



Aker universitetssykehus HF

Klinikk for Psykiatri

Avdeling for rusbehandling

MAR ØST

Nasjonalt kompetansesenter, regionsenter for Akershus, Hedmark, Oppland og Østfold

SUBUTEX ELLER SUBOXONE?

Faglige anbefalinger etter nasjonalt møte 24-25/11-05

Det vises til vedlagte notat om misbruksmulighet ved buprenorfin/nalokson (Suboxone®) som ble drøftet i møtet.

Litteraturgjennomgangen viser at kombinasjonspreparatet er fullt ut likeverdig med buprenorfin høydosepreparat (Subutex®) når de inneholder samme mengde buprenorfin. Det er ingen vesentlige kontraindikasjoner for å velge kombinasjonspreparatet frasett at det har vesentlig høyere pris.

Kombinasjonspreparatet har samme misbrukspotensiale i sublingval form som buprenorfin alene, mens det er noe mindre attraktivt i intravenøs bruk. En viss andel av brukerne vil kunne få bivirkninger og andre noe redusert effekt. Preparatet kan imidlertid brukes intravenøst og vil bli brukt på denne måte ved lav kontrollgrad. Fordelen er altså reell men moderat.

Så lenge det er betydelig prisforskjell anbefales det at Subutex® brukes til oppstart og innstilling. Det har vært anbefalt at all "ta-hjemdosering" skal skje med Suboxone. Dette er det svakt grunnlag for så lenge det medfører administrative eller andre vanskeligheter, og så lenge kostnadene er vesentlig høyere.

Skifte til Suboxone® anbefales når pasienten har en stabil tilpassing til behandlingen og det er viktig å legge vekt på lavere kontrollgrad og redusert psykososial ulempe.

Dersom Suboxone® blir et vanlig registrert legemiddel med pris på samme nivå som Subutex®, anbefales at LAR-tiltakene går over til bruk av Suboxone® som førstevalg i forhold til buprenorfin-behandling innen LAR.

Oslo 5.12. 05

Ian V Dahl
Senterleder

Helge Waal
Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer

SUBOXONE KAN MISBRUKES. PREPARATET HAR MODERATE FORDELER FREMFØR SUBUTEX

Notat til nasjonalt LAR-møte 25-26/11-05
Helge Waal

Suboxone er fremstilt for å redusere misbrukspotensialet av buprenorfin (Subutex). Preparatet består av morfinagonisten buprenorfin og antagonistene nalokson i samme sublingvaltablett. Mens begge medikamentene blir destruert ved nedsvelging og derfor gjort uvirksom, er det bare buprenorfin som suges opp gjennom munnslimhinnen. Ved riktig bruk skal derfor bare agonistvirkningen komme frem. Dersom preparatet settes intravenøst, er imidlertid antagonistene aktive. Hensikten er derfor at preparatet skal være virksomt ved riktig bruk og uvirksomt ved feilaktig/uhensiktsmessig bruk.

Det har imidlertid kommet spredte men økende kliniske meldinger om at også Suboxone brukes intravenøst som ledd i misbruk. Grunnen kan være at buprenorfin har en sterkere reseptorbinding enn nalokson. Dette betyr at dersom buprenorfin kommer først, dvs. dersom pasienten har et aktivt misbruk av buprenorfin eller er under buprenorfin behandling, vil nalokson ikke komme til ved reseptorene i de doseringene en får ved injeksjon av Suboxone.

Det er på oppdrag fra forrige nasjonale møte gjort et litteratursøk for å bedømme denne problemstillingen. Søk på Suboxone eller buprenorfin og nalokson gir mer enn 300 treff. Litteraturen dokumenterer at suboxone gir samme effekt som Subutex med samme buprenorfindosering. Gjennomgående er medikamentene likeverdige.

