokkeringen er hel eller delvis.

Naltrekson finnes som et peroralt legemiddel som kan fås på registreringsfritak. Legemiddelet forhindrer effekten av for eksempel heroin i 24 til 48 timer etter inntak av 50 mg. Ved regelmessig bruk er 25 mg/dag (1/2 tablett) oftest tilstrekkelig som beskyttelse mot heroinbruk. Det er vist entydig at regelmessig bruk forhindrer tilbakefall. Legemiddelet kan være nyttig i kortere perioder hvor en pasient trenger beskyttelse (161-163). Behandlingsopplegg hvor pasienten får positiv forsterkning (belønning) for hvert inntak, har også vist seg gunstig. Frafallet i behandlingen er imidlertid så stort at preparatet har liten langsiktig nytteverdi for andre enn sterkt motiverte grupper (eksempelvis leger og advokater truet av å miste sitt arbeid) (164;165).

. Depotpreparater og implantater med forlenget virkning er under utprøving, og et depotpreparat er godkjent i USA (Depotrex®, Vivitrol®). Dersom bruken av depotpreparat og implantater blir godt nok dokumentert, vil naltrekson kunne få en større plass i behandlingen.

11.4.1 Bivirkninger

Dersom pasienten er tilvendt et opioid, vil naltrekson blokkere reseptorene og derfor utløse abstinensplager, i visse fall et omfattende abstinenssyndrom med forstyrret væske- og elektrolyttballanse, nedsatt bevissthet og omfattende autonome forstyrrelser.

Dersom pasienten ikke bruker opioider, er bivirkningene ved bruk av naltrekson små. Den første uken, eventuelt noe lenger, har enkelte noe hodepine og kvalme. Det kan videre oppleves ubehag som gir behov for å strekke ut musklene.

En har tidligere antatt at naltrekson kunne påvirke stemningsleie og opplevelse av velvære gjennom blokkering av my-reseptorenes regulering av motivasjonsbanene. Omfattende forskning viser i dag at dette ikke er riktig i vanlige doseringer (161-163;166-168). Det er heller ikke holdepunkter for utvikling av leverskader (169).

11.4.2 Indikasjon

Det er i dag ingen klare indikasjoner for å anbefale overgang fra substitusjonsbehandling med agonist til naltrekson fordi prognosen for å bli værende i behandlingen er svært usikker. Pasienten vil ha betydelig risiko for tilbakefall, særlig ved ulike former for belastninger og motgang, men også ved at det utløses craving etter heroin ved eksponering for mange former for stimuli. Faremomentet er at pasienten mister den beskyttelsen som nevroadaptasjon gir mot overdosering slik at det oppstår fare for dødsfall (170;171).

Indikasjonen vil derfor alltid være at pasienten selv ønsker å avslutte bruken av opioider og ønsker beskyttelse mot tilbakefall i tiden etter avvenningen. Pasienten følges tett for rådgivning.

Etter nedtrappingen fra substitusjonsbehandling og overgang til naltreksonbehandling bør pasienten være knyttet til aktiv psykososial oppfølging og rådgivning. (C)

11.4.3 Ulike metoder ved overgang fra opioid til antagonist

Naltrekson vil fortrenge metadon og i høyere doseringer også buprenorfin. Dersom pasienten er under pågående LAR-behandling, vil pasienten derfor kunne få sterke abstinensreaksjoner.

Det er tre ulike strategier for slik overgang:

1: Naltrekson introduseres mens pasienten er i narkose.

Behandlingsformen krever dyp narkose og flere typer midler for å minske kroppens reaksjoner. Det er flere rapporter om dødsfall og om moderat nytteverdi i forhold til andre former for overgang (172).

Overgang til naltreksonbehandling i narkose anbefales ikke. (C)

2: Nedtrapping med bruk av sedasjon og lindrende medikasjon.

Det anbefales vanligvis overgang til buprenorfin dersom pasienten behandles med metadon. Naltrekson introduseres så forsiktig ved lavere doseringer buprenorfin med støtte av legemiddelet clonidin. Doseringen økes til full blokkering så raskt som pasienten tolererer plagene.

3: Gradvis avvenning fra vedlikeholdsbehandlingen og introduksjon av antagonist etter full avvenning.

På grunn av langvarig virkning av de legemidlene som brukes i LAR, vil en måtte regne med abstinenssymptomer ved bruk av naltrekson også en uke etter siste dosering. Behandlingen kan understøttes av symptomatisk lindrende legemidler (173;174). Se for øvrig kapittel 13 vedlegg 1, avsnitt om avslutting av behandling med rusfrihet som mål.

Overgang fra substitusjonsmedisinering til naltrekson bør skje under medisinsk overvåkning. (C)

11.4.4 Andre antagonister

Nalokson (Narcanti®) er en opioidantagonist som brukes som motgift ved forgiftningstilstander og etter narkose. Nalokson gis som injeksjon (subkutan, intramuskulært eller intravenøst) og har kort virkningstid (halveringstid 1-1,5 timer).

Nalokson har ingen plass i planmessig overgang til antagonistbehandling.

Vedlegg 1 til kapittel 11.

Prosedyre: Skifte av substitusjonslegemiddel

Det er ikke identifisert forskning som viser ulik effekt av ulike prosedyrer for skifte av medikament i substitusjonsbehandling. Praksis varierer derfor fra land til land.

Prosedyren under er basert på erfaringer utviklet i LAR-sentrene i Norge og vedtatt med konsensus på nasjonalt kontaktmøte for LAR-sentrene 4 desember 2008.

Ved skifte av legemiddel i substitusjonsbehandling skal man av forsvarlighetsgrunner tilstrebe at pasienten ikke bruker rusmidler.

Overgang fra buprenorfin til metadon

Forslag til dosering:

Dag 1	Buprenorfin 16 mg	(eller annen aktuell dose)
Dag 2	Buprenorfin ½ dose	(8 mg eller mindre)
Dag 3	Metadon 40 mg	
Dag 4	Metadon 50 mg	
Dag 5	Metadon 60 mg	
Dag 6	Metadon 70 mg	
Dag 7	Metadon 80 mg	

Ved poliklinisk overgang starter nedtrappingen av buprenorfin for eksempel på en mandag og det tas hyppige urinprøver den første uken).

Pasienten bør observeres minimum 2 timer etter inntak fra dag 3 til dag 7 og følges opp med daglige samtaler. Dersom pasienten virker medikamentpåvirket, anbefales langsommere opptrapping fra 50 mg, for eksempel 10 mg hver annen dag, men om mulig bør pasienten innlegges under den videre opptrappingen.

Dersom pasienten er i institusjon, kan det ved abstinensplager gis 10 mg metadon ekstra om kvelden.

Overgang fra metadon til buprenorfin

En bør ta sikte på en overgang i institusjon med tidsramme på syv dager. Først nedtrappes metadon poliklinisk med 10 mg daglig til 60 mg. Deretter innlegges pasienten.

Etter innleggelse fortsettes nedtrapping slik:

Dag 1	Metadon 50 mg (mandag)
Dag 2	Metadon 40 mg
Dag 3	Metadon 30 mg
Dag 4	0
Dag 5	Buprenorfin 4 mg + 4 mg
Dag 6	Buprenorfin 8 mg + 4 mg
Dag 7	Buprenorfin 12 mg + 4 mg
Fra dag 8	Buprenorfin 16 mg

Det bør utvises et visst skjønn i forbindelse med den legemiddelfrie dagen. Et alternativ kan være å dosere 30 mg metadon i to dager og så vente på begynnende abstinens før det startes med buprenorfin. Abstinensen kan komme neste dag og buprenorfin kan da startes opp uten en legemiddelfri dag.

Videre dosering tilpasses individuelt. Det anbefales etter legemiddelskifte å gi vanlig dose lørdag og finne en ordning for medikamentutlevering søndag. Hvis dette ikke lar seg gjennomføre, kan det gis dobbelt dose lørdag og ingen dose søndag.

HØRINGSUTKAST

12 Vedlikehold av behandling

12.1 Normalisering

For majoriteten av pasientene i LAR vil behandlingen strekke seg over mange år, ofte hele livet. Målsettingen med behandlingen gjennom hele forløpet vil være rehabilitering og stabilisering til en så normalisert tilværelse som mulig. Klinisk erfaring viser at pasienter som klarer å komme ut av et belastet rusmiljø og oppnå god rusmestring, ha større forutsetning for å fullføre rehabiliteringstiltak og oppnå en bedre livskvalitet.

Samtidig vet vi at en del av pasientene i LAR sliter med fortsatt rusmiddelbruk og ikke klarer å nyttiggjøre seg av behandlings- og rehabiliteringstilbud (37). Disse pasientene vil allikevel kunne ha nytte av substitusjonsbehandling og oppfølging fra sosial- og helsetjenesten.

Prinsippet for utforming av tiltak er at pasienter i stadig større grad bør få bestemme hvilken oppfølging de trenger for å opprettholde sin optimale funksjonsnivå. Med normalisering av LAR som behandlings- og rehabiliteringstilbud følger også at tilbudet må skreddersys den enkeltes muligheter, jfr. Kap.10, Rehabilitering.

12.2 Pasienter med god rusmestring

Pasienter som har vært stabilt rusfrie over en periode på flere år, kan sammenliknes med andre pasienter som trenger medikamentell behandling for å holde en kronisk sykdom under kontroll.

Særegent for substitusjonsbehandling er legemidlenes farlighet, og at svært mange pasienter har bakgrunn i en ruskultur med andre normer enn de vanlige i storsamfunnet. Behandlingen må derfor balansere hensyn til nødvendig kontroll med et mest mulig normalisert liv. Mulighetene for å ta med legemidlene hjem for en periode må derfor vurderes for stabile pasienter.

Det er særlig viktig å legge til rette for at henteordninger for legemiddelet ikke hindrer deltakelse i rehabiliteringstiltak eller arbeidsliv. Det kan bety at helsetjenesten må etablere systemer for utlevering av legemiddel utenfor apotekenes åpningstider, dersom det er behov for overvåket inntak.

