

# Metadonbrukere og mulige interaksjoner med andre legemidler gjennom CYP2B6.

*En legemiddelepidemiologisk registerstudie med data fra Reseptregisteret*

Ann-Kristin Stenersen



Masteroppgave i psykososialt arbeid – selvmord, rus, vold og traumer. Institutt for klinisk medisin. Det medisinske fakultet.

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2012



# **Metadonbrukere og mulige interaksjoner med andre legemidler gjennom CYP2B6.**

© Forfatter Ann-Kristin Stenersen

År 2012

Tittel Metadonbrukere og mulige interaksjoner med andre legemidler gjennom CYP2B6

Forfatter Ann-Kristin Stenersen

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

IV

# Sammendrag

## Bakgrunn

Nyere forskning har innsett betydningen av CYP2B6 – enzymet sin fremtredende rolle i metabolismen av metadon *in vivo*. På bakgrunn av dette vil metadonbrukeres bruk av legemidler som er CYP2B6 – inhibitorer, induktorer og substrater være viktig å identifisere. Grunnen er at dette enzymet vil være en viktig mekanisme i forhold til legemiddelinteraksjoner med metadon.

Hovedhensikten med denne studien var å undersøke i hvilken grad metadonbrukere brukte legemidler som kan interagere med metadon. Det er forsket lite på den generelle legemiddelbruken i denne pasientgruppen, og ingen studier på bruken av legemidler som kan interagere gjennom CYP2B6 er funnet.

## Materiale og metode

Data på metadonbrukere (n=2489) som fikk utlevert minimum 2 resepter på metadon, i løpet av minimum en 6 måneders periode i løpet av 2009, ble utlevert fra Reseptregisteret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt. Dataene ble hentet fra en anonym forskningsfil med informasjon om utleverte legemidler til enkeltindivider. Dataene ble brukt til å karakterisere metadonbrukere i de ulike metadongruppene, samt undersøke legemiddelbruk med potensiale for å interagere med metadon gjennom CYP2B6. Beskrivelsene ble gjort relatert til ulike metadongrupper, kjønn, alder, helseregioner og dosering av legemidler.

Videre ble andel med flere forskrivere av metadon, og andel med flere forskrivere av et av legemidlene med interaksjonspotensiale estimert.

Det ble også undersøkt om metadonbrukerne fikk forskrevet legemidlene av samme forskriver.

Litteratursøk dannet grunnlag for å kunne identifisere legemidler med potensiale for interaksjoner med metadon.

Analysene og beregninger av resultater ble utført ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS.

## Resultater

Totalt 2489 personer fikk utlevert minimum 2 resepter på metadon i Norge i perioden 1.1.2009-31.12.2009. Av disse fikk 2259 personer kun metadon av substitusjonslegemidlene, og 230 personer fikk metadon og buprenorfin og/eller buprenorfin – nalokson.

Kjønnsesifikke forskjeller viste at ca. 2/3 av metadonbrukerne var menn, og at de fleste metadonbrukerne befant seg i aldersgruppen 40 – 49 år.

Den største andelen av brukerne ble funnet i Helse sør – øst og den laveste i Helse nord.

En andel på 8,3 % av studiepopulasjonen fikk utlevert minimum ett legemiddel som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 – enzymet. 7,7 % av mennene og 9,6 % av kvinnene fikk utlevert disse legemidlene.

Til sammenligning fikk 11,3 % av metadonbrukerne i gruppen som fikk metadon og buprenorfin – legemidler utlevert tilsvarende legemidler. 9,5 % av mennene og 14,5 % av kvinnene.

## Konklusjon

Komedikasjon av legemidler som er CYP2B6 – inhibitorer, induktorer og substrater viser seg å forekomme relativt hyppig i gruppen av metadonbrukere.

For å optimalisere den legemiddelassisterte behandlingen kreves økt oppmerksomhet rettet mot interaksjonsproblematikk hos leger, farmasøyter og klinikere for øvrig. Dette krever at behandlingsapparatet holder seg oppdatert med hensyn til legemiddelinteraksjoner i et kunnskapsfelt som er i stadig utvikling.

## **Forord**

Masteroppgaven er gjennomført ved Universitetet i Oslo, Institutt for klinisk medisin. Det medisinske fakultetet i perioden mai 2011 til mai 2012. Veileder for oppgaven har vært Svetlana Skurtveit (professor – senter for rus- og avhengighetsforskning).

Det å ha sin bakgrunn i klinisk arbeid har medført at studiet innen et legemiddel-epidemiologisk fagområde har vært en krevende, spennende og faglig stimulerende reise. Ny innsikt er skapt, som igjen har vekket interessen for fagfeltet. Et fagfelt som er preget av betydelig kompleksitet og forskningsdynamikk.

Det er på sin plass å takke professor Svetlana Skurtveit for råd, veiledning og evne til å stimulere til refleksjon. Det har vært en betydelig og relativt langvarig modningsprosess som professor Skurtveit har vært med på å forme og gi retning.

Jeg takker også Folkehelseinstituttet for velvillighet med å stille lokalteter i deler av arbeidet, og for en sosial profil som har vært med på å løfte pausene til små, positive, humørfylte og hyggelige pustehull.

En spesiell takk til min kjære Rune for utvist tålmodighet, mental støtte og praktisk assistanse med gjennomlesing og konstruktiv kritikk av skriftspråk og ordvalg.

Takk, Rune for at du trodde på meg !





# Innholdsfortegnelse

Forkortelser .....	XIV
1 Innledning.....	1
1.1 Bakgrunn for studien .....	1
1.2 Målet med studien .....	2
1.3 Reseptregisteret .....	2
1.3.1 Bruk av Reseptregisteret i farmakoepidemiologiske studier.....	3
1.4 Klassifisering av legemidler og måleenheter.....	4
1.5 Samtidig bruk av legemidler.....	6
1.6 LAR .....	7
1.6.1 LAR 2009.....	8
1.7 Metadon.....	9
1.7.1 Historikk.....	9
1.7.2 Klinisk effekt.....	10
1.7.3 Bivirkninger .....	11
1.7.4 Farmakodynamikk.....	11
1.7.5 Farmakokinetikk.....	12
1.7.6 Cytokrom P – 450 systemet (CYP – systemet) .....	13
1.7.7 Metadon - metabolisme.....	14
1.7.8 Ulike kilders betraktninger om CYP – enzymenes rolle i metabolismen av metadon <sup>15</sup>	
1.8 CYP2B6.....	20
1.8.1 CYP2B6 - interaksjoner .....	20
2 Formål .....	23
2.1 Hovedmål.....	23
2.2 Delmål .....	23
3 Materiale og metode .....	25
3.1 Datakilder .....	25
3.2 Variabler utlevert fra Reseptregisteret.....	25
3.3 Utvalg .....	25
3.3.1 Studerte legemidler .....	27
3.4 Undersøkte epidemiologiske mål og ulike definisjoner .....	30

3.5	Analyser og datapresentasjon .....	31
3.6	Analyseverktøy .....	32
3.7	Etikk.....	32
4	Resultater.....	35
4.1	Metadonbrukere.....	35
4.1.1	Karakteristika av studiepopulasjonen – alder, kjønn og helseregioner.....	37
4.1.2	Karakteristika av de som har fått kun metadon - alder, kjønn og helseregioner	40
4.1.3	Karakteristika av de som har fått metadon og buprenorfin - legemidler – alder, kjønn og helseregioner .....	42
4.2	Mengde .....	45
4.2.1	Mengde metadon i studiepopulasjonen .....	45
4.2.2	Mengde metadon hos de som har fått kun metadon.....	46
4.2.3	Mengde metadon hos de som har fått metadon og buprenorfin - legemidler.....	47
4.3	Utlevering av legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 .....	50
4.3.1	Utlevering av legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 i studiepopulasjonen .....	50
4.3.2	Utlevering av legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 hos de som har fått kun metadon .....	56
4.3.3	Utlevering av legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 hos de som har fått metadon og buprenorfin - legemidler .....	62
4.4	Forskrivere .....	68
4.4.1	Forskrivere til metadonbrukere i studiepopulasjonen .....	68
4.4.2	Forskrivere til metadonbrukere som har fått kun metadon .....	69
4.4.3	Forskrivere til metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin - legemidler.....	70
5	Diskusjon.....	72
5.1	Oppsummering av hovedfunn .....	72
5.2	Metodologiske forhold .....	73
5.3	Metadonbrukere.....	75
5.4	Metadonbrukeres mulige interaksjoner med andre legemidler gjennom CYP2B6, og forskrivere .....	76
5.4.1	Potensielle interaksjoner med SSRI .....	78
5.4.2	Potensielle interaksjoner med valproat syre.....	81
5.5	Fremtidig forskning .....	85

6	Konklusjon .....	87
	Litteraturliste .....	88
	Vedlegg .....	93





# Forkortelser

ATC	Anatomisk Terapeutisk Kjemisk
CYP	Cytochrome P - 450
DDD	Definert Døgdose
EDDP	2 – ethyl – 1,5 – dimethyl – 3,3 – diphenyl - pyrrolidine
EKG	Elektrokardiogram
EMDP	2 – ethyl – 5 – methyl – 1,5 – dimethyl – 3,3 – diphenyl – 1 – p - pyrroline
FHI	Folkehelseinstituttet
LAR	Legemiddelassistert Rehabilitering
SSB	Statistisk sentralbyrå
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
TSB	Tverrfaglig spesialisert behandling
VT	Ventrikulær takykardi
QT – tid	Avstanden mellom Q – bølge og T – bølge i hjertets elektriske system

# 1 Innledning

## 1.1 Bakgrunn for studien

Legemiddelassistert Rehabilitering (LAR) er tverrfaglig spesialisert behandling for opioidavhengige. Ett av tiltakene er å tilby pasientene en best mulig tilpasset farmakologisk behandling med substitusjonslegemidler. Dette innebærer å finne frem til riktig legemiddel og tilpasse doseringen på individuell basis. De legemidlene som benyttes er metadon, buprenorfin og buprenorfin – nalokson (subuxone®). Substitusjonsbehandling, spesielt metadon, har blitt den dominerende behandlingsformen for opioidavhengighet på verdensbasis (Helsedirektoratet, 2010).

