

# Kommentar til Petter Brelins artikkel «Metadon, virker det?»

Vi takker for muligheten til å kommentere Brelins artikkel, som til dels refererer til Kunnskapssenterets rapport nr 23-2006, Medikamentell behandling av opiatavhengighet. Før vi gir oss ut på å kommentere artikkelen vil vi gjerne opplyse om at en av oss allerede har hatt flere diskusjoner med Brelin, både på telefon og gjennom e-post.

Brelins hovedpåstand er at man ved å gå systematisk gjennom forskningslitteraturen ikke finner noen effekt av metadon. Brelin antyder videre at Kunnskapssenteret til tross for det angivelige fraværet av dokumentert effekt «får det til å høres positivt ut».

Rapporten fra Kunnskapssenteret viser at metadon har en klar og sikker effekt på retensjon og på illegal opiatbruk. Men i følge Brelin er ikke de forhåndsbestemte hovedutfallene for kunnskapsoppsummeringen meningsfulle nok til å vektlegges når han skal ta en behandlingsbeslutning på vegne av sine pasienter.

Oppdraget Kunnskapssenteret påtok seg var å lage en kunnskapsoppsummering om medikamentell behandling (metadon, buprenorfin og naltrekson) av opiatavhengighet. Etter flere møter med oppdragsgiver (Sosial- og helsedirektoratet) og en ekspertgruppe nedsatt for å utarbeide nasjonale faglige retningslinjer for medikamentell behandling og rehabilitering av opiatavhengige, ble det bestemt at de to viktigste utfallene for behandlingen var illegal opiatbruk og retensjon. I den internasjonale forskningslitteraturen er det også disse to behandlingsutfallene som dominerer.

## Retensjon

Som Brelin er gjort oppmerksom på, vil man ved å lese Kunnskapssenterets rapport legge merke til at pasientene i studiene gjennomgående var underlagt strenge kontrollregimer, med flere urinprøver i uka, og avbrudd av behandlingen ved tegn på fortsatt stoffbruk. Dessuten er det at pasienten faktisk møter opp til behandling, en betingelse for at man skal kunne behandle opiatavhengighetens medisinske, psykologiske og sosiale følgetilstander. Hvis man ønsker å være mer nyansert, kan retensjon i LAR ses som et uttrykk for forbedret funksjonsevne (ivaretar egen helse ved å møte til behandling) og opphørt/reduert stoffbruk.

Retensjon handler altså om pasienter som ikke bare tar medisinen sin, men som tar i mot en sammensatt behand-

lingspakke på gitte betingelser over tid. Det er flåsete av Brelin å antyde at pasienter med hyperkolesterolemi eller overvektige ville funnet seg i liknende betingelser for å få utdelt en velsmakende pastill eller en napoleonskake daglig.

## Illegal opiatbruk

Vi synes det er nokså oppsiktsvekkende at Brelin er likegyldig til hvorvidt folk «doper seg ved hjelp av LAR eller på egen hånd». Heldigvis ser han smitterisikoen ved delt sprøytebruk, men det er flere grunner til at LAR er å foretrekke framfor illegal bruk. Den viktigste grunnen er kanskje redusert overdosefare ved kontrollert bruk av riktig dosert opiat. Men det er også et viktig poeng at personer som inntar et langtidsvirkende opiat daglig oppnår en stabilitet som er vanskelig å oppnå når man er avhengig av å finansiere og skaffe 3–4 doser heroin daglig. Livsstilen til heroinbrukere er ikke akkurat sunn. Dessuten: personer som er riktig dosert og stabilisert på metadon/buprenorfin er ikke dopet. De kan fungere normalt i arbeids- og familieliv, og mange har gyldig førerkort.