For mange vil oppfølging av substitusjonsmedisineringen fra fastlege være tilstrekkelig, på samme måte som med andre pasienter med kroniske helseproblemer. Pasientgruppen vil dessuten ofte ha kroniske helseproblemer av både fysisk og psykisk art og må tilbys nødvendig utredning, behandling og oppfølging av disse. Det bør fortsatt legges stor vekt på tilbakefallsforebygging og avtaler om hva som skal gjøres hvis rusepisoder inntreffer.

Pasienten bør møte til konsultasjon hos legen minimum en gang i året for å vurdere substitusjonsmedisineringen. (✓)

Pasienten bør innkalles til urintesting to ganger årlig for å få et objektivt mål på sin utvikling. Hvis pasienten synes det er en trygghet med flere urinprøver, bør ønsket etterkommes. (✓)

Ansvarsgruppemøter bør avholdes 1-2 ganger i året og avvikles når behovet bortfaller. (✓)

12.3 Pasienter som ruser seg jevnlig

Statusrapporten for 2007 (37) viser fortsatt betydelige geografiske forskjeller i rapportert bruk av rusmidler under behandling. Andelen som angis å ha god rusmestring varierer fra 42 % til 78 %. Gjennomsnittlig andel som beskrives med avhengighetspreget rusmiddelbruk de siste fire ukene, varierer fra 7 % til 25 %. Mange pasienter har tilleggslidelser som bidrar til reduserte muligheter for å nyttiggjøre seg omfattende behandlings- og rehabiliteringstiltak.

Nytte av behandlingen må alltid vurderes opp mot et mulig prognosetap hvis behandlingen avbrytes.

Det er etter hvert økende kunnskap om forhøyet dødelighet ved avsluttet substitusjonsbehandling (34). Retensjon i behandling fører til redusert inntak av opioider (46), og risikoatferd reduseres. At pasienten opprettholder kontakten med hjelpeapparatet medfører dessuten bedret tilgjengelighet for mer omfattende innsats hvis situasjonen endrer seg.

Vanligvis prøver LAR-tiltak å opprettholde ulike målsettinger for pasientene innen samme tiltak. Andre steder opprettes det nå ordninger som innebærer en mer skreddersydd rehabilitering for pasienter med vedvarende rusing, basert på den enkeltes forutsetninger. Behandlingen er fortsatt forankret i spesialisthelsetjenesten, men ivaretas i hovedsak i kommunene. Mulighetene for mer omfattende behandlings- og rehabiliteringstiltak holdes åpent. Erfaringen med slik behandling er foreløpig sparsom.

Pasienter med stabilt manglende rusmestring bør få substitusjonsmedisineringen tilpasset sine muligheter og ønsker. (D)

13 Avslutning av substitusjonsbehandling

13.1 Frivillig avslutning av substitusjonsbehandling

Substitusjonsbehandlingen nøytraliserer de omstillinger i nervesystemet som bruken av heroin/andre opioider har forårsaket. De gunstige virkningene av substitusjonsbehandlingen er derfor knyttet til fortsatt bruk av substitusjonslegemiddelet. Behandlingen er derfor i prinsippet uten tidsbegrensning (175). Avslutning av substitusjonsbehandling er en kritisk situasjon med stor fare for tilbakefall, overdose og død (34;176).

Avslutning av substitusjonsbehandling bør frarådes med mindre det er god grunn til å tro at pasienten vil klare seg uten opioider. (B)

Mange pasienter har erfaringsmessig tanker om å avslutte substitusjonsbehandling med eller mot helsepersonells råd.

Informasjon om erfaringer og risiko med avslutning av substitusjonsbehandling, om hvordan en nedtrapping best kan gjøres, om muligheten for gjeninntak og om de behandlingsalternativene som kan være aktuelle, bør formidles til pasientene tidlig. (D)

Noen pasienter velger av ulike grunner å avslutte substitusjonsbehandlingen (37). Beslutningen kan skyldes en stor grad av stabilitet i livssituasjonen, bivirkninger av substitusjonslegemiddelet eller misnøye med kontrolltiltak. I slike tilfelle er det pasienten selv som tar beslutningen etter rådgivning fra behandlingsansvarlig instans, i samarbeid med spesialisthelsetjenesten og ansvarsgruppa.

Erfaring tilsier at nedtrapping skal skje langsomt og etter avtale med pasienten. Avtale med pasienten om en nedtrappingsplan og oppfølgings- og veiledningssamtaler under og etter nedtrappingen kan bidra til å fange opp situasjoner som kan føre til svikt i rusmestringen. Nedtrapping kan da stanses eller behandling kan gjenopptas for å redusere risiko for tilbakefall.

De pasientene som velger å avslutte substitusjonsbehandlingen, bør følges opp med tett rådgiving og støtte under og etter nedtrapping for å redusere risiko for tilbakefall. (B)

Pasientene som har behov for ny oppstart etter avslutning av substitusjonsbehandling, bør få tilbud om raskt gjeninntak i LAR, uten ny henvisning. (B)

13.2 Situasjoner der ufrivillig avslutning av behandlingen vurderes

Før oppstart av LAR skal nytte, forsvarlighet og kostnadseffektivitet vurderes (115). Under pågående behandling gjelder de samme vurderingene.

Ved tilbakefall til rusmiddelbruk, kan behandlingen vurderes som uforsvarlig. Inntak av for eksempel store mengder alkohol per drikkeepisode samt bruk av benzodiazepiner kan øke risiko for overdose.

Hvis pasienten selger eller gir bort sitt substitusjonslegemiddel, vil dette kunne påføre andre skade eller gjøre behandlingen uforsvarlig.

I slike situasjoner må nytten av behandlingen veies opp mot den risiko pasienten kan påføre seg selv eller andre.

Pasientene skal tidlig være informert om hvilke forhold som vil bli vektlagt ved slike vurderinger, om de regler som gjelder for avbryting av behandling, om retten til fornyet vurdering og om retten til å klage avgjørelsen til Helsetilsynet jfr. pasientsrettighetsloven (7) kap 7.

Dødelighet blant pasienter som ufrivillig avslutter behandling, er høy (34). Dersom pasienten fortsatt ønsker behandling, må det ut fra forsvarlighetshensyn primært vurderes strammere rammer rundt pasienten i form av tettere oppfølging, innleggelse i institusjon og/eller endrede utleveringsordninger og/eller dosejusteringer.

Dersom man ikke oppnår endring i situasjonen kan spesialisthelsetjenesten velge å avslutte behandlingen. Om fastlegen har fått delegert forskrivningsmyndigheten og vurderer behandlingen som uforsvarlig skal han henvise pasienten til vurdering i spesialisthelsetjenesten.

I så fall bortfaller ikke retten til nødvendig helsehjelp. Hvis en finner at grunnlaget for slik rett fortsatt er til stede, må spesialisthelsetjenesten tilby annen behandling.

Ved behandlingsvansker bør ansvarsgruppa, i samarbeid med pasienten, utarbeide og iverksette forsterkningstiltak. (B)

Ufrivillig avslutning av substitusjonsbehandling bør bare vurderes når alle muligheter for tettere oppfølging og andre forsterkningstiltak har vist seg å være nytteløse eller hvis pasienten ikke godtar nødvendige sikkerhets- og kontrolltiltak. (B)

Pasienter som ufrivillig må avslutte sin substitusjonsbehandling, skal ha tilbud om annen oppfølging/behandling. (Lovhjemlet i Prioriteringsforskriften (115) og i pasientrettighetsloven (7)).

LAR-forskriften (1) pålegger dessuten spesialisthelsetjenesten å ivareta behovet for raskt gjeninntak av pasienter som har avsluttet substitusjonsbehandling, også når avslutningen ikke er planlagt: "Dersom en pasient ønsker å gjenoppta behandlingen etter en ikke-planlagt avvikling, vil pasienten kunne henvende seg direkte til spesialisthelsetjenesten ("åpen retur") uten å måtte gå veien om det ordinære henvisnings- og vurderingssystemet på nytt. Grunnlaget for inntak vil i de aller fleste tilfeller fortsatt være til stede, og en gjenopptakelse av behandlingen anses for å være en del av det langsiktige behandlingsforløpet. Pasienten er derfor fremdeles å regne som en rettighetspasient, og behandlingen bør iverksettes raskt."

13.2.1 Trusler og vold

Bruk av vold mot behandlingspersonalet vil normalt ikke medføre at behandlingen er uforsvarlig etter helsepersonelloven (142) § 4. Det kan imidlertid argumenteres for at

en pasient med voldelig atferd kan gjøre det så vanskelig for behandlingspersonalet at det er uforvarlig å fortsette behandlingen av hensyn til ansatte eller andre pasienter.

Trusler om vold eller utøvelse av vold overfor tjenesteutøvere eller medpasienter er uakseptabelt og skal alltid tas alvorlig. Vold og trusler om vold skal alltid innrapporteres til arbeidsgiver (Lovhjemlet i Internkontrollforskriften (177)).

Vold bør alltid politianmeldes, og ved trusler bør anmeldelse vurderes. (D)

Ved vold og trusler om vold overfor tjenesteutøvere eller medpasienter bør pasienten innkalles til samtale med ansvarlig tjenesteutøver med mål å avklare situasjonen og finne hensiktsmessige opplegg for videre behandling i LAR. (D)

Dersom grundige forsøk på å finne hensiktsmessige løsninger på voldelig atferd i LAR ikke fører fram, bør utskrivning vurderes. (D)

13.2.2 Omsetning av substitusjonslegemiddel

Hvis det påvises at en pasient ikke tar hele eller deler av sitt substitusjonslegemiddel, men avhender det, for eksempel ved salg, kan dette være indikasjon på at pasienten ikke er opioidavhengig. Substitusjonsbehandling er i så fall en feilbehandling som ut fra et forsvarlighetshensyn må vurderes avviklet.