En forutsetning for arbeidet med å optimalisere legemiddelbruken i befolkningen er kunnskap om hvilke legemidler som brukes, hvem som bruker legemidlene og hvordan de brukes (Rønning et al., 2010). Flere forhold vil ha betydning for optimalisering av den legemiddelassisterte behandlingen. Genetisk variasjon hos LAR – pasienter, og interaksjoner med andre legemidler, er faktorer som kan ha betydning for terapeutisk effekt og bivirkninger.

Legemidler er gjenstand for interaksjoner både farmakodynamiske og farmakokinetiske. De farmakokinetiske skjer i hovedsak gjennom hemming og induksjon av CYP – enzymer. Disse to mekanismene utgjør til sammen de vanligste årsakene til interaksjoner (Bakke & Bachs, 2009; [www.cyp450.no](http://www.cyp450.no)).

Kunnskap om hvilke legemidler som er inhibitorer og induktorer, men også substrater av viktige CYP – enzymer som inngår i metabolismen av substitusjonslegemidlene, vil av den grunn være viktig for optimalisering av legemiddelbehandling av LAR – pasienter.

Metadon og buprenofin har dempende effekt på sentralnervesystemet. Ved å kombinere disse legemidlene med andre legemidler kan interaksjoner oppstå, og resultere i en høyere eller lavere serumkonsentrasjon i blodet. Som et eksempel kan en legemiddelinteraksjon med en inhibitor av et CYP – enzym som inngår i metabolismen av metadon i ytterste konsekvens føre til respirasjonsstans og død. I motsatt fall kan komedikasjon med et legemiddel som er en induktor av tilsvarende enzym føre til terapeutisk svikt og gi pasienter abstinens. Manglende effekt av substitusjonslegemidlet kan føre til at LAR – pasienten får liten tro på behandlingsformen, dropper ut av LAR og/eller inntar illegale rusmidler for å oppnå ønsket ruseffekt.

Avbrutt substitusjonsbehandling utgjør en stor risiko for tilbakefall, overdose og død (Helsedirektoratet, 2010).

## 1.2 Målet med studien

Hovedhensikten med studien var å undersøke metadonbrukeres bruk av legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 – enzymet.

## 1.3 Reseptregisteret

Flere offentlige rapporter pekte på slutten av 1900-tallet på manglende data vedrørende bruken av legemidler i Norge. Av den grunn ble det fremmet forslag om å bygge opp en befolkningsbasert farmakoepidemiologisk database. I oktober 2002 bestemte Helsedepartementet at det skulle etableres et slikt reseptbasert legemiddelregister i Norge. Bakgrunnen og formålet med registeret var å fremme en rasjonell legemiddelbruk i tråd med norsk legemiddelpolitikk. Legemiddelregisteret vil kunne bidra med kunnskap om legemiddelbruk, hvem som bruker og hvordan de brukes på befolkningsnivå (Berg et al., 2011).

Stortinget ga ved utgangen av samme år Folkehelseinstituttet (FHI) oppgaven med å bygge opp et landsdekkende pseudonymt register basert på resepter fra alle landets apoteker. Navnet på dette registeret ble Norwegian Prescription Database (NorPD). Fra 1. januar 2004 har FHI mottatt månedlige opplysninger om legemidler til pasienter, institusjoner og leger. Registeret dekker alle landets innbyggere og gir dermed grunnlag for å studere bruken av reseptbelagte legemidler på landsbasis (Furu, 2008).

Viktige data knyttet til legemiddelbruken i Norge samles inn og behandles for å:

- Kartlegge forbruket i landet og belyse endringer over tid
- Fremme og gi grunnlag for forskning og utredning i den hensikt å kunne belyse positive og negative effekter av legemiddelbruk
- Gi myndighetene et statistisk grunnlag for kvalitetssikring av legemiddelbruk og overordnet tilsyn, styring og planlegging
- Gi legemiddelrevirenter et grunnlag for intern kontroll og kvalitetsforbedring (Helse & omsorgsdepartementet, 2003)



Apotekene sender hver måned inn data om medisiner gitt ut på blå og hvit resept elektronisk til NAF - Data AS. Deretter sendes reseptene til en tiltrodd pseudonymforvalter som er Statistisk Sentralbyrå (SSB) for Reseptregisteret. Pasientens fødselsnummer og rekvirentens helsepersonellnummer pseudonymiseres, og gjøres om til løpenumre. Disse løpenumrene er unike, og man kan dermed følge personer registrert i reseptregisteret over tid. Pseudonymforvalteren sender reseptinformasjon til reseptregisteret for kvalitetskontroll og registrering (Strøm, 2004).

I tråd med norsk lov plikter alle landets apotek å sende Reseptregisteret opplysninger om ekspederte resepter. Opplysningene inneholder blant annet:

- Tildelt pseudonym for pasient og rekvirent
  - Pasientens kjønn, fødselsår og -måned, dødsår og -måned samt bostedskommune
  - Rekvirentens kjønn, fødselsår, profesjon og spesialitet
  - Preparat, pakningsstørrelse, antall pakninger, ATC - kode og definert døgndose (DDD)
  - Apotekets konsesjonsnummer og kode
  - Utleveringsdato
- (Helse & omsorgsdepartementet, 2003)

Reseptregisteret er offentlig tilgjengelig gjennom nettsiden [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no)

### **1.3.1 Bruk av Reseptregisteret i farmakoepidemiologiske studier**

Farmakoepidemiologisk forskning baseres på studier av legemidlers bruk og effekter i befolkningen. Denne typen forskning har til hensikt å analysere mønstre og variasjoner i legemiddelbruk, samt forskrivningspraksis. Legemiddelbruk er en viktig indikator for helsetilstanden i befolkningen. I tillegg kan bruk påvise skadelige eksponeringer som kan medføre negative helseeffekter (Strand, 2005). Tidligere har kunnskap om legemiddelbruk i Norge vært basert på salgsstatistikk fra grossister til apotek.

En svakhet ved denne formen for informasjon er at legemiddelbruk på individnivå mangler. Fordelen med Reseptregisteret er at opplysninger som kommer frem kan kobles til helse-

undersøkelser og andre helseregistre for en mer detaljert informasjon (Skurtveit, Furu, Rosvold, & Strand, 2003).

Eksempler på farmakoepidemiologiske studier i Norge som omhandler LAR – pasienters bruk av legemidler:

- Prescription of analgesics to patients in opioid maintenance therapy: A pharmacoepidemiological study (Fredheim, Borchgrevink, Nordstrand, Clausen, & Skurtveit, 2011)
- Prescription of antidepressants to patients on opioid maintenance therapy – a pharmacoepidemiological study (Hartz, Bramness, & Skurtveit, 2011).

## 1.4 Klassifisering av legemidler og måleenheter

### ATC - koder

Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (ATC) er et internasjonalt klassifiseringssystem av legemidler, og alle registrerte legemidler i Norge er gruppert etter dette systemet (WHO, 2011).

Klassifiseringssystemet kan brukes til å lage statistikker over legemiddelbruk på nasjonalt, og internasjonalt nivå. Hvert år publiseres data over totalsalget av reseptfrie, og reseptbelagte legemidler i Norge (Sakshaug et al., 2012). ATC - systemet er et viktig verktøy i farmakoepidemiologiske studier og brukes blant annet i Reseptregisteret. ATC - systemet deler legemidlene inn i grupper på 5 ulike nivåer. Et eksempel er metadon med ATC - kode N07BC02.

På nivå 1, i dette tilfellet markert med bokstaven N, angir at legemidlet befinner seg i den anatomiske hovedgruppen for *nervesystemet*.

Nivå 2, 07, angir farmakologisk/terapeutisk undergruppe som er *andre midler med virkning på nervesystemet*.

Nivå 3 og 4, BC, er kjemisk/farmakologisk/terapeutisk undergruppe *midler ved opioid avhengighet*. På dette nivået befinner også substitusjonslegemidlene buprenorfin og kombinasjonslegemidlet buprenorfin - nalokson seg, med ATC - koder henholdsvis som N07BC01 og N07BC51.

Nivå 5 som er det siste nivået, 02, angir den kjemiske substansen som i dette tilfellet er metadon - N07BC02.

