

Implantasjon av naltreksonkapsler

Sammendrag

Bakgrunn. Norske heroinavhengige pasienter har i økende grad reist til England og Spania for å få satt inn implantater med naltrekson. Disse implantatene er utilstrekkelig dokumentert.

Material og metode. Det ble utviklet en metode for måling av naltrekson i plasma. Ti pasienter fikk innsatt til sammen 21 implantater. Det ble tatt blodprøver før, én og tre timer etter implanteringen, så daglig i en uke og deretter ukentlig for måling av naltreksonnivå. Pasienttilfredshet, bivirkninger og uønskede medisinske hendelser ble registrert.

Resultater og fortolkning. Plasma-målinger viste at pasienten hadde høy frigjøring av naltrekson de første tre dagene, etterfulgt av et langsomt fall. Beskyttende nivå av naltrekson varte fra 35 til ca. 80 dager. Bivirkningene var små, men det var flere uønskede hendelser, deriblant alvorlige abstinensreaksjoner på grunn av skjult misbruk før implantering og utvikling av alvorlig hepatitt C. To personer utviklet lokal vevsreaksjon etter gjentatte implanteringer. Analyse av prøvene viste fravær av heroinbruk, men enkelte hadde brukt andre rusmidler. Alle var positive til implantatene.

Bruk av naltreksonimplantater er en lovende metode selv om implantatene bør forbedres. Det er viktig at implantering skjer etter forsvarlig vurdering og i samarbeid med rusfaglig kompetanse.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

> Se også side 1652

Helge Waal

helge.waal@psykiatri.uio.no
Instituttgruppe for psykiatri, Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer
Universitetet i Oslo
MARIO
Kirkeveien 166
0407 Oslo

Asbjørg S. Christophersen

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Grethe Frogopsahl

Senter for medikamentassistert rehabilitering i Oslo

Linda Helen Olsen

Jørg Mørland

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Den kliniske nytteverdien av opioidantagonisten naltrekson begrenses av at pasientene ofte avslutter behandlingen for tidlig (1, 2). Det er derfor gjort forsøk med depotpreparat (3) og med implantater (4, 5). Enkelte alvorlige komplikasjoner knyttet til bruk etter avrusning i narkose er beskrevet (6). Et økende antall norske pasienter har fått implantater innsatt i utlandet. Dokumentasjonen av sikkerhet er sparsom. Vi utviklet derfor et behandlingstilbud med bedret kontroll. Implantatene ble importert på særskilt tillatelse. Statens rettsstoksikologiske institutt utviklet en metode for måling av naltrekson og metabolliten betanaltreksol i plasma. Klinisk farmakologisk avdeling ved Ullevål universitetssykehus påtok seg blodprøvetaking og anestesivdelingen la inn venekatter for gjentatte prøver på samme dag. Opplegget ble oppfattet som behandling mer enn forskning. Denne vurderingen er bekreftet som forsvarlig av regional komité for medisinsk forskningsetikk.

Materiale og metode

Pasientene ble rekruttert gjennom kontakter i behandlingsapparatet og fikk tilbud om implantat kostnadsfritt. Alle underskrev kontrakt som dokumenterte informasjon, eget ønske om behandling og villighet til å møte til avtalt serie med prøver og samtaler. Ti personer deltok, fem kvinner og fem menn i alderen 23–39 år. Alle hadde vært avhengig av heroin i flere år. Alle uten én var smittet med hepatitt C. En var HIV-positiv. Fem hadde tidligere gjennomgått avrusning i narkose. To hadde tidligere fått implantat.

Implantasjonen ble gjort i lokalanestesi. Det ble tatt blodprøver før implantasjonen,

etter én og tre timer, så daglig i én uke og deretter ukentlig. Ved nedre grense for naltreksonnivå med antagonistisk effekt fikk pasienten tilbud om nytt implantat. Prøvene ble analysert for naltrekson, levertransaminaser og rusmidler. Det ble eksaminert på bivirkninger og psykiske reaksjoner. Alle ble intervjuet igjen i august 2002.

Resultater

Det ble i alt lagt inn 21 implantater, derav fire hos privat lege. Fem personer fikk ett implantat, en fikk to, to fikk tre og to fikk fire implantater. Innleggingene medførte lite komplikasjoner utover forventet sårsmerte. Tre implantater ble fjernet, ett på pasientens forlangende og to på grunn av vevsreaksjoner.