## Dødelighet

Brelin tar feil når han påstår at det er «ingenting som tyder på at denne behandlingen reduserer dødeligheten». Metaanalysen i Kunnskapssenterets rapport viser en klar tendens til redusert dødelighet blant metadonpasienter sammenliknet med pasienter uten medikamentell behandling, men funnet er ikke statistisk signifikant. Å påvise endringer i sjeldne hendelser, som dødelighet, er vanskelig å fange opp med forsøk som har kort oppfølgingstid og små utvalg.

Observasjonsstudier bør inkluderes når man ønsker å studere uønskede hendelser i tilknytning til en bestemt intervensjon. Kunnskapssenterets rapport inkluderte ikke observasjonsstudier om dødelighet, men det betyr ikke at slike studier ikke finnes. Kunnskapsoppsummeringen bygger på to rapporter fra National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). I den ene NICE-rapporten siteres en meta-analyse over observasjonsstudier som viser at metadonpasienter har fire ganger mindre dødsrisiko enn medikamentfrie pasienter. I en artikkel i *Addiction* i fjor rapporterte Brugal og kolleger at «The main factor for overdose mortality was not being in MT at the time of death [relative ratio (RR) = 7.1]». En observasjonsstudie fra Universitetet i Oslo om dødelighet i og utenfor legemiddelassistert rehabilitering (LAR) skal forøvrig være under planlegging.

## Sosiale effekter

At man ikke finner mye om sosiale effekter i systematisk oppsummert forskning kan altså rett og slett skyldes at slike utfall ikke har vært ansett som mål for behandlingen internasjonalt, selv om de er en viktig del av målsetningen for norsk LAR. En annen grunn til at sosiale effekter sjelden er rapportert, kan være at de er målt på omtrent like mange forskjellige måter som det finnes studier, slik at det blir umulig å sette sammen resultatene. Man kan også spørre seg hvor realistisk det er å forvente at effekten av et medikament kan måles i sosiale faktorer i en heterogen pasientgruppe med store forskjeller i sosial problemkompleksitet.

## Kritiske vurderinger

Tatt i betraktning den lave forekomsten av opiatavhengighet er det gjort mye forskning på effekter av behandling. Men vi kan si oss enige med Brelín når han påpeker at mange spørsmål gjenstår å besvare, slik vi også understreker i rapporten. En viktig side ved kunnskapsoppsummeringer er nettopp å avdekke alt vi ikke vet, som vi trodde vi visste. Over tid vil det gjøre det umulig å drive helsefaglig praksis på et tynt kunnskapsgrunnlag, og tvinge fram mer forskning om praktisk viktige spørsmål.

Videre er vi enige med Brelín i at man må være kritisk til det man leser. Våre kunnskapsoppsummeringer er ikke skrevet på steintavler og bør debatteres. Det gjelder imidlertid også når man leser det Brelín selv har skrevet. Han mer enn antyder at Kunnskapssenterets rapport har framstilt forskningsresultatene som mer positive i favør av metadonbehandling enn de faktisk er. Vi er uenige i at vi har manipulert datagrunnlaget til å passe med forhåndsbestemte konklusjoner. Vi har ingen annen selvangivelse på dette punkt enn at vi har fulgt veletablerte metoder for å finne, vurdere og sammenstille forskningsbasert informasjon. Vi anmoder den kritiske leser til selv å sette seg inn i premissene for kunnskapsoppsummeringen i rapportens metodekapittel og vurdere vår tolkning av resultatene på dette grunnlaget. Det kan også være nyttig å lese om generell metodikk for systematiske oversikter. Håndboken som ligger på [www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no) er et eksempel på slik lesning.

Vi vil også gjerne tilføye at det heller ikke er tilstrekkelig å lese Kunnskapssenterets rapport for å få et helhetlig inntrykk av forskningslitteraturen. Vi anbefaler den interesserte leser og kliniker også å sette seg inn i NICE-rapportene og de systematiske oversiktene de refererer til. Videre kan vi opplyse om at International Research Institute of Stavanger, SIRUS og Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer (UiO) nylig har utgitt relevante rapporter. Til sist vil vi oppfordre leseren til å også vurdere forskning på effekter av ikke-medikamentelle behandlingsformer for opiatavhengighet.