Andre grunner til omsetning kan være at pasienten

- får forskrevet for høy dose
- ikke klarer å administrere ta-med-hjem doser
- har behov for penger

Omsetting av LAR-legemiddel, liksom omsetting av andre illegale rusmidler, er lovbrudd som rammes av straffeloven. Det er imidlertid ikke helsevesenets oppgave å straffe lovbrudd ved å frata en pasient en medisinsk behandling. Lovbrudd etterforskes av politiet og straffes eventuelt gjennom rettsvesenet.

Hvis det påvises at pasienten avhender hele eller deler av sitt substitusjonslegemiddel, bør situasjonen drøftes med pasienten for å klarlegge årsaken og møte den med relevante tiltak. (D)

Hvis det påvises at pasienten avhender hele eller deler av sitt substitusjonslegemiddel og problemet er knyttet til dose og henteordning, bør dose og henteordning revideres. (D)

13.3 Uteblivelse fra henting av substitusjonslegemiddel

En pasient som over flere dager ikke tar sitt substitusjonslegemiddel, vil miste opioidtoleranse. Generelt kan det sies at jo mer utviklet og etablert en toleranseøkning er, jo lenger tid vil det gå før toleransen forsvinner. Videre vet man at toleranse er funksjonsspesifikk dvs toleransen kan være forskjellig mht til smertestillende effekt og rusende effekt. Toleransen kan også være forskjellig avhengig av administrasjonsmåte, frekvens, dose med mer.

Et dyreforsøk konkluderer med at etablert morfintoleranse i en smertemodell etter gjentatte intravenøse injeksjoner, vil synke gradvis og være helt borte etter 16 - 20 dager (178). Om disse tidene kan overføres til mennesker, er uklart.

Nytt inntak av tilvendt dose substitusjonslegemiddel etter flere dagers opphør kan sette pasienten i fare og være uforsvarlig behandling. Hvis pasienten gjenopptar behandlingen, må derfor dosen vurderes på nytt.

Bakgrunnen for uteblivelse kan være forskjellig. Noen ganger kan fraværet ligge utenfor pasientens kontroll, mens det andre ganger kan være et uttrykk for tilbakefall til rusmiddelbruk.

Dersom pasienten ikke henter substitusjonslegemiddelet over lengre tid og i flere omganger, vil det kunne være vanskelig å sette i verk tiltak som skaper en forsvarlig ramme om behandlingen. Dette vil kunne gi grunnlag for å avslutte substitusjonsbehandlingen av forsvarlighetsgrunner.

Dersom pasienten vedvarende uteblir fra henting av LAR-legemiddel, bør dette tas opp med pasienten for å klarlegge bakgrunnen for uteblivelsen samt følgene av manglende henting. (D)

Uteblivelse fra henting mer enn fire dager sammenhengende, samtidig som pasienten har vært uten substitusjonsbehandling, bør medføre revurdering av behandlingen. (D)

13.4 Oppfølging i spesialisthelsetjenesten etter avslutning av LAR

Pasienter som frivillig eller ufrivillig avslutter substitusjonsbehandling, har forhøyet risiko for tilbakefall og dermed overdose og død (34).

Pasienter som ufrivillig skrives ut fra LAR, har vanligvis fortsatt rett til nødvendig helsehjelp og skal tilbys annen adekvat behandling for sin opioidavhengighet. (Se under 13.2). Dette gjelder også hvis pasienten på nytt ønsker å starte opp i LAR.

Pasienter som har avsluttet substitusjonsbehandling og ønsker gjeninntak, bør tilbys slik behandling på nytt etter en forsvarlighetsvurdering, uten ny henvisning. (C)

Prosedyre for nedtrapping fra substitusjonslegemiddel, se kapittel 13, vedlegg 1.

Vedlegg 1 til kapittel 13.

Prosedyre: Nedtrapping fra substitusjonslegemiddel

Det er ikke identifisert forskning som viser ulik effekt av ulike prosedyrer for nedtrapping fra substitusjonsbehandling. Praksis varierer derfor fra land til land.

Prosedyren under er basert på erfaringer utviklet i LAR-sentrene i Norge og vedtatt med konsensus på nasjonalt kontaktmøte for LAR-sentrene 4 desember 2008.

Avvikling av behandlingen gjelder tre grupper; pasienter som selv ønsker å avvikle behandlingen, pasienter som fungerer dårlig og blir borte fra legemiddelhenting og pasienter som får behandlingen avbrutt mot sin vilje.

All behandlingsavslutning skal skje ved systematisk minskende doser. De første dosereduksjonene kan gå relativt fort fordi de gir lite plager. De største plagene kommer ved slutten av nedtrappingen, og dosereduksjonen bør da gå langsomt. Symptomlindrende midler kan være nyttig under slutten av avvenningen.

Frivillig avslutning med mål om rusfrihet

Hovedregelen er at individuelt tilpassede og langsomme nedtrappingsregimer skal brukes. Tett oppfølging fra behandler i denne fasen er avgjørende for et vellykket resultat.

Ved nedtrapping fra metadon er vanskene normalt størst når doseringen kommer under 20 mg. Det kan være grunn til å forsøke å sette pasienten over til buprenorfin ved lave doseringer og trappe videre ned som ved buprenorfin som gir noe mindre avvenningsvansker.

Det kan være hensiktsmessig at pasienten er i skjermet miljø, for eksempel en institusjon, og kan få behandling for abstinensplager.

Ved nedtrapping fra buprenorfin kommer de største vanskene normalt under 2 mg. Det kan da være gunstig å gå over til buprenorfin plaster (Norspan®) som finnes i tre styrker. Det er vanligvis gunstig å bruke en uke med hver plasterstyrke.

Ordinær nedtrappingstid kan settes til 4-6 uker, men individuelt avtales lenger om ønskelig. Dersom pasienten er velfungerende, kan dosen reduseres i tråd med pasientens ønsker, for eksempel langsomt over måneder. Pasienten skal løpende ha anledning til å trappe seg opp igjen etter eget valg.

Frivillig avslutning uten mål om rusfrihet

Metadon (veiledende skjema):

Over 60 mg:	Dosen reduseres med 10 mg hver dag.
Fra 60 til 40 mg:	Dosen reduseres med 10 mg hver annen dag.
Fra 40 mg til 20 mg:	Dosen reduseres med 10 mg hver fjerde dag.
Fra 20 mg til 0.	Dosen reduseres med 10 mg hver sjette dag.

Buprenorfin

For pasienter som ønsker å trappe seg av buprenorfin, benyttes samme prinsipp. Man kan vanligvis redusere raskt til 8 mg og deretter redusere med 2 mg i det tempoet pasienten makter, for eksempel slik at man kommer ned til 2 mg/dag i løpet av én til tre uker.

Etter hvert som doseringen blir liten, vil oftest bruken av rusmidler øke. Det må vurderes individuelt hvor lenge behandlingen skal fortsette etter forsvarlighetsprinsippet. Pasienten tilbys opptrapping etter vurdering.

Uteblivelse fra henting av legemiddel

Dersom pasienten blir borte fra legemiddelhentingen, kan det bety at det foreligger hindringer for fremmøte eller at pasientene har tilbakefall og derfor ikke møter.

Hvis det første er tilfelle, kommer pasienten i en abstinensstilstand som krever behandling. I øvrige fall vil pasienten komme tilbake påvirket i varierende grad. Doseringen må da vurderes i forhold til pasientens tilstand.

Nedenstående skjema er veiledende:

Metadon

Uteblitt 1 dag	(2 døgn uten metadon)	Fortsetter på samme dose
Uteblitt 2 dager	(3 døgn uten metadon)	2/3 av dosen
Uteblitt 3 dager	(4 døgn uten metadon)	1/3 av dosen
Uteblitt 4 dager	(5 døgn uten metadon)	Regnes som nedtrappet

Buprenorfin

Uteblitt 1 dag	(2 døgn uten buprenorfin)	Fortsetter på samme dose
Uteblitt 2 dager	(3 døgn uten buprenorfin)	1/2 – 1/1 dose
Uteblitt 3 dager	(4 døgn uten buprenorfin)	1/2 dose. Full dose neste dag
Uteblitt 4 dager	(5 døgn uten buprenorfin)	Regnes som nedtrappet

Dersom pasienten uteblir 4 dager eller mer, regnes altså pasienten som nedtrappet. Legen må da vurdere hvorvidt pasienten skal trappes opp igjen, eller om andre tiltak skal iverksettes. Dersom pasienten får en alvorlig abstinensstilstand, skal vanlig abstinensbehandling iverksettes, eventuelt i egnet institusjon.

Ufrivillig avslutning

Dersom pasienten utskrives mot sin vilje, skal det også tilbys en gradvis nedtrapping. I slik situasjon kan pasienten imidlertid ikke selv styre nedtrappingen. Det skal legges en nedtrappingsplan over 4 uker med systematisk nedtrapping som skissert ovenfor. Erfaringsmessig vil pasienten følge nedtrappingsplanen et par uker og avbryte ved 15-20 mg metadon eller 4 mg buprenorfin. Han eller hun gjenopptar erfaringsmessig sin bruk av illegale rusmidler og selvmediserer eventuelle abstinensreaksjoner. Dette skal ikke medføre at nedtrappingen forlenges.

14 Andre forhold

14.1 Førerkort

Ved oppstart av LAR har behandlingsansvarlig lege ansvar for at regelverket for bilkjøring er kjent og følges jfr helsepersonelloven (142) § 34. Dersom pasienten har førerkort, skal det være sendt skriftlig melding om oppstart på LAR til Fylkesmannen (179).

Substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin må antas å medføre en viss sikkerhetsrisiko. Buprenorfin er en partiell opioidantagonist, og synes derfor å gi en noe lavere sikkerhetsrisiko enn metadon. Etter tilvenning er sikkerhetsrisikoen begrenset.

Helsedirektoratet mener at personer i LAR kan gis dispensasjon for førerkort i kl. A, B, S, M og T (180). Bruk av motorisert kjøretøy er ikke tillatt de første seks månedene etter stabilisering på LAR-legemiddel. Når pasienten er stabilisert og kan dokumentere god rusmestring, kan det søkes om dispensasjon fra helsekravene i førerkortforskriften.