Erfaringer fra første implantering

Sju beskrev forløpet som ukomplisert, selv om seks beskrev irritabilitet og noe dysfori første uke. To forsøkte heroininjeksjoner, uten å oppnå effekt. Seks tilpasset seg det polikliniske opplegget uten kliniske opplysninger om rusbruk. Tre ønsket imidlertid ikke flere implantater, en fordi han ville klare seg uten og to fordi de bestemte seg for å søke legemiddelassistert rehabilitering.

Det var tre uønskede medisinske hendelser:

- En 39 år gammel mann utviklet en delirpreget tilstand og ble innlagt i akuttmedisinsk avdeling. Han hadde brukt heroin og flunitrazepam helt frem til behandlingsstart.
- En 25 år gammel kvinne som hadde hatt fire dagers avvenning, ble i økende grad fortvilet og begynte et destruktivt blan-

Fakta

- Naltrekson administrert som implantat kan gi beskyttelse mot heroinbruk i 30–80 dager
- Bruken bør monitoreres med måling av nivå av naltrekson i plasma
- Kortsiktig nytteverdi er sikker, langsiktig uavklart
- Medikamenttypen bør integreres i behandlingstilbudet i Norge, men muligheten for komplikasjoner gjør at medisinsk vurdering og rusfaglig oppfølging er viktig

dingsmisbruk. Hun krevde så fjerning av implantatet. På grunn av ventetid hos oss gikk hun til et privat legesenter. Etter dette injiserte hun heroin til hun ble innlagt med dyp venetrombose og nyrebekkenbetennelse. Hun er nå under legemiddelassistert rehabilitering og beskriver god trivsel.

- En 22 år gammel kvinne fikk økende tegn på leveraffeksjon. Transaminaseverdiene steg til ASAT 330 U/l og ALAT 859 U/l dag 11 og γ GT 332 U/l dag 16. Serologien var lenge uklar, men viste så infeksjon med hepatitt C, antigen type Ib. Før implanteringen var hun uten kliniske tegn på hepatitt og opplyste at hun var funnet antistoffnegativ. Kontroll av blodprøve fra oppstartdagen viste forhøyede transaminaser. En subklinisk infeksjon var åpenbart oversett. Pasienten beholdt implantatet i forståelse med infeksjonsmedisinsk avdeling og behandles i dag med interferon. Dette har normalisert transaminaseverdiene.

Den første av disse pasientene ønsket og fikk nye implantater. De to andre var ikke aktuelle. Til sammen fem avsluttet derfor etter første implantat.

Erfaringer ved gjentatte implanteringer

De fem som fortsatte i behandlingen, ønsket alle nye implantater. Det var to uønskede hendelser:

- En 29 år gammel kvinne fikk kløe og hevelse over implantatstedet etter innsetting av implantat nr. 2. Hun hadde fått tre implantater før hun begynte i prosjektet. Symptomene ble behandlet med antihistaminer, men etter utvikling av lokal nekrose ble implantatet fjernet dag 13.
- En 38 år gammel mann fikk lokalisert kløe og rubor etter sitt tredje implantat. Implantatrestene ble fjernet 81 dager etter innsetting.

Levertoksitet

Utviklingen ble bedømt med transaminaseverdier. Pasienten med hepatittutvikling og pasienten som begynte med et voldsomt misbruk, fikk økning av levertransaminaseverdiene. Hos de andre var det små endringer, og hovedfunnet var snarere en normalisering.

Plasmakonsentrasjon av naltrekson etter implantering

Beskyttelse mot effekt av heroin krever minimum 1–2 ng/ml (7). Pasientene hadde dette nivået i gjennomsnitt 55 dager, variasjon 30–80 dager. Systematisk registrering viste at de fleste hadde en typisk kurve som er eksemplifisert i figur 1 (fra implantat nr. 2 hos pasient 1). Vi ser en markert stigning til vel 15 ng/ml naltrekson og nesten 25 ng/ml av 6-betanaltreksol implanteringsdagen. Nivået er høyt første uke, for deretter å synke langsomt over to måneder. De fleste pasientene

hadde denne markerte økningen og høye verdier første uke, men variasjonen var betydelig, både mellom pasientene og ved gjentatte implanteringer.

Bruk av rusmidler

Blodprøvene viste at ingen hadde funn av opioider. De som kom fra en behandlingstilstand, var også praktisk talt uten funn av andre rusmidler. Hos fire personer som fikk lite aktiv oppfølging, var det imidlertid flere funn: amfetamin (to), cannabis (tre), diazepam (fire), flunitrazepam (fire) og kokain (to).