N-nervesystemet (anatomisk hovedgruppe)

N07- andre midler med virkning på nervesystemet (terapeutisk undergruppe)

N07BC-midler ved opioidavhengighet (farmakologisk undergruppe)

N07BC02- metadon (kjemisk substans)

(Sakshaug et al., 2012; WHO, 2011; [www.Felleskatalogen.no](http://www.Felleskatalogen.no))

### **Definert døgndose (DDD)**

Definert døgndose (DDD) er en måleenhet definert som den antatte gjennomsnittlige døgndosen brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne (Berg et al., 2011; WHO, 2011). Det henstilles til at DDD bør betraktes som en teknisk måleenhet da døgndosene fastsettes på bakgrunn av internasjonalt bruk. I denne sammenheng er det viktig å være oppmerksom på individuelle nasjonale forskjeller. Formålet med DDD er å beregne legemiddelbruk over tid, nasjonalt og internasjonalt. I tillegg gir DDD en bedre mulighet for sammenligninger mellom alternative legemidler uavhengig av prisdifferenser (Sakshaug et al., 2012).

Den definerte døgndosen (DDD) for metadon er 25 mg, og administrasjonsruten er oral og parenteral. Ved (per) oral administrasjonsform tas legemidlet gjennom munnen, mens ved parenteral administrasjonsform injiseres legemidlet ved hjelp av en kanyle. Buprenorfin og buprenorfin – nalokson har 8 mg som den definerte døgndosen, og legemidlene administreres sublingualt. Tablettene legges under tungen (sublingualt) slik at virkestoffene avgis i munnen, og tas opp i blodet gjennom munnslimhinnen. Resultatet er en hurtigere effekt, da virkestoffet unngår første passasje effekten, fordi det går direkte til virkestedet (Bramness, Bachs, & Waal, 2002; Legemiddelverket, 2012).

## 1.5 Samtidig bruk av legemidler

Substitusjonslegemidler brukes ofte over år og kan være en livslang behandling. Det vil under behandlingen være en stor sannsynlighet for komedikasjon på grunn av LAR - pasienters høye komorbiditet. Når metadon kombineres med andre legemidler kan det medføre risiko for interaksjoner av mer eller mindre alvorlig art.

Flere legemidler som er CYP2B6 – inhibitorer, induktorer eller substrater er indisert ved tilstander og sykdommer som man finner hos LAR – pasienter.

Et eksempel på et slikt legemiddel er nevirapin, en inhibitor og et substrat av CYP2B6 – enzymet. Legemidlet er et antiviralt legemiddel som er indisert ved HIV – behandling.

Flere av disse legemidlene er også ansett som inhibitorer, induktorer og/eller substrater av CYP3A4 – enzymet, og vil da også kunne medføre interaksjoner med buprenorfin.

Ifølge Tobi et al. kan samtidig bruk av legemidler defineres på ulike måter, og betydningen av en entydig definisjon er viktig for gode sammenlignbare estimater.

- *Ko - forskrivning*: Beskriver situasjoner der det forskrives mer enn ett legemiddel til samme pasient av samme lege på samme dag. Ved denne typen komedikasjon er sannsynligheten stor for at begge legemidlene brukes samtidig.
- *Samtidig medisiner*: Defineres som forskrivning av to eller flere legemidler fra en eller flere ulike leger til samme pasient innenfor en bestemt tidsperiode. Her vil det være muligheter for at begge medisiner brukes samtidig dersom legemidlene brukes slik som beskrevet av legen.
- *Mulig samtidig bruk*: Defineres ved at to eller flere legemidler er tilgjengelige for pasienten ettersom de har blitt utlevert innenfor en bestemt tidsperiode uavhengig av om det er et reelt samtidig bruk av legemidlene. Det kan for eksempel være at pasienter har liggende legemidler fra tidligere forskrivninger. Det vil være mulighet for samtidig bruk, men ikke nødvendigvis.

(Tobi, Faber, van den Berg, Drane, & de Jong-van den Berg, 2007).

I denne studien brukes komedikasjon som definisjon på en samtidig medikasjon av legemidler. Minimum to resepter på legemidlet metadon er utlevert i løpet av minimum en 6 måneders periode i løpet av 2009. Legemidlene med interaksjonspotensiale som er inkludert i

studien er forskrevet i løpet av 2009. Det vil si at det er mulig at disse legemidlene brukes samtidig.

## 1.6 LAR

Det ble vedtatt i Stortinget i 1997 at Legemiddelassistert Rehabilitering (LAR) skulle være et nasjonalt tilbud. LAR ble allment tilgjengelig i Norge i 1998 som behandlingsform for opioidavhengighet. LAR er en tverrfaglig spesialisert behandling (TSB) hvor substitusjonsbehandling inngår som et deltiltak i et helhetlig rehabiliteringsforløp. LAR ble innlemmet i spesialisthelsetjenesten i 2004. Det anbefales at behandlingen organiseres som et samarbeid mellom spesialisthelsetjenesten, sosialtjenesten i kommunen og primærhelsetjenesten. Disse tjenestene, med pasienten i sentrum, utgjør samarbeidspartene i TSB. LAR vil for de fleste være en langvarig behandling som for enkelte vil vare livet ut (Helsedirektoratet, 2010).

Sykdomsdefinisjonen av opioidavhengighet inngår i de internasjonale klassifikasjonssystemene av sykdommer, ICD og DSM. Begge systemene definerer avhengigheten som en biopsykososial lidelse i tillegg til andre diagnosekriterier. Avhengighet av heroin, eller andre opioider, er inklusjonskriteriet for å få et tilbud om legemiddelassistert rehabilitering i Norge. ICD – 10 er den offentlige klassifiseringen i Norge, mens DSM – IV ofte brukes i forskningsøyemed (Helsedirektoratet, 2010, 2012; Trull, Verges, Wood, Jahng, & Sher, 2012).

Som nevnt er substitusjonsbehandling en del av LAR behandlingen. Den har sin opprinnelse i USA og ble utviklet på 1600 – tallet av legene V. P Dole og psykologen M. Nyswander. Omfattende overdosedødelighet og oversykelighet, knyttet til illegal bruk av heroin, har ført til at substitusjonsbehandling har blitt den dominerende behandlingsformen på verdensbasis (Dole & Nyswander, 1967; EMCDDA, 2011).

Metadon var det første substitusjonslegemidlet som ble tatt i bruk. Forskning har vist at behandling med metadon reduserer illegal bruk av opioider, kriminalitet, dødelighet og risiko for HIV - infeksjon (Ward, Bell, Mattick, & Hall, 1996). Det henvises i denne forbindelse til en artikkel om LAR - behandling og reduksjon i kriminalitet (Bukten et al., 2011).

Metadon og buprenorfin regnes som vedlikeholdslegemidler, henholdsvis agonist og partiell agonist. I tillegg inngår subuxone® i den legemiddelassisterte delen av behandlingen. Dette legemidlet består av buprenorfin i kombinasjon med nalokson. Sistnevnte er en motgift. Hensikten med kombinasjonslegemidlet er å hindre injeksjon og salg av buprenorfin, på det illegale markedet (Helsedirektoratet, 2010).

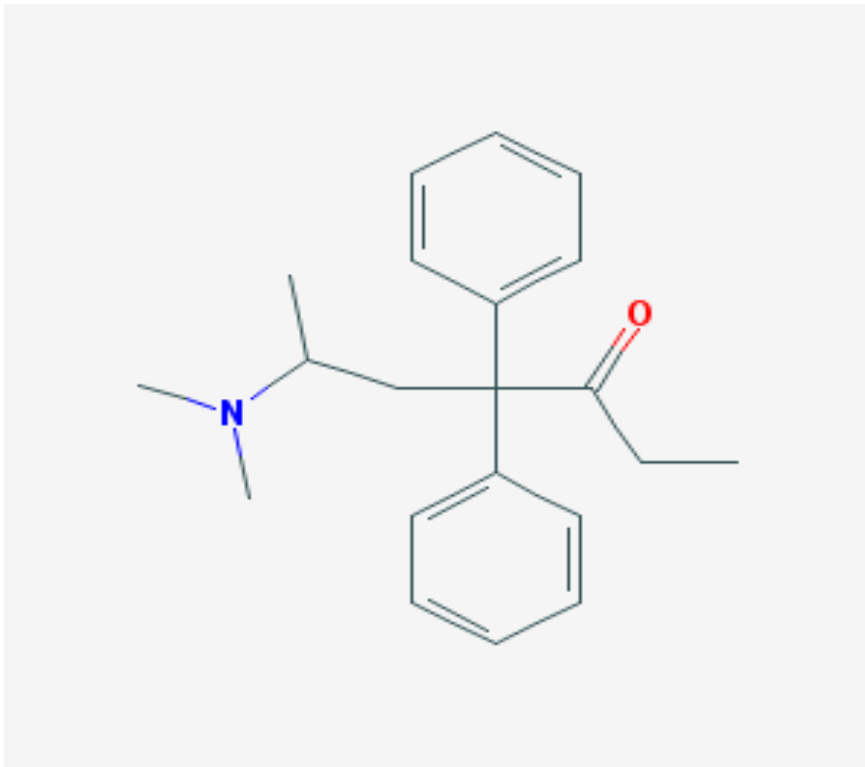
### **1.6.1 LAR 2009**

I 2005 var det ifølge SIRUS beregninger ca. 8200 - 12500 injiserende rusmisbrukere i Norge. Det beregnede tallet for 2009 er uendret eller noe lavere (Bretteville-Jensen & Amundsen, 2006). Av disse var 4913 pasienter i LAR ved årsskifte 2008/2009. Gjennomsnittsalderen for LAR pasientene i dette tidsrommet var i overkant av 40 år. Nærmere en tredjedel av disse pasientene var kvinner (Waal, Clausen, Håseth, & Lillevold, 2010).