Hege Kornør

Gabrielle Welle-Strand

Arild Bjørndal

## Somac "ALTANA Pharma AG"

Syrepupehemmer, saltsyreskresjonshemmende middel.

ATC-nr.: A02B C02

**ENTEROTABLETTER 20 mg og 40 mg:** Hver enterotablett inneholder: Pantoprazolnatriumsesquihydrat tilsv. pantoprazol 20 mg, resp. 40 mg, mannitol 21,3 mg, resp. 42,7 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: 20 mg: Gult, rødt og sort jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 40 mg: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).  
**PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning 40 mg:** Hvert hetteglass inneholder: Pantoprazolnatrium 42,3 mg tilsv. pantoprazol 40 mg, dinatriumedetatdihydrat, natriumhydroksid.

**Indikasjoner:** 20 mg: Behandling av mild refluxsykdom og tilhørende symptomer (f.eks. sure oppstøt og halsbrann). Langtidsbehandling av refluxsykdom inkl. tilbakefallsprofylakse. Forebygging av gastroduodenalsår induisert av ikke-selektive ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), hos risikopasienter som trenger kontinuerlig NSAID-behandling. 40 mg: Behandling av duodenalsår, ventrikelsår og refluxsykdom. Zollinger-Ellisons syndrom og andre tilstander med patologisk høy syreskresjon. Kun enterotabletter: Tillegg til antimikrobiell behandling når eradikering av *Helicobacter pylori* hos voksne skal utføres ved ulcusykdom.

**Dosering:** Enterotablettene svelges hele med litt vann ca. 1 time før frokost. Tablettene må ikke knuses eller tygges. Mild refluxsykdom og tilhørende symptomer (f.eks. sure oppstøt og halsbrann): Anbefalt dose 20 mg daglig, vanligvis i 4 uker. Ytterligere 4 ukers behandling dersom bedring ikke sees. Ved oppnådd symptomfrihet kan tilbakefall behandles ved å bruke 20 mg daglig ved behov. Bytte til kontinuerlig behandling kan overveies hvis tilfedsstillende symptomkontroll ikke kan opprettholdes med behandling ved behov. Langtidsbehandling av refluxsykdom inkl. tilbakefallsprofylakse: En vedlikeholdsdose på 20 mg daglig anbefales, med økning til 40 mg daglig ved tilbakefall. Etter bedring av tilbakefallet kan dosen reduseres til 20 mg. Refluxsykdom: 40 mg 1 gang daglig, vanligvis i 4 uker. I de tilfeller der lesjonen ikke er tilhelet, anbefales ytterligere 4 ukers behandling. Forebygging av gastroduodenalsår induisert av NSAIDs hos risikopasienter som trenger kontinuerlig NSAID-behandling: Anbefalt dose 20 mg daglig. Duodenalsår: 40 mg 1 gang daglig, vanligvis i 2 uker. I de tilfeller der såret ikke er tilhelet, anbefales ytterligere 2 ukers behandling. Ventrikelsår: 40 mg 1 gang daglig, vanligvis i 4 uker. I de tilfeller der såret ikke er tilhelet, anbefales ytterligere 4 ukers behandling. Trippelregime ved eradikering av *Helicobacter pylori* hos voksne skal utføres ved ulcusykdom: Pantoprazol 40 mg + amoksisillin 1 g + metronidazol 500 mg, alle 2 ganger daglig i 1 uke. Ved tilbakefall eller manglende effekt av anbefalt regime, bør resistensbestemmelse finne sted før annenhåndsbehandling institueres. Annenhåndsbehandling: Pantoprazol 40 mg + amoksisillin 1 g + klaritromycin 500 mg, alle 2 ganger daglig i 1 uke eller pantoprazol 40 mg + metronidazol 500 mg + klaritromycin 500 mg, alle 2 ganger daglig i 1 uke. Langtidsbehandling av Zollinger-Ellisons syndrom og andre tilstander med patologisk høy syreskresjon: Behandlingen bør starte med en døgndose på 80 mg. Deretter kan dosen justeres etter behov i.h.t. syreskresjonen. Ved doser >80 mg i døgnet deles dosen og gis 2 ganger daglig. En midlertidig økning av dosen til >160 mg i døgnet er mulig, men bør ikke brukes lenger enn nødvendig. Behandlingsvarighet bør tilpasses pasientens behov. Pulver til injeksjonsvæske: I de tilfeller der pasienten ikke kan behandles peroralt, anbefales 40 mg pr. dag gitt som i.v. injeksjon over en periode på 2-15 minutter. Dersom rask kontroll av syreskresjonen er påkrevd, er en startdose på 2 × 80 mg i.v. tilstrekkelig til å senke syreproduksjonen til <10 mekv/time innen en time. Så snart peroral behandling anses mulig, bør i.v. behandling seponeres, og peroral behandling begynne. Kinetikkforandringer hos eldre pasienter og pasienter med nedsatt nyrefunksjon anses ikke å være klinisk relevante, og dosejustering er derfor ikke nødvendig. Pantoprazol dialyseres i svært liten utstrekning.