Etterundersøkelse

Alle pasientene ble kontaktet i august 2002. Dette var fra ni til 11 måneder etter første implantering. To hadde da begynt med metadon og ytterligere en hadde søkt. Fire hadde stabilisert sin livsform utenfor institusjon uten implantat. To var i behandlingstilstand og arbeidet med sine videre planer. En pasient hadde gjennomgått en personlig krise og var i aktivt misbruk. Alle var sterkt positive til bruk av implantater, også den ene som raskt fikk implantatet fjernet. Tre beskrev implantatet som et varig vendepunkt, fire hevdet at de hadde oppnådd viktige stabile perioder.

Diskusjon

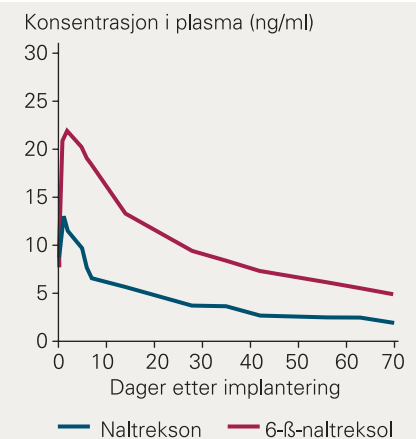
Naltreksonimplantat fremstår som et nyttig, men ikke ukomplisert virkemiddel. Implanteringen gjøres enkelt i lokalanestesi i poliklinisk sammenheng, men pasienten må ha en stabil livssituasjon og daglig støtte. Testdoser med nalokson eller peroral naltrekson bør brukes ved mulig opioidavhengighet. Gjentatte implanteringer kan være belastende. Vevsreaksjoner kan forekomme i alle fall etter tredje implantat.

Undersøkelsen viser relativt lang virkningstid. De som tålte behandlingen, fikk opptil fire perioder på 50–70 dager, altså inntil sju måneder. Denne tiden kan benyttes til behandling av ulike vansker samtidig som pasienten er beskyttet mot overdoser med opioider. Dette er viktig for eksempel etter utskrivning fra institusjon og løslatelse fra fengsel. De undersøkte implantatene har stor variasjon i virkningstid, slik at måling av plasmanivå er viktig.

Kronisk hepatitt med normal leverfunksjon er ingen kontraindikasjon. Den typiske pasient i prosjektet fikk bedring i sine leverenzymverdier. Ved akutt hepatitt eller redusert leverfunksjon er imidlertid naltrekson kontraindisert. Pasienten som fikk hepatitt C, burde ikke fått implantat.

Den langsiktige nytten av implanteringen er usikker. I den foreliggende pasientgruppen valgte tre av ti å gå over til agonistvedlikeholdsbehandling innen et halvt år. Antagonister og agonister bør ikke sees som alternative, men som supplerende medikamentelle virkemidler. Bruken av implantat vil imidlertid kunne være avgjørende for gjennomføring av abstinensorientert behandling i kritiske perioder.

Figur 1



Plasmanivå av naltrekson og 6-betanaltreksol etter implantat, målt ved daglige til ukentlige blodprøver (eksempel fra pasient 1, implantat nr. 2)

Konklusjon

Naltreksonimplantater er et virkemiddel som bør være tilgjengelig innen behandlingsapparatet i Norge. Det bør velges ut noen institusjoner som kan gi et faglig forsvarlig tilbud.

På grunn av store individuelle variasjoner må konsentrasjonsmålinger ansees som et viktig og nødvendig ledd i oppfølgingen.

Litteratur

1. Gonzales JP, Brogden RN. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 1988; 35: 192–213.
2. Bachs L, Waal H. Behandling av opioidavhengige med naltrekson. *Tidsskr Nor Lægeforen*; 2003; 123: 1665–7.
3. Comer SD, Collins ED, Kleber HD, Nuwayser ES, Kerrigan JH, Fischman MW. Depot naltrexone: long-lasting antagonism of the effects of heroin in humans. *Psychopharmacology* 2002; 159: 351–60.
4. Brewer C. Plasmanaltrexone and 6-beta-naltrexol levels from naltrexone implants can block very large amounts of heroin: a report of two cases. *Addict Biol* 2002; 7: 321–3.
5. Gözl J, Partecke G. Katamnestiche Entwicklung Opiatabhängige nach naltrexoninduziertem Entzug unter Narkose, naltrexongestützter Rückfallprophylaxe und ambulanter psychosozialer Nachsorge. *Suchttherapie* 2000; 1: 166–72.
6. Hamilton RJ, Olmedo RE, Shah S, Hung OL, Howland MA, Perrone J et al. Complications of ultrarapid opioid detoxification with subcutaneous naltrexone pellets. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 63–8.
7. Dollery C. *Therapeutic drugs*. Toronto: Churchill Livingstone, 1999.