Forutsetningen i regelverket for at det kan gis dispensasjon fra førerkortforskriftens helsekrav er at

- dosen er innstilt og har vært stabil over seks måneder
- det ikke er bruk av andre beroligende eller bedøvende midler
- bruk av illegale stoffer helt er opphørt

Søker må forplikte seg til absolutt avhold fra bruk av rusmidler og å følge oppsatte kontroller.

Det forutsettes at legen er seg bevisst den umiddelbart inntredende meldeplikt ved tilbakefall. Så lenge det er nevneverdig fare for at rusmiddelbruken kan fortsette, skal det ikke gis anbefaling om førerkort eller dispensasjon. Det skal heller ikke gis dispensasjon dersom det er mistanke om manglende etterlevelse av kontrollopplegget. Direktoratet har gitt dispensasjon for kl. C ved særlig betryggende kontrollopplegg og forhistorie. Det skal ikke gis dispensasjon for kl. D1, D, utrykningskjøring eller kjøreseddel.

Se også "Regler og veiledning for utfylling av helseattest for førerkort m.v." (181).

Ved spørsmål om søknad om dispensasjon fra førerkortforskriftens krav bør behandlingsansvarlig lege gjøre pasienten oppmerksom på vilkårene og bidra til at søknad sendes Fylkesmannen om pasienten ønsker det. (D)

Ved dosejustering vil sikkerheten knyttet til bilkjøring være redusert. Behandlende lege plikter å gjøre pasienten oppmerksom på dette og anbefale at bilkjøring opphører midlertidig. Det er ikke nødvendig å varsle fylkesmannen om dette så lenge pasienten samarbeider og respekterer kjøreforbudet.

Ved dosejustering bør bilkjøring opphøre til 14 dager etter avsluttet justering. (C)

Dersom en stabilisert pasient får et tilfeldig funn av rusmidler i urinprøver eller selv forteller om rusbruk, vil sikkerheten ved bilkjøring være svekket og pasienten skal informeres om at bilkjøring ikke lenger er tilrådelig.

Ved tilfeldige kortvarige rusepisoder, kan situasjonen møtes med avtale om at pasienten ikke kjører bil til det er tilfredsstillende dokumentert at all rusbruk har opphørt i minimum 14 dager. (C)

Er utviklingen et tegn på at stabiliseringen ikke er god nok og dette antas å vare (mer enn seks måneder), skal fylkesmannen varsles. Dette vil vanligvis føre til at førerkortet inndras. Dersom endret eller intensivert behandling fører til ny stabilisering, kan det fremmes ny søknad om dispensasjon på samme betingelser som tidligere angitt.

Dersom en pasient med førerkort ikke respekterer anbefalingen om opphør av bilkjøring når dette gis, skal det sendes melding til Fylkesmannen, jfr helsepersonelloven.

Dersom en pasient med eller uten førekort blir observert kjørende i ruspåvirket tilstand, vil det være en betydelig risiko for andres liv og helse. Helsepersonellovens (142) § 23 stadfester at taushetsplikten ikke er til hinder for at opplysninger kan gis videre når tungtveiende private eller offentlige interesser tilsier dette. Taushetsplikten må da veies opp mot den risiko som en ruspåvirket sjåfør kan være i trafikken. Bruk av rusmidler eller benzodiazepiner medfører redusert oppmerksomhet og reaksjonsevne og derved økt risiko for ulykker. Dersom pasienten ikke respekterer en anbefaling om å sette fra seg bilen vil taushetsplikten ikke være til hinder for å varsle politiet.

Politiet bør varsles når helsepersonell observerer at pasienter kjører i ruspåvirket tilstand. (C).

14.2 Utenlandsreiser

LAR vil som hovedregel være en behandling som strekker seg over år. De fleste pasientene vil ha ønske om å reise utenlands, enten på ferie eller i arbeidssammenheng.

Utførsel av legemidler til personlig bruk er strengt regulert i lovverket jfr. Narkotikalistens (182) og legemiddelloven (11) kapittel VIII.

Det er utarbeidet internasjonale regler for medbringning av legemidler til og fra utlandet. Gjeldende regler setter derfor begrensninger i muligheten for lengre opphold med tydeligere og strengere grenser for utførsel til Schengen-området enn til andre land.

Norge er med i Schengen-samarbeidet som består av de fleste land i Vest-Europa (ikke Irland og Storbritannia). Til disse landene er det mulig å bringe med seg legemidler i gruppe A (bl. opioider) og B (bl.a. benzodiazepiner) for 1 måneds forbruk. Det finnes egne attester for dette som apotekene bistår med utfylling av.

Til land utenfor Schengen-området er det anledning til å ta med seg legemidler i gruppe A og B for maksimalt 1 uke. Statens legemiddelverk (SLV) kan imidlertid gi dispensasjon fra reglen etter søknad. Det er ikke formelle krav til slik dispensasjon ut over at søknad fremmes av pasient, forskrivende lege eller andre relevante instanser. Det kreves opplysninger om medikamentnavn, dosering, reisemål og reisens varighet. SLV vurderer ikke forsvarligheten av legens forskrivning.

Tidsbegrensning for dispensasjon er ikke anført, og dispensasjon gis opp til 3 måneder.

Uten tilstrekkelig vurdering vil utførselen av avhengighetsskapende medikamenter kunne bli uforvarlig.

På den andre siden ligger det i et normaliseringsperspektiv at også LAR-pasienter skal kunne foreta arbeids- og feriereiser til utlandet, også over lenger tid.

Avveining av hensyn til forsvarlighet og til normalisering tilsier at reisene planlegges nøye og at en søker å opprette samarbeid med apotek og behandlingstiltak der pasienten reiser. I særlig grad gjelder dette reiser til land der det forutsettes dispensasjon fra SLV. Regelverket for slike avtaler vil variere fra land til land og må avtales i god tid før reisen finner sted.

Utførsel av LAR-legemiddel bør vurderes i et forsvarlighetsperspektiv. (D)

Ved tvil om forsvarlighet ved reiser bør oppholdene planlegges nøye slik at det kan inngås avtale om utlevering av legemidler på apotek på det stedet pasienten skal oppholde seg eller inngås avtale med lokalt behandlingssted som kan bistå i behandlingen. (D)

Ansvarlig behandler bør bistå pasienten med planlegging av behandling ved utenlandsopphold. (D)

Ved tvil om forsvarlighet bør reiseplaner utenlands drøftes i ansvarsgruppe og vurderes i samarbeid med LAR-senter. (D)

Søkere til LAR bør informeres om regelverket rundt utenlandsreiser for pasienter i LAR ved innsøking. (D)

14.3 Flytting

Merknad [mbl9]: Ikke ferdig utredet.

15 Substitusjonsbehandling utenfor LAR

Behandling med opioidholdige legemidler innebærer en risiko for utvikling av avhengighet hvis opioidholdig legemiddel blir gitt til personer som ikke er opioidavhengig. Det er videre en risiko for interaksjoner mellom substitusjonslegemiddel og legemiddel gitt for annen behandling (se kapittel 8, vedlegg 1). Ved bruk av andre rusmidler øker risiko for overdoseringer. Substitusjonsbehandling er derfor begrenset av reguleringer, også med henblikk på hvem som har anledning til å starte opp behandlingen.

Svenske forskrifter stadfester at vedlikeholdsbehandling bare kan gis av en helsetjeneste som er særskilt innrettet mot avhengighetsbehandling (139). Andre land, for eksempel USA og Storbritannia, har enten særlige lisensieringskrav eller sertifiseringer av enkeltleger som får anledning til å gi slik behandling (64;183). Sosial- og helsedirektoratet har i sitt råd til Helse- og Omsorgsdepartementet anbefalt at substitusjonsbehandling som et ledd i legemiddelassistert rehabilitering skal være trekantsamarbeid mellom spesialisthelsetjenesten og sosial- og helsetjenesten i kommunen. Ansvaret for behandlingen skal være forankret i spesialisthelsetjenesten (5). Substitusjonsbehandling for opioidavhengighet anses i dag som en langvarig behandling forbundet med ulike former for risiko som nevnt over. Pasienter som blir vurdert for slik behandling vil profittere på å få en helhetlig vurdering i tverrfaglig spesialisert med tanke på alternative behandlingsformer. Det vil dessuten ofte være behov for oppfølging fra spesialisthelsetjenesten på grunn av andre former for avhengighet og/eller fysiske og psykiske lidelser. Helse- og omsorgsdepartementet har i forskrift slått fast at LAR bare skal iverksettes etter en vurdering i spesialisthelsetjenesten. Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet skal som hovedregel bare gjennomføres som del av legemiddelassistert rehabilitering, forankret i spesialisthelsetjenesten (1).

Fastleger vil imidlertid komme i kontakt med pasienter med etablert opioidavhengighet og bli utsatt for krav om eller selv vurdere behov for oppstart av substitusjonsbehandling umiddelbart. I mange tilfeller har fastleger startet opp substitusjonsbehandling før pasienten er vurdert av spesialisthelsetjenesten. Helsetilsynet har ansett dette som uforsvarlig praksis, med mindre det er en del av en klart definert nedtrappingsplan (184).

Helse- og omsorgsdepartementet åpner for at legemidler kan rekvireres som ledd i en kortvarig, klart definert og tverrfaglig nedtrappingsplan som er utarbeidet i samarbeid med spesialisthelsetjenesten (185). Vilåret for rekvireringen er at nedtrappingsplanen skal være utarbeidet i samarbeid med spesialisthelsetjenesten før substitusjonsbehandlingen startes.

15.1 Nedtrapping ved opioidavhengighet

Nedtrapping kan iverksettes så sant det lages en strukturert behandlingsplan innenfor en begrenset periode. Substitusjonsbehandling med tilpassede og avtrappende doser, kan unntaksvis inngå som en del av en slik nedtrappingsplan.