Det fremkommer av Helsedirektoratet (2010) at hver fjerde pasient i LAR hadde en så dårlig fysisk helsetilstand at livskvalitet og livsførsel var påvirket. To av tre pasienter var smittet med hepatitt c virus, og ca. 2 % var hiv – smittet. Omtrent 20 % var plaget av alvorlig angst, og et litt lavere antall plaget av alvorlig depresjon (Waal et al., 2010).

I følge Seraf rapporten (2009) så forskrives det lite legemidler (6,5 %) som kan interagere med LAR medikamenter gjennom å påvirke serumnivå og effekt. Legemidler i HIV – behandling nevnes som et av unntakene. Andel med bruk av legemidler som kan interagere med LAR legemidlene var noe høyere i 2008 (7,4 %) (Waal, Clausen, Håseth, & Lillevold, 2009; Waal et al., 2010).

## 1.7 Metadon



Figur 1.1: Struktur av metadon (NCBI, 2012)

### 1.7.1 Historikk

Metadon ble oppdaget så tidlig som på 1930 tallet i Tyskland av Max Bockmuhl og Gustav Ehrhart. De fremstilte et stoff som var både smertestillende og muskelavslappende (spasmolytisk) som ble kalt "Hoechst 10820". Dette legemiddelet var minst like effektivt som morfin og ti ganger mer potent enn dolcetin. Etter hvert ble legemiddelet godkjent i andre land, blant annet USA i 1947, som smertestillende og hostedempende innen klinisk medisin. Legemiddelet ble kalt metadon (S.B Leavitt, 2006).

I midten av 1960 årene startet Vincent P. Dole og hans team ved Rockefeller Universitet i New York å forske på en ny behandlingsform for heroinavhengighet. Metadon ble valgt på grunn av dets egenskaper som langtidsvirkende, muligheten for oral administrasjon samt analgetisk virkning. Dole og hans kollegaer (1967) fant ut at med en metadondose på 80 – 120 mg per dag så kunne pasienter fungere som normalt uten rus – sug (Dole & Nyswander, 1967; S. B Leavitt, 2006).

Substitusjonsbehandling med metadon, og senere også buprenorfin har blitt den dominerende

behandlingsformen for opioidavhengighet på verdensbasis. Disse substitusjonslegemidlene, sammen med subuxone®, utgjør de medikamentelle tiltakene i LAR (Helsedirektoratet, 2010).

### **1.7.2 Klinisk effekt**

Kliniske studier har vist at et helhetlig rehabiliteringsopplegg i kombinasjon med metadon som substitusjonsbehandling, gjør pasientene behandlingsresistente. I tillegg reduserer metadon ”craving” for opioider, reduserer kriminalitet og inntak av illegale opioider, samt reduserer overdosedødelighet og risiko for HIV (EMCDDA, 2011). Mye taler også for en forbedret psykisk og fysisk helse, samt sosial funksjon. For å oppnå disse målene må det tas forbehold om en behandling som er velregulert, og fulgt opp av gode psykososiale tiltak. Dette innebærer blant annet at den medikamentelle delen av behandlingen er individuelt tilpasset den enkelte pasient.

På tross av at metadon er med på å redusere overdosedødelighet rapporteres det om narkotikainduerte dødsfall med metadon som dødsårsak. Det er verdt å merke seg at slike dødsfall kommer som et resultat av høye doser metadon, inkludert et betydelig marked av illegal omsetning av legemidlet. Selv med bakgrunn i dette viser tilgjengelig evidensbasert kunnskap at det er langt flere fordeler knyttet til denne typen behandling, og mange dødsfall kan forebygges ved å unngå interaksjoner og blandingsbruk.

Tall fra EMCDDA (2011) viser at estimatet er at 700 000 opioid brukere mottar substitusjonsbehandling. Observasjonssudier viser en dødsrate på en tredjedel av de som går ut av behandling. Behandlingsresistens er viktig, da det er tall som tyder på at det er 85 % sjans for å redusere mortaliteten blant pasientene hvis de blir værende i behandling i 12 måneder eller mer. En viktig faktor for å oppnå behandlingsresistens er riktig tilpasset dosering av metadon (Fonseca et al., 2011).

Eliminasjon eller reduksjon av kriminalitet regnes for å være et viktig aspekt i/ved substitusjonsbehandling. Som ved mortalitet viser behandlingsresistens seg å være en viktig faktor. En studie utført i Norge viser at heroinavhengige har en betydelig reduksjon i kriminelle handlinger etter at de starter behandling i LAR (Bukten et al., 2011).



### 1.7.3 Bivirkninger

Metadon kan forårsake bivirkninger av alvorlig eller mindre alvorlig art. Bivirkning ved administrasjon av metadon, som er en agonist, er i hovedsak knyttet til stimulering av my - reseptorene. De fleste bivirkningene er forbigående, mens noen kan vedvare over tid (Helsedirektoratet, 2010). De mest alvorlige bivirkninger forårsakes som oftest av intravenøs administrasjon. Alvorlig hypotensjon hos pasienter som har problemer med å opprettholde et normalt blodtrykk er et eksempel på en alvorlig bivirkning. I ytterste konsekvens kan inntak av metadon forårsake overdose med sirkulatorisk kollaps, hjertestans og død.

Andre mindre alvorlige bivirkninger på kort og lang sikt kan være: endret stemningsleie, kvalme, forstoppelse, svette, forstyrret vannlatning, hodepine og svimmelhet, ødemer, hormonelle endringer og nedsatt libido (Helsedirektoratet, 2010).

### 1.7.4 Farmakodynamikk

To risikofaktorer av farmakodynamisk art er verdt å merke seg ved behandling med metadon. Det ene er additive effekter av metadon ved komedikasjon med andre "CNS deprimerende" legemidler som blant annet kan føre til respirasjonsdepresjon og koma. En additiv effekt vil si at effekten av to eller flere legemidler i kombinasjon fører til en sterkere effekt, enn summen av effektene individuelt (S. B Leavitt, 2006). Metadon har en langsom nedbrytning som øker muligheten for additiv virkning. Pasienter med skadelig bruk av andre illegale rusmidler vil ha en større risiko for additive effekter ved bruk av andre sentralstimulerende stoffer (S. B Leavitt, 2006; Shaygani & Waal, 2009).

En annen risikofaktor er forlenget QT – tid (en forstyrrelse i hjertets elektriske system forårsaket av at avstanden i tid mellom Q – bølgen og T – bølgen er forlenget) og torsades de pointes arytmier. Disse er å regne som alvorlige rytmeforstyrrelser. QT – tiden er tiden det tar fra starten av ventriklens depolarisering til slutten av repolariseringen. En forlenget QT – tid er forbundet med fare for torsades de pointes – arytmie. Dette er en tilstand hvor hjertet slår veldig fort. Sistnevnte er en spesiell type polymorf ventrikulær takykardi (VT) som kan oppstå i forbindelse med ervervet, eller genetisk QT – forlengelse.

Metadondose ser ut til å være relatert til forlengelsen av QT – tid og risikoen for torsades de pointes – arytmie (Ostvold & Topper, 2005). I tillegg vil en underliggende hjertesykdom eller medikamentelle interaksjoner være av betydning. I følge flere ulike kilder er det lite som tyder på at bruken av metadon i substitusjonsbehandling utgjør en stor risiko for utvikling av

QT – tid, og torsades de pointes – arytmie (Helsedirektoratet, 2010; Krook, Waal, & Hansteen, 2004; S. B Leavitt, 2006).

Tidligere anbefalte Statens legemiddelverk rutinemessig å ta elektrokardiogram (EKG) før oppstart av metadonbehandling. Dette innebærer en registrering av hjertets elektriske system. På tross av enkelte kontrære artikler anbefales det i de nyere retningslinjer å ta en slik undersøkelse kun hvis pasienten har en familiehistorie, eller har egne symptomer på hjertelidelse (Ekgren & Andersen, 2007; Ostvold & Topper, 2005). Andre anbefalinger er årlig undersøkelse ved dosering over 110 – 120 mg metadon ved bruk av legemidler som påvirker elektrolyttbalansen, og farmakologiske interaksjoner via hemming av aktuelle CYP – enzymer. Ulemper med metadonbehandling må ikke gå på bekostning av fordelene da hjerterytmeforstyrrelser er lite utbredt blant disse pasientene (Helsedirektoratet, 2010; Krook et al., 2004; S. B Leavitt, 2006).