Om en spesifikt henter ut artikler som undersøker misbrukspotensialet av Suboxone i forhold til Subutex, synes forskjellen imidlertid som reelt lite. Jeg har her fått hjelp av Liliana Bachs ved Nasjonalt folkehelseinstitutt Divisjon SRI. Seks artikler er funnet frem:

1. Harris og medarbeider undersøkte virkningen av buprenorfin/nalokson-kombinasjoner på 11 forsøkspersoner som var stabilisert med buprenorfin i 7 dager. Som ventet ga sublingval administrasjon av kombinasjonen ingen endring i buprenorfin-effekten og påvirket ikke buprenorfinets biotilgjengelighet. Det var heller ingen tegn til abstinensreaksjoner. Preparatet kan altså brukes også til pasienter som er under behandling med Subutex. Imidlertid var effekten av intravenøs tilførsel ikke annerledes enn sublingval og førte heller ikke til abstinensreaksjoner. Buprenorfindelen av kombinasjonsmedikamentet dominerte altså også i intravenøs tilførsel (1).

2. Strain har sammen med en gruppe undersøkt om en gruppe på 7 forsøkspersoner som hadde aktivt misbruk av morfinstoffer uten å være avhengige opplevde bruk av buprenorfin og buprenorfin/nalokson ulikt i blindforsøkt hvor pasientene og vurderte effektene i forhold til hydromorfin i.m kontrollert mot saltvann. Forsøkspersonene vurderte buprenorfin likeverdig med kombinasjonspreparatet likeverdig med hydromorfineffekten i ulike parametere, deriblant "liking" bedømt med VAS-skala. Forfatterens konklusjon er at misbrukspotensialet av Subutex og Suboxone i sublingval administrasjon kan sammenliknes med intramuskulær tilførsel av hydromorfin (2).

3. Comer og Collins har undersøkt virkningene av intravenøs tilførsel av buprenorfin alene og av kombinasjonspreparatet i en studie av nylig avvendte heroinbrukere (en ukes avvenning fullført 3 dager før forsøkene). Deltakeren ble betalt pr dag og kunne velge mellom et visst antall dollar og tilførsel av

placebo, buprenorfin og kombinasjonspreparatet i ulike doseringsnivåer. Funnet var at buprenorfin ble verdsatt høyt subjektivt (skala) og høyere enn kombinasjonen i de fleste doseringer men også kombinasjonspreparatet ble verdsatt over placebo. Det var ingen signifikant forskjell i breakpoint, det antallet dollar personene syntes var likeverdig med tilførsel av buprenorfin og kombinasjonspreparat (3).

4. Strain og medarb har i en annen studie undersøkt om kombinasjonspreparatet gir sterkere blokkerings effekt i sublingval administrasjon enn buprenorfin alene. Heroinbrukere i aktiv misbruk ble satt på økende doseringer av buprenorfin eller buprenorfin/nalokson-kombinasjon. Forsøkspersonene fikk så ukentlige hydromorfone-injeksjoner (i.m) på de ulike dosenivåene. Effekten ble målt ved vaskalaer og kliniske bedømmelsesskalaer sammen med måling av fysiologiske parametere som pupillediameter. Funnet var at buprenorfin blokkerer for hydromorfin like mye etter en som etter 25 timer, at det ikke er forskjell mellom preparatet og kombinasjonspreparatet. Blokaden er doseavhengig og øker opp til 32mg buprenorfin men er også på de høyest nivåene relativ. Med økende doser hydromorfon oppnås økende morfinagonisteffekt. Suboxone har ingen økt terapeutisk verdi i forhold til Subutex slik at nytteverdien utelukkende er knyttet til eventuell reduksjon av misbrukspotensialet (4).

5. Miriam Z Mintzer arbeider i en gruppe som har vært opptatt av doseavhengig kognitiv funksjonsreduksjon under metadon-behandling. I en studie har forskergruppen sett på ulike parametre på kognitiv funksjon ved ulike doseringer av buprenorfin og buprenorfin/nalokson. 6 forsøkspersoner fikk økende doseringer i en forskningsenhet og gjennomgikk på hvert dosenivå et omfattende nevropsykologisk testbatteri. På nivå 32 mg kom det frem kognitiv reduksjon men ikke på lavere nivåer. Det var ingen forskjell mellom preparatet og kombinasjonen (5).