Dette anbefales drøftet i en ansvarsgruppe (184), og opplegget skal utarbeides i samarbeid med spesialisthelsetjenesten

Hvis en pasient henvender seg direkte til lege med ønske om nedtrapping for opioidbruk, bør legen i samarbeid med sosialtjenesten / NAV og spesialisthelsetjenesten ta initiativ til et strukturert tverrfaglig samarbeid, vanligvis i form av en ansvarsgruppe. (D)

Buprenorfin kan startes opp i primærhelsetjenesten. Stoffet har betydelig høyere sikkerhet enn andre opioider og kan pga sin langtidsvirkning gis hver annen dag. Metadon og morfinsulfat (Dolcontin®) anbefales ikke da disse stoffene gir sterk dempning av respirasjonssenteret med høy risiko for overdose. Dolcontin har dessuten så kort halveringstid at pasienten må få med legemidlet hjem. Dette gir ikke tilstrekkelig sikkerhet.

Durogesic plaster® har tidligere vært anbefalt. Fordelen er at plasteret kan settes på en gang hver tredje dag under tilsyn og ikke utleveres til pasient. Buprenorfin plaster kan brukes ved avslutning av nedtrappingen.

Ved kortvarig nedtrapping ved opioidavhengighet bør buprenorfin, vanligvis som kombinasjonspreparat, brukes som substitusjonslegemiddel av forsvarlighetsgrunner. (B)

15.2 Stabilisering ved ventetid på oppstart i LAR

I henhold til gjeldende regelverk skal legemiddelassistert rehabilitering bare startes opp i spesialisthelsetjenesten. Dersom det foreligger indikasjon for behandling, skal behandlingen startes opp så raskt som forsvarlighetshensyn tilsier det.

I noen tilfelle kan det ta tid fra spesialisthelsetjenesten har vurdert at indikasjon for LAR er tilstede, til behandling i spesialisthelsetjenesten kan ta til. Dersom spesialisthelsetjenesten har ventetid og en fastlege ønsker å samarbeide om behandlingen, kan oppstart av substitusjonsbehandling iverksettes av fastlege, i samarbeid med ansvarlig spesialisthelsetjeneste, jfr LAR-forskriften. Spesialisthelsetjenesten må kunne angi dato for overtakelse av behandlingsansvaret. Pasienten må forplikte seg til å motta tilbudet fra spesialisthelsetjenesten så snart dette er tilgjengelig.

Ved stabilisering før oppstart i LAR bør eventuell forskrivning av A- og B-preparater alltid skje i samråd med LAR-ansvarlig lege. (D)

Fast utlevering av legemidler skal skje etter de samme regler som i LAR.

I påvente av behandling i spesialisthelsetjenesten kartlegges pasientens øvrige rusmiddelproblemer. Særlig gjelder det avhengighetspreget bruk av alkohol og benzodiazepiner.

Ved stabilisering før oppstart i LAR bør fastlegen lage en nedtrappingsplan av eventuell forskrevet benzodiazepin. (D)

Ved stabilisering før oppstart i LAR bør det inngås avtale om poliklinisk avvenning av eventuell annen rusmiddelbruk. (D)

Under disse betingelsene kan forskrivning av opioid fortsette frem til oppstart i LAR. Dersom pasienten kan dokumentere (ved urinprøver) at han eller hun ikke bruker andre midler enn forskrevne opioider, kan pasienten vanligvis gå direkte over til ordinær LAR-medisinerings.

Ved stabilisering før oppstart i LAR bør tiden frem til ordinært oppstart brukes til kvalitetssikring av behandlingsplaner, individuell plan og samarbeidsavtaler. (D)

Ved stabilisering før oppstart i LAR bør buprenorfin, vanligvis som kombinasjonspreparat, brukes som substitusjonslegemiddel av forsvarlighetsgrunner. (B)

Ved stabilisering før oppstart i LAR bør dosering av substitusjonslegemiddel skje i samråd med LAR. (D)

16 Referanser

1. Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering. Under publisering 2010.
2. LAR: evalueringsrapporter [nettside]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 9 Jun 2005; lest 8 Nov 2008]. Tilgjengelig fra:
http://www.helsedirektoratet.no/rusmidler/behandling/lar/evalueringsrapporter_10737
3. Oppsummering av landsomfattende tilsyn i 2004 med kommunale sosialtjenester til rusmiddelmissbrukere. Oslo: Helsetilsynet; 2005. Rapport fra Helsetilsynet 4/2005. Tilgjengelig fra:
http://www.helsetilsynet.no/upload/Publikasjoner/rapporter2005/helsetilsynetrapport4_2005.pdf
4. Riksrevisjonens undersøkelse av styring og oppfølging av tiltak for rusmiddelmissbrukere. Oslo: Riksrevisjonen; 2005. Dokument 3:12 (2004-2005). Tilgjengelig fra: http://www.riksrevisjonen.no/NR/rdonlyres/51F9A03E-5206-4DBB-A754-0B369E292709/0/Dok_3_12_2004_2005.pdf
5. Oppfølging av LAR-evalueringene: anbefalinger fra Sosial- og helsedirektoratet til Helse- og omsorgsdepartementet. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2005. Tilgjengelig fra:
http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00002/Anbefalinger_om_LAR_2842a.pdf.
6. Helse- og omsorgsdepartementet. St.prp.nr.1 (2005-2006): for budsjettåret 2006. Tilgjengelig fra:
<http://www.regjeringen.no/Rpub/STP/20052006/001HOD/PDFS/STP200520060001HODDDDPDFS.pdf>
7. Lov om pasientrettigheter (pasientrettighetsloven). LOV-1999-07-02-63.
8. Lov om spesialisthelsetjenesten m.m. LOV-1999-07-02-61.
9. Lov om sosiale tjenester m.v. (sosialtjenesteloven). LOV-1991-12-13-81.
10. Lov om helsetjenesten i kommunene (Kommunehelsetjenesteloven). LOV-1982-11-19-66.
11. Lov om legemidler m.v. (legemiddeloven). LOV-1992-12-04-132.
12. Retningslinjer for legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere. Oslo: Sosial- og helsedepartement; 2000. Rundskriv, I 35/2000. Tilgjengelig fra:
<http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/rundskriv/2002/I-352000-Erstatter-I-2598.html?id=446841>

13. Legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere. Oslo: Sosial- og helsedepartementet; 2001. Rundskriv, I 33/2001. Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/rundskriv/2001/I-332001.html?id=445629>
14. Legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere: nærmere om inntakskriteriene og unntak fra disse. Oslo: Helsedepartementet; 2003. Rundskriv, I 5/2003. Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/rundskriv/2003/Rundskriv-I-52003.html?id=109263>
15. Helse- og omsorgsdepartementet. Om lov om endringer i pasientrettighetsloven m.m. (ventetidsgaranti for barn og unge under 23 år med psykiske lidelser eller rusmiddelavhengighet og justeringer etter rusreformen). Ot.prp. nr. 53 (2006-2007). Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/pages/1969639/PDFS/OTP200620070053000DDDPDFS.pdf>
16. Booth M. Opium: a history. London: Simon & Schuster; 1996.
17. Dole VP, Nyswander ME. Heroin addiction - a metabolic disease. Arch Intern Med 1967;120(1):19-24.
18. Mathias R. NIH Panel Calls for Expanded Methadone Treatment for Heroin Addiction. NIDA Notes 1997;12(6)
19. Dole VP, Nyswander ME. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. a clinical trial with methadone hydrochloride. JAMA 1965;23(8):646-50.
20. ICD-10: Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer. Trondheim: KITH på oppdrag fra Helsedirektoratet; 2009. 10 revisjon. Elektronisk søkeverktøy ICD-10 versjon 1 for 2009. Tilgjengelig fra: <http://finnkode.kith.no/>
21. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4 utg. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
22. World drug report 2007. Vienna: United Nations, Office of Drugs and Crime; 2007.
23. AIDS epidemic update: December 2006. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization; 2008.
24. WHO Essential Medicines Library [Nettside]. World Health Organization [oppdatert 2008; lest 8 Nov 2008]. Tilgjengelig fra: <http://www.who.int/emlib/>
25. Europeisk overvåkningssenter for narkotika og narkotikamisbruk. Narkotikasituasjonen i Europa. Luxembourg: Kontoret for De europeiske fellesskaps offisielle publikasjoner; 2005. Årsrapport 2005. Tilgjengelig fra: <http://ar2005.emcdda.europa.eu/download/ar2005-no.pdf>
26. Bernard JP, Folkehelseinstituttet. Personlig meddelelse. 2008.
27. Europeisk overvåkningssenter for narkotika og narkotikamisbruk. Narkotikasituasjonen i Europa. Luxembourg: Kontoret for De europeiske fellesskaps

offisielle publikasjoner; 2008. Årsrapport 2008. Tilgjengelig fra:
<http://www.sirus.no/files/pub/388/Annual%20report%202008.pdf>