### **1.7.5 Farmakokinetikk**

Metadon administreres vanligvis som en racemisk blanding av R- og S - enantiomerer selv om mesteparten av agonist aktiviteten ligger i R – enantiomeren. Substitusjonsbehandling med metadon vanskeliggjøres av uforutsigbare individuelle forskjeller i farmakokinetikken, og da spesielt clearance. Årsaker til dette er blant annet legemiddelinteraksjoner og en lang halveringstid. Surhetsgrad i urinen og nedsatt leverfunksjon kan også påvirke metabolismen av metadon. Konsekvenser av dette kan medføre ufullstendig behandling, og uønskede bivirkninger som abstinenser og respirasjonsdepresjon. Metadon nedbrytes hovedsakelig ved hepatisk metabolisme, med en mindre utskillelse av uforandret legemiddel gjennom urin (Kharasch et al., 2007; Totah et al., 2008).

Metadon metaboliseres primært gjennom N - demetylering av CYP - enzymer til 2-ethyl-1,5- dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine (EDDP), en inaktiv metabolitt. Videre blir metadonen N - demetylert til 2-ethyl-5-methyl-1,5-dimethyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline (EMDP). I EDDP og EMDP er en metylgruppe fjernet (CH<sub>3</sub> av karbonatomet), og begge metabolittene er inaktive. Det er en stor individuell forskjell i nedbrytningen av metadon (20 til 100 x) (Kharasch et al., 2007; Totah et al., 2008).

Metadon absorberes vanligvis lett med omtrent 80 % av administrert dose tilgjengelig i blodet ved stabilisert, steady - state dosering mens resten metaboliseres i tynntarm og lever.

Biotilgjengeligheten varierer fra 35 % til 100 % avhengig av administrasjonsform (S. B Leavitt, 2006). Plasma clearance tilsvarer 2ml/min/kg, og 20 – 60 % av dosen blir utskilt gjennom urinen i løpet av 24 timer (www.Felleskatalogen.no). 33 % av den administrerte dosen er uforandret som EDDP og EMDP (inaktive metabolitter). Måling av metabolitter kan gi viktig informasjon av LAR - pasientens etterlevelse av legemiddelbehandlingen, såkalt compliance (Hendset & Hermann, 2007; Larson & Richards, 2009; Legemiddelverket, 2012).

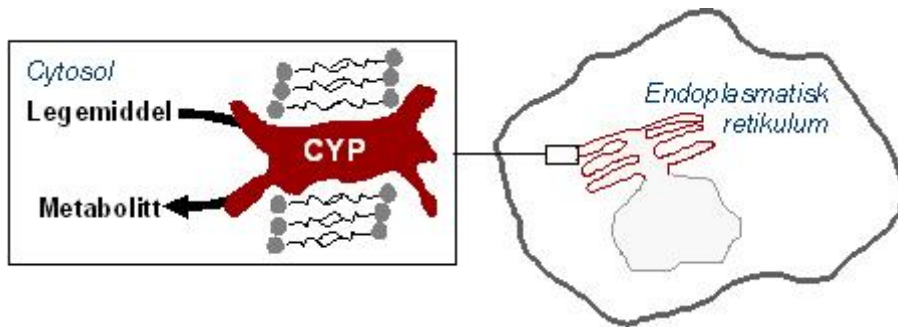
De farmakologiske egenskapene som høy oral biotilgjengelighet, lang eliminasjonstid som gir mulighet for kun en administrasjon per dag, samt et tilgjengelig antidot som kan brukes i tilfeller av overdose, utgjør fordeler med metadon som behandlingsform. Den mest negative farmakologiske egenskapen er de individuelle forskjellene i absorpsjon og metabolisme (Ferrari, Coccia, Bertolini, & Sternieri, 2004).

### **1.7.6 Cytokrom P – 450 systemet (CYP – systemet)**

Cytokrom P – 450 systemet er en fellesbetegnelse på gruppen av enzymer som bryter ned stoffer slik at de lettere kan skilles ut via nyrene (renal utskillelse). Den opprinnelige rollen til disse enzymene var å uskadeliggjøre kroppsfientlige og -fremmede stoffer. I tillegg er en av enzymenes funksjon å inngå som katalysator i metabolismen av en rekke legemidler. Det er CYP – enzymer i dette systemet som bryter ned metadon til inaktive metabolitter, slik at nedbrytningsproduktene av legemidlet lettere skilles ut gjennom nyrene. CYP – enzymene er hovedsakelig lokalisert i lever, men også i tarmlumen og andre organer.

Hos mennesket finnes over 50 ulike CYP – enzymer hvor litt mindre enn 10 har betydning for metabolismen av legemidler. CYP3A4 og CYP2B6 er eksempler på slike enzymer. Kunnskap om dette systemet har økt betydelig de senere årene, og er fortsatt under utvikling. Det betyr at nye legemidler blir identifisert som CYP2B6 – inhibitorer, induktorer og substrater og at disse får betydning for interaksjoner med metadon (S. B Leavitt, 2006; Spigset, 2001).

Figur 1.2 viser enzymenes cellulære lokalitet i det endoplasmatiske retikulum hvor uttrykket er spesielt høyt i lever og tarmvegg.



Figur 1.2 Cellulær lokalisering av CYP – enzymer

Kilde: [www.Cyp450.no](http://www.Cyp450.no)

### 1.7.7 Metadon - metabolisme

Det er uenighet blant forskere om hvilke CYP – enzymer som har størst betydning for metabolismen av metadon. I tillegg kan det være forskjeller *in vivo* og *in vitro* (Bakke & Bachs, 2009; Ferrari et al., 2004; Totah et al., 2008). CYP – enzymene har ulike egenskaper som vil kunne påvirke metabolismen i større eller mindre grad. I tillegg til CYP – enzymenes betydning for potensielle legemiddelinteraksjoner er noen enzymer gjenstand for polymorfisme, og andre ikke. Stereoselektive egenskaper hos enkelte CYP – enzymer kan også ha betydning for individuelle forskjeller i serumkonsentrasjon av metadon.

#### Genetisk polymorfisme

CYP2B6 er gjenstand for genetisk polymorfisme. Det vil si at det er en genetisk variasjon i enzymet. Genetisk polymorfisme har betydning for terapeutisk effekt og bivirkning av metadon. CYP2B6 har kjente polymorfismer i motsetning til CYP3A4, noe som vil ha betydning for individuelle forskjeller i serumkonsentrasjon av metadon *in vivo* (Fonseca et al., 2011; Totah et al., 2008). CYP2D6 er også gjenstand for genetisk polymorfisme i motsetning til CYP1A2 (Ferrari et al., 2004; Fonseca et al., 2011).

#### Stereoselektivitet

CYP2B6 – enzymets metabolisme av metadon er å betrakte som stereoselektiv i motsetning til CYP3A4. Metadon administreres som en racemate blanding, med like mange R – og S – enantiomerer. CYP2B6 har vist en assymetrisk hemming, med S – metadon som en mer

potent inhibitor av R – metadon N – demetylering enn R – metadon N – demetylering av S – metadon (S>R). CYP2B6 har vist seg å være en dominerende katalysator av stereoselektiv metabolisme av metadon *in vitro* (Totah, Allen, Sheffels, Whittington, & Kharasch, 2007; Totah et al., 2008).

### **Forskjeller *in vivo* og *in vitro***

Det gjenstår mye forskning rundt hvilke spesifikke CYP - enzymer som har betydning for interaksjoner med metadon (S. B Leavitt, 2006). Dette gjelder først og fremst mangelen på kunnskap om hvilke spesifikke CYP - enzymer som har betydning for metabolismen av metadon *in vivo*. Denne typen forskning innebærer etiske utfordringer da tilførsel av en stabil og terapeutisk konsentrasjon av metadon over tid innebærer en betydelig risiko for å utvikle metadon avhengighet. Hos pasienter som har brukt metadon over tid vil bruk av rifampin (CYP2B6/CYP3A4 – induktor) i studier kunne føre til abstinens. Samlet sett vil disse etiske utfordringene vanskeliggjøre forskning på metadon *in vivo* (Kharasch, Hoffer, Whittington, & Sheffels, 2004).

CYP – enzymer som kan ha betydning for metadon - metabolisme i rekkefølge etter prioritet: CYP2B6, CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Legemidler som er inhibitorer, induktorer og substrater av disse enzymene er identifisert ved hjelp av litteratursøk samt personlig kommunikasjon med S. Skurtveit. Tabell I til og med IV i appendiks inneholder opplysninger om legemidler som kan ha betydning for metabolismen av metadon.

### **1.7.8 Ulike kilders betraktninger om CYP – enzymenes rolle i metabolismen av metadon**

#### **Leavitt (2006) og Rae, Johnson, Lippmann og Flockhart (2001)**

Tidligere antok man at det var enzymet CYP3A4 som hadde størst potensial for interaksjoner med metadon. Nyere forskning tyder dog på at det er enzymet CYP2B6 som har størst betydning for legemidlets metabolisme, hele 3 ganger større enn CYP3A4.