**Kontraindikasjoner:** Overømfintlighet for innholdsstoffene. Ved moderat til alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon skal kombinasjonsbehandling ved eradikering av *Helicobacter pylori* ikke gis, da det foreligger ikke foreliggende data på sikkerhet og effekt for bruk til disse pasientene.

**Forsiktighetsregler:** For behandlingsstart må cancer osafogi eller cancer ventriculi utelukkes da behandling med pantoprazol kan maskere symptomer på cancer og dermed forsinke diagnosen. Ulcusdiagnosen skal første gang verifiseres ved røntgen eller endoskopi. Refluxsykdom gitt påvises endoskopisk og/eller ved biopsi. Klinisk erfaring med barn mangler. Ved sterk nedsatt leverfunksjon bør leverenzymene overvåkes jevnlig, spesielt ved langtidsbruk. Ved forhøyede leverenzymverdier skal behandlingen med preparatet avbrytes. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør ikke ta høyere doser enn 20 mg pantoprazol. Ved langtidsbehandling, spesielt ved behandling i mer enn 1 år bør pasienten kontrolleres jevnlig. Bruk av 20 mg for å forebygge gastroduodenalsår induisert av NSAIDs bør kun gis til pasienter som trenger kontinuerlig NSAID-behandling, og som har økt risiko for utvikling av gastrointestinale komplikasjoner. Den økte risikoen skal vurderes i.h.t. individuelle risikofaktorer, f.eks. høy alder (>65 år), tidligere tilfeller av gastro- eller duodenalsår og gastrointestinal blødning i øvre del. I langtidsstudier på rotte er det etter behandling med pantoprazol i doser som tilsvarer fullstendig hemning av saltsyreskresjonen, sett forekomst av ECL-celle hyperplasi og ECL-celle karsinoider. Disse forandringene er satt i sammenheng med de økte gastrinnivåer som oppstår sekundært til markant syreskresjonshemmning. Disse funn antas ikke ha klinisk betydning ved korttidsbehandling. I.v. administrering anbefales bare der peroral behandling ikke er egnet. Dosen på 40 mg/dag bør ikke overskrides hos eldre pasienter og hos pasienter med nyresvikt. Ved Zollinger-Ellisons syndrom og andre tilstander med patologisk høy syreskresjon, kan pantoprazol redusere absorpsjonen av vitamin B12 (cyanokobalamin).