28. Heroin: Abuse and Addiction. rev. utg. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse; 2005. NIDA Research Report Series.
29. Sosialdepartementet. Om narkotikaproblemer. St.meld. nr 66 (1975-1976).
30. Bretteville-Jensen AL, Amundsen EJ. Omfang av sprøytemisbruk i Norge. Oslo: Statens institutt for rusmiddelforskning; 2006. SIRUS-rapport 5/2006. Tilgjengelig fra:
<http://www.sirus.no/files/pub/309/sirusrap.5.06.pdf>
31. Bretteville-Jensen AL. Økonomiske aspekter ved sprøytemisbrukeres forbruk av rusmidler: en analyse av intervjuer foretatt 1993-2004. Oslo: Statens institutt for rusmiddelforskning; 2005. SIRUS-rapport 4/2005. Tilgjengelig fra:
<http://www.sirus.no/files/pub/181/sirusrap.4.05.pdf>
32. Hansen MB, Kornør H, Waal H. Bidrag til evaluering av legemiddelassistert rehabilitering i Norge: rapport til Sosial- og helsedirektoratet november 2004. Oslo: Universitetet i Oslo, Psykiatrisk institutt, Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer; 2004. SKR-rapport 7/2004. Tilgjengelig fra:
<http://www.seraf.uio.no/publikasjoner/rapporter/2004/rapport.SKR-7.2004.pdf>
33. Melberg HO, Lauritzen G, Ravndal E. Hvilken nytte, for hvem og til hvilken kostnad? en prospektiv studie av stoffmisbrukere i behandling. Oslo: Statens institutt for rusmiddelforskning; 2003. SIRUS rapport 4/2003. Tilgjengelig fra:
<http://www.sirus.no/files/pub/191/sirusrap.4.03.pdf>
34. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study. Drug Alcohol Depend 2008;94(1-3):151-7.
35. Evalueringsrapport for prosjektet "Hiv-Met" etter 2 år av det 3-årige prosjektet inkl. anbefalinger for videreføring etter 31.12.95. Oslo: Oslo fylkeskommunale rusmiddelsekretariat; 1995.
36. Skretting A. Etablering, inntak av pasienter og forholdet til øvrige behandlingstiltak. Oslo: Statens institutt for alkohol- og narkotikaforskning; 1997. Evaluering av metadonprosjektet i Oslo del 1. SIFA rapport 4/97.
37. Waal H, Clausen T, Håseth A, Lillevold PH. LAR i Norge: statusrapport 2007. Oslo: Senter for rus- og avhengighetsforskning; 2007. SERAF Rapport 1/2008. Tilgjengelig fra:
[http://www.seraf.uio.no/publikasjoner/rapporter/2008/SERAF%202008%20nr%201%20Statusrapport%20%202007\(1\).pdf](http://www.seraf.uio.no/publikasjoner/rapporter/2008/SERAF%202008%20nr%201%20Statusrapport%20%202007(1).pdf)
38. Bramness JG, Kornør H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. Drug Alcohol Depend 2007;90(2-3):203-9.
39. Guslund JJ, Blindheim MI. Økonomiske og administrative konsekvenser av LAR-anbefalinger. Brev til Helse- og omsorgsdepartementet. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2005. Tilgjengelig fra:

http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00002/konomiske_og_adminis_2926a.pdf.

40. Retningslinjer for retningslinjer: veileder: prosesser og metoder for utvikling og implementering av faglig retningslinjer. rev. utg. Oslo: Statens helsetilsyn; 2002.
41. Opiatretningslinjer: nasjonal faglig retningslinje for medikamentell behandling og rehabilitering av opiatavhengige [Nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 24 Sep 2007; lest 10 Jan 2009]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsedirektoratet.no/rusmidler/retningslinjearbeid/opiatretninglinjer/>
42. Nasjonale faglig retningslinje for behandling og rehabilitering av rusmiddelmissbrukere 2005-2015: Del 1: Nasjonal faglig retningslinje for medikamentell behandling og rehabilitering av opiatavhengige: Prosjektplan 2005-2007. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2005. Tilgjengelig fra: http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00008/Prosjektplan_og_manda_8663a.doc.
43. PROSJEKTPLAN/PROTOKOLL: Medikamentell behandling av opiatavhengighet. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2006. Tilgjengelig fra: http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00010/Bestilling_Kunnskaps_10997a.doc.
44. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor R, et al. Methadone and Buprenorphine for the Management of Opioid Dependence: A Systematic Review and Economic Evaluation: Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Health and Clinical Excellence. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration; 2006. Tilgjengelig fra: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=335457>.
45. Yaser A, Juarez-Garcia A, Wang D, Jowett S, Frew E, Day E, et al. Oral naltrexone as a treatment for relapse prevention in formerly opioid dependent drug users: a systematic review and economic evaluation: Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Health and Clinical Excellence. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration; 2006. Tilgjengelig fra: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=335458>.
46. Kornør H, Bjørndal A, Welle-Strand G. Medikamentell behandling av opiatavhengighet. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2006. Rapport fra Kunnskapssenteret 23-2006. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/544.cms>
47. Lie T, Nesvåg S. Betydningen av ulike psykososiale tiltak i rehabiliteringen av opioidavhengige i substitusjonsbehandling: en kunnskapsoppsummering. Stavanger: International Research Institute of Stavanger; 2006. Rapport IRIS 2006/161. Tilgjengelig fra: <http://www.rf.no/internet/student.nsf/wvPublNr/2006-161!opendocument&frame=senter>
48. A guideline developer's handbook. Rev. utg. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008. SIGN 50. Tilgjengelig fra: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>

49. Andre land: retningslinjer fra andre land [Nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 22 May 2006; lest 10 Jan 2009]. Tilgjengelig fra: http://www.helsedirektoratet.no/rusmidler/opiatretningslinjer/andre_land/
50. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: World Health Organization; 2009. Tilgjengelig fra: http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf
51. European Health Committee (CDSP). Draft Recommendation Rec(2001) of the Committee of Ministers to member states on developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practices: Explanatory Memorandum. Strasbourg: Council of Europe: Committee of Ministers; 2001. Tilgjengelig fra: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=221901&Site=CM&BackColorInternet=9999CC&BackColorIntranet=FFBB55&BackColorLogged=FFAC75>.
52. Bergmark A. Evidensfrågan och kunskapsläget beträffande behandlingsåtgärder för narkotikaproblem. I: Faktaunderlag till Nationella riktlinjer för missbruks- och beroendevård. Stockholm: Socialstyrelsen; 2006. s. 16-27. Tilgjengelig fra: <http://www.socialstyrelsen.se/NR/ronlyres/94F1F793-57AA-49E2-8A2C-5D3CA52F7889/0/200612321.pdf>
53. Gossop M. Randomiserte og kontrollerte, men relevante? Rus & avhengighet 2002;(4):10-3.
54. Ravndal E. RCT ger begrenset kunnskap. Nordisk alkohol- & narkotikatidskrift 2006;23(4):259-61.
55. Distriktpsikiatriske sentre: med blikket vendt mot kommunene og spesialiserte sykehusfunksjoner i ryggen. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2006. Veileder. Tilgjengelig fra: http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00011/IS-1388_11512a.pdf
56. Lov om statlig tilsyn med helsetjenesten. LOV-1984-03-30-15.
57. Forskrift om individuell plan etter helselovgivningen og sosialtjenesteloven. FOR-2004-12-23-1837.
58. Vindedal B, Steen L-E, Larsen B, Knoff RH. Evaluering av legemiddelassistert rehabilitering. Oslo: AIM; 2004. Tilgjengelig fra: http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00001/AIM_Evaluering_LAR_1421a.pdf.
59. Rådslag med brukerorganisasjonene 11. mai 2007 kl 1000-1530: referat. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2007. Tilgjengelig fra: http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00016/R_dslag_med_brukeror_16669a.doc.
60. Kalivas PW, O'Brien C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. Neuropsychopharmacology 2008;33(1):166-80.
61. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Lehmann P, Edwards C, Wilson A, et al. Substance use, health and social problems of service users at 54 drug treatment

- agencies. Intake data from the National Treatment Outcome Research Study. *Br J Psychiatry* 1998;173:166-71.
62. Neale J. Drug outcome research in Scotland (DORIS): an overview of study participants. Glasgow: Centre for Drug Misuse Research, University of Glasgow; 2002.
 63. Forskning på rusmiddelfeltet: en oppsummering av kunnskap om effekt av tiltak. Oslo: Statens forvaltningstjeneste; 2003. NOU 2003:4. Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/aid/dok/NOUer/2003/NOU-2003-4.html?id=381330>
 64. Medication-Assisted Treatment for Opioid Addiction in Opioid Treatment Programs. Rockville, MD: U.S. Department of health and human services; 2005. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 43.
 65. Welle-Strand G, Jordal H. Vurdering av henvisninger til tverrfaglig spesialisert rusbehandling. Oslo: Helsedirektoratet; 2008. Veileder. Tilgjengelig fra: http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00068/Vurdering_av_henvise_68619a.pdf
 66. American Psychiatric Association. Diagnostiske kriterier fra DSM-IV. Oslo: Pilgrim Press; 1997. Oversettelse av "Quick reference to the diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. (DSM-IV)".
 67. Larun L, Helseth V, Haugerud H, Høie B, Gråwe RW, Kornør H, et al. Dobbeldiagnose: alvorlig psykisk lidelse og ruslidelse: Del 1 Screening og diagnoseinstrumenter. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2007. Rapport fra Kunnskapssenteret 21-2007. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/1139.cms>
 68. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction* 1993;88(6):791-804.
 69. Berman AH, Bergman H, Palmstierna T, Schlyter F. Evaluation of the Drug Use Disorders Identification Test (DUDIT) in criminal justice and detoxification settings and in a Swedish population sample. *Eur Addict Res* 2005;11(1):22-31.
 70. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(14):1153-93.
 71. Reynaud M, Petit G, Potard D, Courty P. Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. *Addiction* 1998;93(9):1385-92.
 72. Vilberg A, red. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2007.
 73. Nilsen E, Bachs L, Bjørner T, Høiset G, Johnsen J, Ørbeck AL, et al. Benzodiazepiner i behandling av personer med rusmiddelproblemer. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2007. Rapport fra Kunnskapssenteret 6-2007. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/849.cms>

74. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Limbird JE, red. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10 utg. New York: McGraw-Hill; 2001.
75. Årsrapport 2006 og utviklingstrekk for Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) og infeksjoner i helseinstitusjoner. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2007. Tilgjengelig fra: <http://www.fhi.no/dav/62e20aeb8d.pdf>.
76. Chatham LR, Rowan-Szal GA, Joe GW, Brown BS, Simpson DD. Heavy drinking in a population of methadone-maintained clients. J Stud Alcohol 1995;56(4):417-22.
77. Mueser KT, Noordsy DL, Drake RE, Fox L. Integrert behandling av rusproblemer og psykiske lidelser. Oslo: Universitetsforlaget; 2006.
78. Øverås S, Fyhn AB. Fra døråpner til alibi : evaluering av et femårig klinisk behandlingstiltak for personer med alvorlig psykisk lidelse og rusmisbruk ved Tøyen DPS (ROP-Tøyen). Oslo: FAFO; 2006. FAFO-rapport 521. Tilgjengelig fra: <http://www.fafo.no/pub/rapp/521/521.pdf>
79. Kirkehei I, Leiknes KA, Hammerstrøm KT, Larun L, Bramness JG, Gråwe RW, et al. Dobbeldiagnose: alvorlig psykisk lidelse og ruslidelse: Del 2 Effekt av psykososial behandling. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2008. Rapport fra Kunnskapssenteret 25-2008. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/4201.cms>
80. Forskrift om pasientjournal. FOR 2000-12-21-1385.
81. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin dependents. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4): Art. No.: CD003410.
82. Dykstra LA, Neguss SS. Behavioral and pharmacological determinants of buprenorphine's effects on schedule-controlled behavior. I: Lewis JW, Cowan A, red. Buprenorphine: combatting drug abuse with a unique opioid. New York: Wiley-Liss; 1995. s. 49-69.
83. Kreek MJ. Neurobiological basis for use of opioid agonist maintenance in the treatment of heroin addiction. I: Waal H, Haga E, red. Maintenance treatment of heroin addiction: evidence at the crossroads. Oslo: Cappelen akademisk forl.; 2003. s. 10-39.
84. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2): Art. No.: CD002207.
85. Gowing L, Ali R, White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2): Art. No.: CD002025.
86. Krantz MJ, Garcia JA, Mehler PS. Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsade de pointes. Pharmacotherapy 2005;25(4):611-4.
87. Doran CM, Shanahan M, Mattick RP, Ali R, White J, Bell J. Buprenorphine versus methadone maintenance: a cost-effectiveness analysis. Drug Alcohol Depend 2003;71(3):295-302.