CYP2B6 sin fremtredende rolle i metabolismen av metadon, spesielt metabolismen av den intaktive S – enantiomeren, har hatt betydning for disse forskningsresultatene (S.B Leavitt, 2006; Totah et al., 2007). Til nå har relativt få stoffer blitt identifisert som inhibitorer, induktorer og substrater av CYP2B6, men i takt med utviklingen av ny kunnskap har stoffer

som tidligere ble antatt å interagere med metadon via andre CYP – enzymer blitt identifisert som CYP2B6 - inhibitorer, induktorer eller substrater (S. B Leavitt, 2006).

Et eksempel er induktoren rifampin som ofte er brukt i studier av metabolismen av metadon. Legemidlet har hatt betydning for resultatene av studiene. Rifampin regnes for å være en selektiv, pleiotropisk induktor, og har vist seg å kunne indusere et stort antall av viktige farmakologiske enzymer. Klinikere og forskere bør være oppmerksomme på legemidlets multiple effekter (Rae, Johnson, Lippman, & Flockhart, 2001).

### **Kharasch et al. (2004)**

I følge Kharasch et al. (2004) katalyseres metadon *in vitro* av CYP3A4, men at dette enzymets rolle for serumkonsentrasjonen av metadon *in vivo* er usikker. Hypotesen om at CYP3A4 hemming eller induksjon henholdsvis ville øke eller senke metabolismen av metadon, samt legemidlets clearance, ble testet i en randomisert studie med frivillige deltakere. Studien fant ingen korrelasjon mellom metadon clearance og hepatisk CYP3A4 aktivitet.

Forsøket *in vitro* viste en dominerende rolle for både CYP2B6 og CYP3A4 i N - demetyleringen av metadon i lever. Første passasje metabolismen i tarmlumen ble funnet å være en avgjørende faktor for biotilgjengeligheten av metadon. Aktivitet av CYP3A4 i tarmlumen og lever har kun en begrenset betydning for N - demetylering av metadon, og er uten signifikant betydning for konsentrasjon, clearance og klinisk effekt av legemidlet (Sistnevnte betraktning tilsvarer artikkelen til Bakke & Bachs, 2009).

En større effekt av rifampin (i denne studien betraktet som CYP2B6 - induktor) sammenlignet med grapefrukt juice og troleandomycin (CYP3A4 - inhibitor), indikerer en betydelig rolle for andre CYP - enzymer slik som CYP2B6.

Ulike faktorer kan påvirke aktiviteten av CYP3A4 og CYP2B6 i tarm og lever, og kan endre serumkonsentrasjonen av metadon. Et eksempel er legemiddelinteraksjoner. Inntil nylig har CYP3A4 blitt betraktet som den viktigste katalysatoren for N - demetylering av metadon. Nyere studier har vist at CYP2B6 også har en sentral rolle. Både tarm og hepatisk CYP3A4 kan være avgjørende for oral og systemisk clearance, individuelle forskjeller i serumkonsentrasjon og legemiddelinteraksjoner *in vitro*.

Studien fant ingen signifikant korrelasjon mellom systemisk metadon clearance og CYP3A4 aktivitet *in vivo*. Et viktig funn i studien er CYP2B6 sin viktige rolle i lever N-demetylering.

Kun i senere tid har CYP2B6 - enzymet blitt funnet å være betydelig representert i lever. I lave metadon konsentrasjoner var CYP2B6 det nest mest aktive CYP – enzymet, og ved høyere metadon konsentrasjoner viste enzymet seg å ha en tilsvarende betydning som CYP3A4. Tidligere studier har ikke tatt CYP2B6 i betraktning, men CYP2B6 metabolisme av metadon har nylig vist seg å være tre ganger større enn med CYP3A4. Dette betyr at metadon er katalysert av både CYP3A4 og CYP2B6.

*In vitro* studier viser at rifampin påvirker systemisk clearance *in vivo*, og kan ha betydning for induksjon av hepatisk CYP2B6 i stedet for, eller i tillegg til CYP3A4. Rifampin og kun til en viss grad troleandomycin endret metadon N – demetylering. Aktiviteten i lever og tarm ble mindre påvirket av CYP3A4 - enzymet.

Dette indikerer at CYP3A4 kun har en liten rolle i metabolismen av metadon *in Vivo* (Kharasch et al., 2004).

### **Total et al. (2007,2008)**

I følge artikkelen til Total et al. (2007) oppsto en større stereoselektiv metabolisme i lever med høye nivåer av uttrykt CYP2B6 sammenlignet med CYP3A4. Rifampin reduserte serumkonsentrasjonen av både R- og S-metadon, men troleandomycin og (grapefrukt juice) endret hverken R- eller S-metadon konsentrasjoner. Andelen av plasma R/S metadon økte med rifampin, men forble uendret av CYP3A4 - induktorer. Disse resultatene antyder en signifikant rolle for CYP2B6 (ikke CYP3A4) i stereoselektiv metadon – metabolisme, og en betydning for serumkonsentrasjon av legemidlet.

Metadon clearance har i lang tid vært koblet til CYP3A4. Noe evidens støtter dette, for eksempel så er metadon clearance påvirket av CYP3A4 induktorer slik som rifampin og inhibitorer slik som soppmidler. Rifampin er ikke en spesifikk induktor for CYP3A4, men inkluderer også andre CYP- enzymer slik som CYP2B6. Soppmidler har også vist seg å være inhibitorer av andre CYP - enzymer enn CYP3A4. Sammenligninger med metadon clearance og CYP3A4 aktivitet viste lite overbevisende korrelasjoner *in vivo*. På bakgrunn av dette er det et mindre grunnlag for å støtte betydningen av CYP3A4 *in vivo*. En annen vurdering er at metabolismen av metadon *in vivo* var stereoselektiv selv om N - demetyleringen av metadon med CYP3A4 ikke var stereoselektiv. Disse faktorene til sammen minsker troen på at CYP3A4 har en avgjørende rolle i klinisk metadon - metabolisme og clearance. Nyere evidens støtter forslaget om at CYP2B6 har en betydelig rolle i metabolismen av metadon.

Dets rolle kan også forklare de store individuelle forskjellene i serumkonsentrasjon og dosering. Forklaringen kan være enzymets genetiske polymorfisme og den store variabiliteten i andelen av CYP2B6 uttrykt i lever, fra 1 % til 10 %. Oppsummert viser CYP2B6 seg å ha størst betydning for den stereoselektive metabolismen av metadon i tillegg til klinisk metabolisme og clearance (Totah et al., 2008).

### **Bakke og Bachs (2009)**

I følge Bakke og Bachs (2009) er det først og fremst CYP3A4 som har betydning for potensielle interaksjoner med metadon, og i mindre grad CYP2D6 og CYP1A2. I artikkelen påpekes de store individuelle forskjellene i aktiviteten til enzymet, samt forskjeller i serumkonsentrasjon etter inntak. Forfatterne gir uttrykk for at inhibitorer eller induktorer av aktuelle CYP – enzymer ikke nødvendigvis vil gi endringer i serumkonsentrasjonen, og langt mindre gi klinisk relevante endringer. Det fremkommer av artikkelen at farmakokinetiske interaksjoner ikke har noen betydning, men at de farmakodynamiske i verste fall kan få dødelige konsekvenser (Bakke & Bachs, 2009).

### **Ferrari et al. (2004)**

Ifølge Ferrari et al. (2004) har CYP3A4 størst betydning for metabolismen av metadon og i mindre grad CYP2D6 (trolig inngår også CYP1A2 i metabolismen). Det fremkommer av artikkelen at metadon først og fremst metaboliseres i lever gjennom N – demethylering av CYP3A4 til EDDP som er en inaktiv metabolitt. En stor individuell forskjell i CYP3A4 aktiviteten mellom individer fører til en stor individuell forskjell i biotilgjengelighet. CYP2D6 er hovedsakelig uttrykt i lever og enzymet lar seg ikke indusere. CYP2D6 er gjenstand for genetisk polymorfisme og mange forskjellige alleler er identifisert. CYP1A2 kan også være involvert i metabolismen av metadon, men dette er noe usikkert. Enzymet induseres av sigarettøyking. Antiretrovirale legemidler, eksempelvis ritonavir, regnes i denne kilden å være en selektiv CYP3A4 – induktor. Legemidlet kan gi abstinens i kombinasjon med metadon (Ferrari et al., 2004).



## **Fonseca et al. (2011)**

Det fremkommer av artikkelen til Fonseca et. al. (2011) at CYP3A4 og CYP2B6 har størst betydning for metabolismen av metadon, og i mindre grad CYP2D6 og CYP1A2. CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 har angivelig også en mindre rolle. Forfatterne setter fokus på den store individuelle forskjellen i det kliniske resultatet blant de som mottar substitusjonsbehandling. 30 % til 80 % menes å få dårlige resultater av behandlingen.

Metadon farmakokinetikk og genetisk polymorfisme er to faktorer av betydning. Det er verdt å merke seg at betydningen av en riktig tilpasset metadondose er avgjørende for å lykkes. For at metadon skal gi ønsket effekt er det flere forutsetninger som må legges til grunn. For det første må legemidlet, i dette tilfellet metadon, finnes i passende konsentrasjon på virkestedet. Dette forutsetter at legemidlet er gitt i riktig dose. Dette er en av faktorene som Fonseca et. al (2011) mener er av avgjørende betydning for at substitusjonsbehandlingen skal gi ønsket resultat. R – enantiomeren, som er en del av den racemiske blandingen som metadon administreres gjennom står for den største delen av opioid agonist effekten. Det vil si at den stimulerer mottakermolekyler og forsterker, eller starter en cellefysiologisk prosess.