**Interaksjoner:** Pantoprazol synes å ha lavt potensiale for å påvirke farmakokinetikken til andre legemidler. Dersom absorpsjonen av et legemiddel er pH-avhengig (f.eks. ketokonazol), kan absorpsjonen endres ved samtidig administrering. Muligheten for interaksjoner med legemidler som metaboliseres via cytochrom P-450-systemet kan ikke utelukkes. Noen få isolerte tilfeller av forandringer i INR er rapportert ved samtidig bruk av fenprokumon og warfarin. Pasienter som behandles med kumarin antikoagulanter skal kontrolleres med protrombin tid/INR etter start av behandling, ved avsluttet behandling eller ved uregelmessig bruk av pantoprazol.

**Graviditet/Amning:** Pantoprazol har i dyreforsøk vist en svak embryotoksisk effekt, samt en postnatal effekt ved eksponering gjennom laktasjonen. Pantoprazol bør derfor ikke benyttes under graviditet og amning.

**Bivirkninger:** Hyppige (>1/100): Abdominalsmerte, diaré, forstoppelse og gassdannelse. Hodepine. Mindre hyppige: Kvalme/brekninger. Svimmelhet, synsforstyrrelser (sløret syn). Allergiske reaksjoner som utsett og kløe. Sjeldne (<1/1000): Munnørthet. Artralgi. Leukopeni, trombocytopeni. Ødem, feber, depresjon og muskelverk. Anafylaktiske reaksjoner inkl. anafylaktisk sjokk. Alvorlig hepatocellulær skade som kan føre til gulsott eller leversvikt. Økte leverenzymene (transaminaser, -GT) og forhøyede triglyserid-er. Interstitiell nefritt. Urticaria, angioødem, alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, Lyells syndrom, fotosensitivitet.

Overdosering/Forgiftning: Opplysninger om overdose hos menneske foreligger ikke. Intravenøs enkelt-dose på 240 mg, over en periode på 2 minutter, tolereres godt. Behandling: Symptomatisk.

**Oppbevaring og holdbarhet:** Opplysningen må brukes innen 12 timer etter tilberedning. Kjemisk og fysisk stabilitet er dokumentert for 12 timer ved 25°C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet benyttes umiddelbart. Brukeren er ansvarlig for lagringstid og lagringsforhold om preparatet ikke benyttes umiddelbart etter tilberedning. Denne lagringen bør normalt ikke overstige 12 timer ved 25°C dersom tilberedningen ikke har funnet sted under kontrollerte og validerede aseptiske betingelser.

**Andre opplysninger:** Pulver til injeksjonsvæske oppløses i 10 ml natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml. Oppløsningen kan administreres direkte eller blandes med 100 ml natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml eller glukose infusjonsvæske 50 mg/ml. Somac skal ikke blandes med andre væsker enn de som er nevnt.

**Pakninger og priser:** Enterotabletter: 20 mg: Enpac: 14 stk. kr 98,40, 56 stk. kr 312,50. 40 mg: Endose: 100 stk. kr 877,30, enpac: 14 stk. kr 148,30, 28 stk. kr 269,80, 56 stk. kr 506,40. Pulver til injeksjonsvæske: Hettegl.: 5 stk. kr 404,30.

T: 41b).

**Refusjon:** Behandlingen skal være instituert av spesialist i indremedisin, kirurgi, øre-nese-hals-sykdommer eller pediatri, eller på tilsv. spesialavdeling eller spesialpoliklinikk i sykehus. Ved senere forskrivning av annen lege skal vedkommende lege fore opp på resepten hvilken institusjon/spesialist som initiert behandlingen.

Sist endret: 21.12.2006

## Referanser:

- Gillessen et al, 40 mg Pantoprazole and 40 mg Esomeprazole Are Equivalent in the Healing of Esophageal Lesions and Relief From Gastrophageal Reflux Disease related Symptoms. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 332-340.
- Blume et al, Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors, Drug Safety 2006; 29 (9): 769-784.2003: Vol. 98, No.12
- Produktomtalen



Partner for bedre helse™