88. Giacomuzzi SM, Riemer Y, Ertl M, Kemmler G, Rossler H, Hinterhuber H, et al. Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment. *Addiction* 2003;98(5):693-702.
89. RELIS database. Spm.nr. 2894: Forskjell i bivirkningsprofil mellom buprenorfin og buprenorfin-nalokson. RELIS Øst; 2008. Tilgjengelig fra: <http://www.relis.no/database/>.
90. RELIS database. Spm.nr. 2706: Bivirkninger av nalokson. RELIS Midt-Norge; 2008. Tilgjengelig fra: <http://www.relis.no/database/>.
91. Suboxone: European Public Assessment Report [Nettdokument]. London: European Medicines Agency [oppdatert 19 May 2008; lest 24 Jan 2009]. Tilgjengelig fra: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/suboxone/suboxone.htm>
92. Subutex (Buprenorphine HCl) Suboxone (Buprenorphine HCl & Naloxone HCl Dihydrate) Tablets [Nettdokument]. U.S. Food and Drug Administration: Center for drug evaluation and research [oppdatert 15 Nov 2004; lest 24 Jan 2009]. Tilgjengelig fra: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/20-732_20-733_Subutex.htm
93. Buprenorphine + naloxone: new combination. Opiate dependence: no proof of reduced risk of self-administered injection. *Prescrire Int* 2007;16(92):232-5.
94. Vedrørende valg av buprenorfinpreparat i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Brev. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2008.
95. Krantz MJ, Lewkowiez L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med* 2002;137(6):501-4.
96. Scmitter J, Krantz MJ. QTc prolongation in methadone maintenance: fact and fiction. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2006;8(4):41-52.
97. Madsen S. Metadon kan gi QT-forlengelse. *Nytt om legemidler* 2008;27(1):11.
98. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of QTc prolongation during high-dose opioid maintenance treatment. *Addiction*. Under publisering 2009.
99. Baker JR, Best AM, Pade PA, McCance-Katz EF. Effect of buprenorphine and antiretroviral agents on the QT interval in opioid-dependent patients. *Ann Pharmacother* 2006;40(3):392-6.
100. Dole VP, Nyswander ME. Rehabilitation of heroin addicts after blockade with methadone. *N Y State J Med* 1966;66(15):2011-7.
101. Gronbladh L, Gunne L. Methadone-assisted rehabilitation of Swedish heroin addicts. *Drug Alcohol Depend* 1989;24(1):31-7.
102. Krook AL, Brors O, Dahlberg J, Grouff K, Magnus P, Roysamb E, et al. A placebo-controlled study of high dose buprenorphine in opiate dependents waiting for medication-assisted rehabilitation in Oslo, Norway. *Addiction* 2002;97(5):533-42.

103. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9358):662-8.
104. Kristensen O, Espegren O, Asland R, Jakobsen E, Lie O, Seiler S. Buprenorfin og metadon til opiatavhengige - en randomisert studie. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005;125(2):148-51.
105. Buster MC, van Brussel GH, van den BW. An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam. *Addiction* 2002;97(8):993-1001.
106. Caplehorn JR, Drummer OH. Methadone dose and post-mortem blood concentration. *Drug Alcohol Rev* 2002;21(4):329-33.
107. Servais D, Erkens M. Methadone-assoziierte Todesfälle im Raum Aachen (1994-1998). *Rechtsmedizin* 2007;10(2):65-70.
108. Vormfelde SV, Poser W. Death attributed to methadone. *Pharmacopsychiatry* 2001;34(6):217-22.
109. Gagajewski A, Apple FS. Methadone-related deaths in Hennepin County, Minnesota: 1992-2002. *J Forensic Sci* 2003;48(3):668-71.
110. Grass H, Behnsen S, Kimont HG, Staak M, Kaferstein H. Methadone and its role in drug-related fatalities in Cologne 1989-2000. *Forensic Sci Int* 2003;132(3):195-200.
111. Hickman M, Madden P, Henry J, Baker A, Wallace C, Wakefield J, et al. Trends in drug overdose deaths in England and Wales 1993-98: methadone does not kill more people than heroin. *Addiction* 2003;98(4):419-25.
112. Mikolaenko I, Robinson CA, Jr., Davis GG. A review of methadone deaths in Jefferson County, Alabama. *Am J Forensic Med Pathol* 2002;23(3):299-304.
113. Niveau G, Rougemont AL, La Harpe R. Methadone maintenance treatment, criminality and overdose-related deaths. An ecological study, 1983-1999. *Eur J Public Health* 2002;12(3):224-7.
114. Seymour A, Black M, Jay J, Cooper G, Weir C, Oliver J. The role of methadone in drug-related deaths in the west of Scotland. *Addiction* 2003;98(7):995-1002.
115. Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om klagenemnd (prioriteringsforskriften). FOR-2000-12-01-1208.
116. Hartel D. Cocaine use, inadequate methadone does increase risk of AIDS for IV drug users in treatment. *NIDA Notes* 1989/1990;5(1).
117. Caplehorn JR, Bell J. Methadone dosage and retention of patients in maintenance treatment. *Med J Aust* 1991;154(3):195-9.

118. Kreek MJ. Plasma and urine levels of methadone. Comparison following four medication forms used in chronic maintenance treatment. *N Y State J Med* 1973;73(23):2773-7.
119. Borg L, Ho A, Peters JE, Kreek MJ. Availability of reliable serum methadone determination for management of symptomatic patients. *J Addict Dis* 1995;14(3):83-96.
120. Jagsch R, Gombas W, Schindler SD, Eder H, Moody DE, Fischer G. Opioid plasma concentrations in methadone-and buprenorphine-maintained patients. *Addict Biol* 2005;10(4):365-71.
121. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmuller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):203-6.
122. Pirastu R, Fais R, Messina M, Bini V, Spiga S, Falconieri D, et al. Impaired decision-making in opiate-dependent subjects: effect of pharmacological therapies. *Drug Alcohol Depend* 2006;83(2):163-8.
123. Prosser J, Cohen LJ, Steinfeld M, Eisenberg D, London ED, Galynker II. Neuropsychological functioning in opiate-dependent subjects receiving and following methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2006;84(3):240-7.
124. Dean AJ, Bell J, Christie MJ, Mattick RP. Depressive symptoms during buprenorphine vs. methadone maintenance: findings from a randomised, controlled trial in opioid dependence. *Eur Psychiatry* 2004;19(8):510-3.
125. Dyer KR, White JM, Foster DJ, Bochner F, Menelaou A, Somogyi AA. The relationship between mood state and plasma methadone concentration in maintenance patients. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):78-84.
126. Weissman MM, Slobetz F, Prusoff B, Mezritz M, Howard P. Clinical depression among narcotic addicts maintained on methadone in the community. *Am J Psychiatry* 1976;133(12):1434-8.
127. Graham NA, Merlo LJ, Goldberger BA, Gold MS. Methadone- and heroin-related deaths in Florida. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008;34(3):347-53.
128. Lilleeng GH, Berg KJ, Gjertsen F, Andrew E. Akutte forgiftninger 1999 - 2004 - sykkelighet og dødelighet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007;127(8):1023-7.
129. Zador D. Methadone maintenance: making it better. *Addiction* 2007;102(3):350-1.
130. Waal H, Clausen T, Aamodt C, Lillevold PH. LAR i Norge: statusrapport 2006. Oslo: Universitetet i Oslo, Psykiatrisk institutt, Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer; 2007. SKR-Rapport 1/2007. Tilgjengelig fra: <http://www.seraf.uio.no/publikasjoner/rapporter/2007/rapport.SKR-1.2007.pdf>
131. Veileder for apotekansatte i forbindelse med legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2005. Rapport. Tilgjengelig fra: http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00002/IS-1255_2686a.pdf