6. Robinson og Cooke har gjort to spørreundersøkelser blant opioidbrukere som var i behandling ved et behandlingssenter i Wellington, New Zealand, en i 1990 da bare buprenorphine (0.2mg resoribletter) var tilgjengelig og en i 1991 etter at buprenorphine/naloxone var registrert og tatt i bruk for å redusere misbrukstendens. I den første undersøkelsen oppgav 81 % at de hadde misbrukt buprenorphine de siste 4 ukene før undersøkelsen, gjennomgående ved i.v bruk. I undersøkelse etter overgangen til kombinasjonspreparatet var det 57 % som oppga misbruk og igjen med betydelig i.v bruk. En tredel av de som hadde brukt kombinasjonen i.v oppga abstinensreaksjoner etter injeksjonen og preparatet var mindre attraktivt og hadde lavere gatepris. Det var imidlertid fortsatt attraktivt og ble omsatt til misbruk og bruk også intravenøst (6)

Litteratursøket har neppe besvart spørsmålet fullstendig. Jeg har ikke funnet flere studier som undersøker om Suboxone i praksis blir brukt intravenøst som misbruk. Studie 1 viser at effekten av nalokson tillegget i intravenøs bruk er liten når pasientene er stabilisert på buprenorfin. Studie 3 viser at kombinasjonspreparatet har redusert ruseffekt i forhold til buprenorfin alene ved iv misbruk men at nylig avvendte heroinavhengige likevel verdsettes tilførslen og ettertrakter virkningen nesten like mye som den av buprenorfin alene. De andre studiene viser at de kombinasjonspreparatene ikke har noen mer eller sterkere klinisk effekt i forhold til buprenorfin alene – hvilket i og for seg er ventet i og med at nalokson i liten grad kommer over i blodbanene. Studie 2 viser at både Subutex og Suboxone gir en sterkt verdsatt effekt hos opiatbrukere i en grad som gir misbrukstendens. Studie 6 viser at selv om preparatet er mindre attraktivt og har lavere pris, er det likevel et preparat som blir brukt intravenøst.

Konklusjonen er vel nærmest at funnene bekrefter at Suboxone i sublingval form har samme misbrukstendens som Subutex in sublingval form. Suboxone kan bli og blir brukt i intravenøst misbruk men attraksjonen er noe mindre og prisen i illegal omsetning lavere. Buprenorfin gir ingen fullstendig blokade av opiat er men har doserelatert økning til og med 24 mg. Kognitiv svekkelse ser ut til å komme ved doseringer fra og med 32 mg.

Studiene er på utvalgte materialer og med lavt antall forsøkspersoner. Jeg bare funnet denne ene epidemiologiske meldingen fra New Zealand om misbruk av Suboxone, men har også fått referert dette (direkte eller via kontakter) fra Australia og Finland. Etter min vurdering er grunnlaget for at all ta-hjem-medisinerings skal skje med det langt kostbarere Suboxone svakt. Det kan imidlertid være rasjonelt å velge Suboxone der hvor behandlingen skal fortsette hos en stabilisert pasient når det bedømmes riktig å velge lav kontrollgrad.

Reference List

- (1) Harris DS, Jones RT, Welm S, Upton RA, Lin E, Mendelson J. Buprenorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 2000 Dec 22;61(1):85-94.
- (2) Strain EC, Stoller K, Walsh SL, Bigelow GE. Effects of buprenorphine versus buprenorphine/naloxone tablets in non-dependent opioid abusers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Mar;148(4):374-83.
- (3) Comer SD, Collins ED. Self-administration of intravenous buprenorphine and the buprenorphine/naloxone combination by recently detoxified heroin abusers. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 Nov;303(2):695-703.
- (4) Strain EC, Walsh SL, Bigelow GE. Blockade of hydromorphone effects by buprenorphine/naloxone and buprenorphine. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Jan;159(2):161-6.
- (5) Mintzer MZ, Correia CJ, Strain EC. A dose-effect study of repeated administration of buprenorphine/naloxone on performance in opioid-dependent volunteers. *Drug Alcohol Depend* 2004 May 10;74(2):205-9.
- (6) Robinson GM, Dukes PD, Robinson BJ, Cooke RR, Mahoney GN. The misuse of buprenorphine and a buprenorphine-naloxone combination in Wellington, New Zealand. *Drug Alcohol Depend* 1993 Jun;33(1):81-6.