132. Narkotikatester av urin inom hälso- och sjukvården som utförs av legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal. Stockholm: Socialstyrelsen; 2008. Meddelandeblad. Tilgjengelig fra: http://www.socialstyrelsen.se/NR/ronlyres/CDB14B5B-68E2-4DD3-84EF-04545452C535/10460/200813_rev1.pdf
133. Gronholm M, Lillsunde P. A comparison between on-site immunoassay drug-testing devices and laboratory results. *Forensic Sci Int* 2001;121(1-2):37-46.
134. Bjørneboe G-E, Trommald M. Kvalitetsrutiner ved rusmiddeltesting av prøver i medisinsk sammenheng (behandling og diagnostikk). Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2002. Rundskriv IS-13/2002. Tilgjengelig fra: http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00001/IS-13_2002_1151a.pdf
135. Leavitt SB. Beyond Methadone - Drug Relapse: A Detour, Not An End of Recovery. *Addiction Treatment Forum* 2003;12(4):1, 4-5.
136. Cone EJ. New developments in biological measures of drug prevalence. *NIDA Res Monogr* 1997;167:108-29.
137. Perrone J, De Roos F, Jayaraman S, Hollander JE. Drug screening versus history in detection of substance use in ED psychiatric patients. *Am J Emerg Med* 2001;19(1):49-51.
138. Wasserman DA, Korcha R, Havassy BE, Hall SM. Detection of illicit opioid and cocaine use in methadone maintenance treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1999;25(3):561-71.
139. Läkemedelsassisterad underhållsbehandling vid opiatberoende. Stockholm: Socialstyrelsen; 2004. SOSFS 2004:8 (M). Tilgjengelig fra: http://www.sos.se/sosfs/2004_8/2004_8.pdf
140. Forskrift om habilitering og rehabilitering. FOR 2001-06-28-765.
141. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4): Art. No.: CD004147.
142. Lov om helsepersonell m.v. (helsepersonelloven). LOV-1999-07-02-64.
143. Individuell plan 2007: veileder til forskrift om individuell plan. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2007. Veileder. Tilgjengelig fra: http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00027/IS-1253NY_27349a.pdf
144. Taksdal A, Breivik J-K, Ludvigsen K, Ravneberg B. På randen av å bo: erfart kunnskap om livet og flyttingene mellom psykiatri, rusomsorg, gater, hospitser og egne boliger. Bergen: Rokkansenteret; 2006. Rapport 1 2006. Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/upload/kilde/krd/tid/2006/0017/ddd/pdfv/284339-randen.pdf>
145. Dyb E, Helgesen MK, Johannessen K. På vei til egen bolig: evaluering av nasjonal strategi for å forebygge og bekjempe bostedsløshet. Oslo: Norsk institutt for by- og regionforskning; 2008. NIBR-rapport 2008:15.

146. Lødemel I, Johannessen A, Buschmann E, Nilsen KL, Velvin G. Nytt det? Erfaringer fra Tiltaksforsøket 2000-2004: evaluering av Forsøk med kommunalt ansvar for aktive, arbeidsretta tiltak for langtidsmottakere av sosialhjelp: Delrapport 3. Oslo: Høgskolen i Oslo, Gruppe for inkluderende velferd; 2004.
147. Schafft A, Frøyland K. Veien til yrkeslivet for personer under legemiddelassistert rehabilitering: evaluering av MARY-prosjektet. Oslo: Arbeidsforskningsinstituttet; 2006. Arbeidsforskningsinstituttets rapportserie. Tilgjengelig fra: http://www.afi.no/stream_file.asp?iEntityId=1786
148. Fjær S. Dagsverket - lavterskel arbeidstilbud for rusavhengige: evalueringsrapport. Bergen: Rokkansenteret; 2006. Notat 2-2006. Tilgjengelig fra: <https://bora.uib.no/handle/1956/1889>
149. Lov om behandlingsmåten i forvaltningssaker (forvaltningsloven). LOV-1967-02-10.
150. Lov om frivillig og tvungen gjeldsordning for privatpersoner (gjeldsordningsloven). LOV-1992-07-17-99.
151. Landheim AS, Bakken K, Vaglum P. Impact of comorbid psychiatric disorders on the outcome of substance abusers: a six year prospective follow-up in two Norwegian counties. BMC Psychiatry 2006;6:44.
152. Sætherhaug H. Metadonassistert rehabilitering: pasientens opplevelse [Hovedoppgave i psykologi]. Oslo: Universitetet i Oslo, Psykologisk institutt; 2002.
153. Midsundstad A. Tillit, mestring og selvoppfatning: en oppgave med fokus på inkluderingsprosesser slik de møtes i arbeidet med metoden Fritid med bistand [Mastergradsoppgave i sosialt arbeid] Trondheim: Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet; 2005.
154. Midsundstad A, Øyen R. Fra normalisering til empowerment: sosialarbeiderens rolle. Paper til FORSA 2006. Sjätte nordiska symposiet. Socialt arbete i informationseran - polariseringar och nya paradigmer i kunskapsproduktionen. Helsingfors, Finland, 9.- 11. feb. 2006; Tilgjengelig fra: <http://www.fritidmedbistand.no/Pdf/Fra%20normalisering%20til%20empowerment.pdf>
155. Skeie I, Brekke M, Lindbaek M, Waal H. Somatic health among heroin addicts before and during opioid maintenance treatment: a retrospective cohort study. BMC Public Health 2008;8:43.
156. Haarr D, Nessa J. Opioidbehandling av rusmiddelavhengige i en allmennpraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 2007;127(13):1770-2.
157. Sæland M. Mat i kampen for et verdig liv ved rusmiddelavhengighet: ernæringsmessige utfordringer. Bekkestua: Høgskolen i Akershus; 2002.
158. Hansen MB, Kornør H, Waal H. Statusrapport for pasienter i legemiddelassistert rehabilitering 2002-2003: Rapport til Sosial- og helsedirektoratet oktober 2004. Oslo: Universitetet i Oslo, Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer; 2004. SKR-rapport 4/2004. Tilgjengelig fra: <http://www.seraf.uio.no/publikasjoner/rapporter/2004/rapport.SKR-4.2004.pdf>

159. Alford DP, Compton P, Samet JH. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med* 2006;144(2):127-34.
160. Veileder: behandling av opioidavhengige i somatisk sykehusavdeling. Oslo: SOMA-gruppa; 2006. Tilgjengelig fra: http://www.aus.no/stream_file.asp?iEntityId=2584.
161. Bachs L, Waal H. Naltrekson: klinisk bruk av en opiat antagonist - hva vet vi i dag? Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt. Divisjon for rusmiddelforskning og universitetet i Oslo, Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer; 2002.
162. Dollery C, red. Therapeutic drugs. 2 utg. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
163. Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 1988;35(3):192-213.
164. Kirchmayer U, Davoli M, Verster A. Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4): Art. No.: CD001333.
165. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1): Art. No.: CD001333.
166. Dean AJ, Saunders JB, Jones RT, Young RM, Connor JP, Lawford BR. Does naltrexone treatment lead to depression? Findings from a randomized controlled trial in subjects with opioid dependence. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31(1):38-45.
167. Malcolm R, O'Neil PM, Von JM, Dickerson PC. Naltrexone and dysphoria: a double-blind placebo controlled trial. *Biol Psychiatry* 1987;22(6):710-6.
168. Miotto K, McCann M, Basch J, Rawson R, Ling W. Naltrexone and dysphoria: fact or myth? *Am J Addict* 2002;11(2):151-60.
169. Brewer C, Wong VS. Naltrexone: report of lack of hepatotoxicity in acute viral hepatitis, with a review of the literature. *Addict Biol* 2004;9(1):81-7.
170. Digiusto E, Shakeshaft A, Ritter A, O'Brien S, Mattick RP. Serious adverse events in the Australian National Evaluation of Pharmacotherapies for Opioid Dependence (NEPOD). *Addiction* 2004;99(4):450-60.
171. Miotto K, McCann MJ, Rawson RA, Frosch D, Ling W. Overdose, suicide attempts and death among a cohort of naltrexone-treated opioid addicts. *Drug Alcohol Depend* 1997;45(1-2):131-4.
172. Gowing L, Ali R, White J. Opioid antagonists under sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1): Art. No.: CD002022.
173. Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fontanesi B, Delsignore R, Fertoni G, et al. Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. *J Subst Abuse Treat* 1995;12(1):35-41.

174. Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists and adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2): Art. No.: CD002021.
175. Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson GV, Des JD, et al. Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. BMJ 1994;309(6960):997-1001.
176. Kornør H. Abstinence-orientated replacement therapy for opioid dependence [Doktoravhandling i psykiatri] Oslo: Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultet; 2007.
177. Forskrift om systematisk helse-, miljø- og sikkerhetsarbeid i virksomheter (Internkontrollforskriften). FOR-1996-12-06-1127.
178. Ouellet DM, Pollack GM. Pharmacodynamics and tolerance development during multiple intravenous bolus morphine administration in rats. J Pharmacol Exp Ther 1997;281(2):713-20.
179. Forskrift om leges melding om at innehaveren av flysertifikat eller førerkort ikke fyller helsemessige krav. FOR 1984-07-13-1467.
180. Retningslinjer for fylkesmennene ved behandling av førerkortsaker. rev. utg. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2008. Nasjonale faglige retningslinjer.
181. Regler og veiledning for utfylling av helseattest for førerkort m.v. -2007. rev utg. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2008. Veileder. Tilgjengelig fra: http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00025/Regler_og_veiledning_25339a.pdf
182. Forskrift om narkotika m.v. (Narkotikalistene). FOR 1978-06-30-08.
183. Ford C, Barnard J, Bury J, Carnwath T, Gerada C, Joyce A, et al. Guidance for the use of methadone for the treatment of opioid dependence in primary care. London: Royal College of General Practitioners; 2005.
184. Vanedannende legemidler: forskrivning og forsvarlighet. Oslo: Helsetilsynet; 2001. (Ansvar for veilederen er overført til Helsedirektoratet). Tilgjengelig fra: http://www.helsetilsynet.no/upload/Publikasjoner/andrepublikasjoner/vanedannende_legemidler_forskrivning_forsvarlighet_ik-2755.pdf
185. Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek. FOR-1998-04-27-455.

HØRINGSUTKAST

Faglige retningslinjer utarbeides innenfor områder der Helsedirektoratet mener at en retningslinje er egnet til å forbedre kvaliteten på tjenesten. Det kan være behov for en faglig retningslinje når det er påvist for dårlig standard, stor variasjon i praksis og urimelig ressursfordeling. Faglige retningslinjer utarbeides etter en fast metode der det legges vekt på oppdatert faglig kunnskap, åpenhet, tværfaglighet og brukermedvirkning. Begrepet retningslinjer brukes også om retningslinjer utgitt med hjemmel i forskrift, disse retningslinjene kategoriseres ikke som nasjonale faglige retningslinjer.

Helsedirektoratet
Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo
Tlf.: 810 20 050
Faks: 24 16 30 01
www.helsedirektoratet.no