En av forutsetningene for å få en riktig tilpasset metadondose er kunnskap om interaksjoner og hvordan det påvirker serumkonsentrasjonen. Interaksjoner oppstår ikke bare ved komedikasjon av to eller flere legemidler. Avhengig av legemidlets halveringstid kan interaksjoner oppstå i kortere eller lengre tid etter avsluttet behandling. Et legemiddel som er verdt å merke seg i denne sammenheng er fluoksetin (N06AB03) hvor interaksjoner er beskrevet i uker og måneder etter seponering. Legemidlet er oppført som inhibitor og substrat av CYP2D6 – enzymet og som en sterk hemmer av CYP3A4 – enzymet. Da disse enzymene er aktuelle i metabolismen av metadon vil dette legemidlet være av spesiell interesse på grunn av dets egenskap (Fonseca et al., 2011). I denne studien er fluoksetin betraktet som en CYP2B6 – inhibitor.

Tabellene I til og med IV i vedlegget viser antall personer med bruk av legemidler i Norge i 2009 som er CYP2B6, CYP3A4 og CYP2D6 – inhibitorer, induktorer og substrater. I tillegg til disse tabellene foreligger en tabell med CYP1A2 – inhibitorer.

## 1.8 CYP2B6

Tidligere trodde man at CYP3A4 var det viktigste enzymet i metabolismen av metadon. Kharasch et. al. (2004) demonstrerte ved hjelp av 12 friske frivillige (*in vivo*) at metadon nivåene ikke ble endret av CYP3A4 aktiviteten. Konklusjonen ble at nedbrytningen av metadon ikke involverer dette enzymet. Innen nyere forskning anses CYP2B6 å ha en sentral rolle i metabolismen av metadon hos mennesker. Basert på disse funnene bør legemiddelinteraksjoner som øker eller hemmer CYP2B6 - enzymet vurderes ved forskrivning av metadon.

### 1.8.1 CYP2B6 - interaksjoner

Legemidler som interagerer med metadon gjennom CYP2B6 - enzymet kan gjøre det på tre måter: 1) gjennom hemming, 2) gjennom induksjon eller 3) ved å opptre som et substrat. Et substrat er et legemiddel som blir metabolisert av en eller flere CYP enzymer. Inhibitorer av spesifikke CYP - enzymer senker metabolismen av substratet, og fører til en forhøyet serumkonsentrasjon som kan gi en toksisk effekt. En induktor øker metabolismen av substratet og gir en lavere serumkonsentrasjon. Komedikasjon med andre legemidler som er substrater av de samme CYP - enzymene som metadon kan føre til at legemidlene konkurrerer med hverandre. Det legemidlet med størst affinitet kan begrense metabolismen til det konkurrerende legemidlet. To konkurrerende substrater kan også føre til en senket metabolisme hos begge. Serumkonsentrasjonen av begge legemidler vil øke (Ferrari et al., 2004; S. B Leavitt, 2006).

Komedikasjon med legemidler som er inhibitorer av CYP – enzymer som inngår i metabolismen av metadon kan øke serumkonsentrasjonen og føre til overmedisinering. Kjemiske prosesser hemmer legemidlets metabolisme og øker den farmakologiske aktiviteten. Den metabolske induksjonen utvikles ved syntese av nye enzymer og en økning av enzym aktiviteten. Induksjon av viktige enzymer som inngår i metabolismen av metadon kan gi abstinenssymptomer.

Enzymhemming oppstår umiddelbart, men enzyminduksjon oppstår først etter en til to uker (Bakke & Bachs, 2009; Ferrari et al., 2004).

Tabell 1.1: Aktuelle legemidler som er CYP2B6-inhibitorer, induktorer og substrater.					
ATC -kode	Virkestoff	Varenavn	Indikasjon	DDD	Unit
<b>Inhibitorer</b>					
J05AE03	Ritonavir	Norvir®	Behandling av HIV	1,2	g
J05AG01*	Nevirapin	Viramune®	Behandling av HIV	0,4	g
N06AB03	Fluoksetin	Fontex ®	Antidepressiva	20	mg
N06AB05	Paroksetin	Seroxat®	Antidepressiva	20	mg
N06AB06**	Sertralin	Zoloft®	Antidepressiva	50	mg
<b>Induktorer</b>					
D01AC01***	Klotrimazol	Klotrimazol®	Behandling av Sopp	***	***
H02AB04	Metylprednisolon	Medrol®	Behandling av inflammasjon	7,5	mg
H02AB06	Prednisolon	Prednisolon®	Behandling av inflammasjon	10	mg
H02AB08	Triamcinolon	Kenacort - T®	Behandling av allergi	7,5	mg
J04AB02	Rifampicin	Rifampin®	Behandling av tuberkulose	0,6	g
J05AE03	Ritonavir	Norvir®	Behandling av HIV	1,2	g
J05AG03****	Efivarens	Stocrin®	Behandling av HIV	0,6	g
N03AA02	Fenobarbital	Fenemal®	Antiepileptika	0,5	g
N03AB02	Fenytoin	Epinat®	Antiepileptika	2,5	g
N03AF01	Karbamazepin	Tegretol®	Antiepileptika	1,5	g
R03BA02	Budesonid	Budesonid arrow®	Behandling av inflammsjon	0,8	mg
R03BA05	Flutikason	Flutide®	Behandling av inflammasjon	0,6	mg
<b>Substrater</b>					
J05AG01*	Nevirapin	Viramune®	Behandling av HIV	0,4	g
J05AG03****	Efivarens	Stocrin®	Behandling av HIV	0,6	g
J05AR01	Zidovudine og lamivudine	Combivir®	Behandling av HIV	*****	*****
J05AR06	Emtricitabine, tenofovir disoproxil og efivarens	Atripla®	Behandling av HIV	*****	*****
N03AG01	Valproat syre	Orifiril®	Antiepileptika	1,5	g
N06AB06**	Sertralin	Zoloft®	Antidepressiva	50	mg
N06AX12	Bupropion	Wellbutrin®	Antidepressiva	0,3	g

---

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt, (Flockhart, 2012; S.B Leavitt, 2006; WHO, 2011),  
personlig kommunikasjon med S.Skurtveit

ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk

DDD Definert Døgndose

\* Nevirapin (J05AG01) er betraktet som både inhibitor og induktor

\*\* Sertralin (N06AB06) er betraktet som både inhibitor og substrat

\*\*\* Salve

\*\*\*\* Efavarens (J05AG03) er betraktet som både induktor og substrat

\*\*\*\*\* Ikke oppgitt

## 2 Formål

### 2.1 Hovedmål

1. Å beskrive studiepopulasjonen, metadonbrukere som har fått kun metadon av substitusjonslegemidlene, og de som har fått metadon og buprenorfin og buprenorfin - nalokson. 2. Beskrive mulige interaksjoner mellom metadon og andre legemidler gjennom CYP2B6 – enzymet hos metadonbrukere.

### 2.2 Delmål

- 1) Beskrive metadonbrukere relatert til kjønn, alder og helseregioner.
- 2) Beskrive metadonbrukere med hensyn til dosering av metadon relatert til kjønn og helseregioner.
- 3) Estimere andel av metadonbrukere som har fått utlevert legemidler som potensielt kan interagere gjennom CYP2B6 – enzymet i forhold til metadongrupper, kjønn, helseregioner samt mengde av oppgitt legemiddel.
- 4) Undersøke antallet forskrivere av metadon og antallet forskrivere av valproat syre. Å finne ut hvor mange som har fått forskrevet disse legemidlene av samme forskriver.



# 3 Materiale og metode

## 3.1 Datakilder

Materialet som det er forsket på er en pseudonymisert forskningsfil med data på individnivå hentet fra Reseptregisteret. Forskningsfilen ble utlevert fra Avdeling for legemiddelepidemiologi ved Divisjon for epidemiologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt. Filen inkluderer alle utleveringer av legemidler i perioden fra 1.1.2004 til 31.12.2009 til personer som har fått utlevert minimum en resept på substitusjonslegemidlene metadon (ATC kode N07BC02), buprenorfin (ATC kode N07BC019 og/eller buprenorfin – nalokson (ATC kode N07BC51).

## 3.2 Variabler utlevert fra Reseptregisteret

Pasient: løpenummer, kjønn, fødselsår, alder, aldersgruppe, bosted (fylkesnummer)

Forskriver: løpenummer

Legemiddel: ATC kode, utleveringsdato, DDD, varenummer.

En fullstendig liste av variabler i Reseptregisteret finnes på [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no)

ATC - kode ble brukt for å inkludere legemidlene som potensielt kan interagere gjennom CYP2B6 - enzymet.

Fylkesnummer ble brukt som grunnlag for en inndeling i helseregioner.

Forskrivers løpenummer ble brukt for å undersøke om forskrivning av legemidlene metadon og valproat syre ble gjort av samme lege.

## 3.3 Utvalg

Den opprinnelige filen (n=5718) inneholdt alle pasienter som fikk utlevert minimum en resept på metadon (ATC - kode N07BC02), buprenorfin (ATC - kode N07BC01) eller buprenorfin – nalokson (ATC - kode N07BC01) i Norge i løpet av 2009.

Følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier dannet grunnlaget for arbeidsfilen som ble utlevert til denne studien (n=4374):

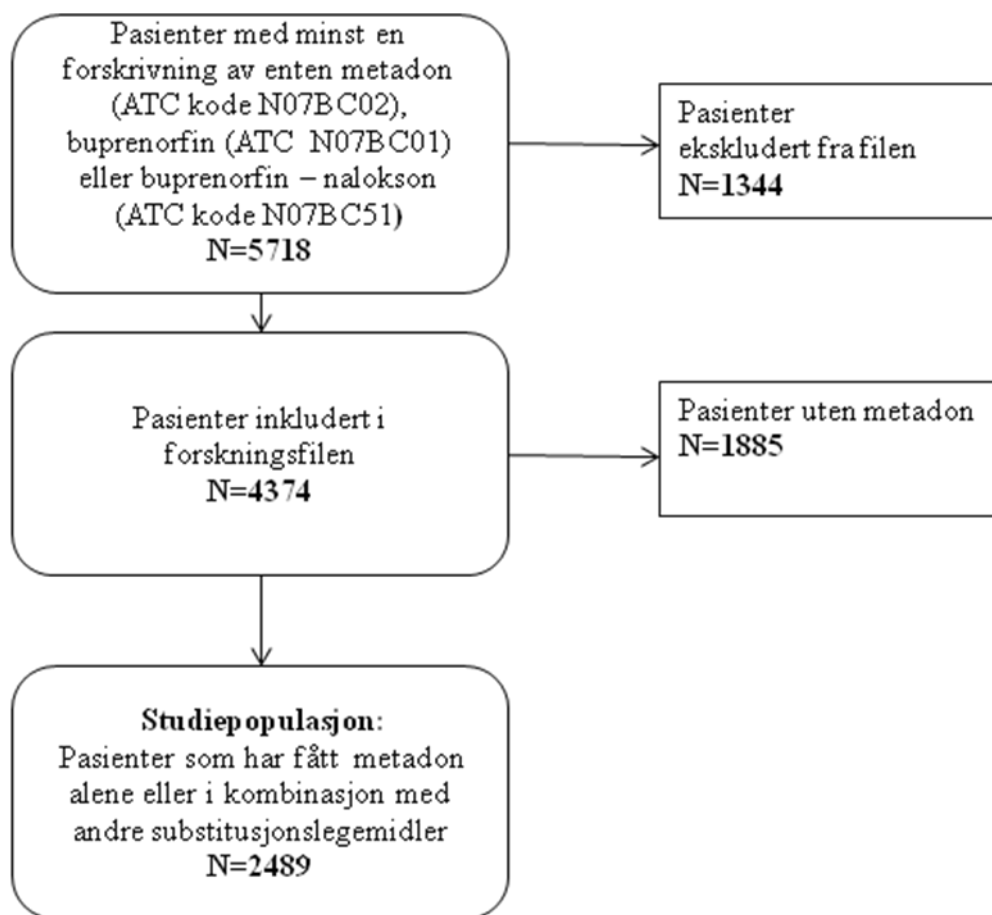
Pasientene måtte ha vært i behandling i minimum 6 måneder i løpet av 2009 da erfaringen tilsier at et forholdsvis stort antall pasienter skrives inn og ut av LAR, spesielt det første året. Pasienter som fikk metadon i tablettform, kapsler som smertebehandling eller palliativ behandling ble ekskludert. Grunnlaget for å ekskludere disse pasientene er at hovedindikasjonen for metadon i tablett- og kapselform i Norge er smerteterapi. Disse pasientene ble ekskludert fra filen da de ikke var i målgruppen. Pasienter som døde i løpet av 2009 ble også utelatt fra filen. LAR – pasienter som ikke fikk utlevert metadon ble ikke inkludert i studiepopulasjonen. Det betyr at totalt 1885 LAR – pasienter som kun fikk utlevert buprenorfin og buprenorfin – nalokson i løpet av 2009 ikke ble tatt med i studiepopulasjonen.

Studiepopulasjonen (n=2489):

Da studien har til hensikt å karakterisere metadonbrukere og potensielle interaksjoner med andre legemidler gjennom CYP2B6 - enzymet, ble bare de pasientene som fikk kun metadon eller metadon i kombinasjon med buprenorfin og buprenorfin – nalokson inkludert i studien. Metadonbrukerne måtte ha fått utlevert minimum to resepter på metadon i løpet av minimum en 6 måneders periode i løpet av 2009.

Figur 3.1 viser ulike filer og grupperinger av LAR – pasienter i Norge i 2009. Disse er fordelt på bakgrunn av ulike inklusjons- og eksklusjonskriterier.





### 3.3.1 Studerte legemidler

I tillegg til utleveringer av metadon ble CYP2B6 – inhibitorene ritonavir (J05AE03), nevirapin (J05AG01), fluoksetin (N06AB03), paroksetin (N06AB05) og sertralin (N06AB06), CYP2B6 – induktorene klotrimazol (D01AC01), methylprednisolon (H02AB04), prednisolon (H02AB06), triamcinolon (H02AB08), rifampicin (J04AB02), ritonavir (J05AE03), efivarens (J05AG03), Phenobarbital (N03AA02), fenytoin (N03AB02), karbamazepin (N03AF01), budesonid (R03BA02) og fluticason (R03BA05), CYP2B6 - substratene nevirapin (J05AG01), efivarens (J05AG03), zidovudine og lamivudine (J05AR01), emtricitabine, tenofovir disoproxil og efivarens (J05AR06), valproat syre (N03AG01), sertralin (N06AB06) og bupropion (N06AX12) inkludert i studien.

Noen legemidler er identifisert som flere varianter av CYP2B6 - enzymet. Disse er sertralin (inhibitor/substrat), nevirapin (inhibitor/substrat) og efivarens (induktor/substrat).

Følgende legemidler ble ikke tatt med i beregninger og tabeller da ingen i studiepopulasjonen fikk utlevert legemidlene. Legemidlene oppgis i ATC - koder:

B01AC05, H02AB07, H02AB13, J04AM02, J04AM05, J04AM06, N02AB02 og N04BD01.

Følgende legemidler ble ekskludert fra studien. Legemidlene oppgis i ATC - koder:

A01AB18, B01BE01, J05AE04, J05AR05, J05AR07, L01AA01, L01AA06, L01AC01, M03BC01, N03AA01, N02AB52, N02AB72, N02AG03, N03AB04, N03AB52, N03AB54, N01AH02, N01AX12 og P01BF\* da legemidlene ikke er registrert i Norge. G01CA01, L02AA02, L02AA03 og G03CA03 på grunn av at østradiol er legemidler for kvinner, og av den grunn ikke blir gjenstand for sammenligning med menn. G01AF02 ble av samme grunn ekskludert fra studien. N04AB02 ble ikke tatt med da det kun var 1 i den opprinnelige LAR filen som fikk utlevert legemidlet.

H02AB01, H02AB02, H02AB09, H02AB10, L02BA01, N04AB02 og N06BA07 ble ikke inkludert i studien da det kun var et fåtall i den opprinnelige LAR – filen som fikk utlevert legemidlene. M03BC51, N03AB05 og R03BA07 ble ekskludert fra studien da færre en 5 personer i Norges befolkning som brukte dette legemidlet i løpet av 2009 (Flockhart, 2012; S.B Leavitt, 2006; Rønning et al., 2010).

Grunnlag for å inkludere flere av legemidlene har vært basert på en personlig kommunikasjon med S. Skurtveit.

Tabell 3.1: Under betraktningen om at CYP2B6 er det viktigste enzymet i metabolismen av metadon *in vivo* er følgende legemidler inkludert i studien. Dette er legemidler som er inhibitorer, induktorer og substrater av CYP2B6 – enzymet.

Tabell 3.1: Inkluderte legemidler i studien som er CYP2B6-inhibitorer, induktorer og substrater.

ATC-kode	Virkestoff	Indikasjon	DDD	Unit
<b>Inhibitorer</b>				
J05AE03	Ritonavir	Behandling av HIV	1,2	g
J05AG01*	Nevirapin	Behandling av HIV	0,4	g
N06AB03	Fluoksetin	Antidepressiva	20	mg
N06AB05	Paroksetin	Antidepressiva	20	mg
N06AB06**	Sertralin	Antidepressiva	50	mg
<b>Induktorer</b>				
D01AC01***	Klotrimazol	Behandling av sopp	***	***
H02AB04	Metylprednisolon	Behandling av inflammasjon	7,5	mg
H02AB06	Prednisolon	Behandling av inflammasjon	10	mg
H02AB08	Triamcinolon	Behandling av allergi	7,5	mg
J04AB02	Rifampicin	Behandling av tuberkulose	0,6	g
J05AE03	Ritonavir	Behandling av HIV	1,2	g
J05AG03****	Efivarens	Behandling av HIV	0,6	g
N03AA02	Fenobarbital	Behandling av inflammasjon	0,5	g
N03AB02	Fenytoin	Behandling av inflammasjon		
N03AF01	Karbamazepin	Antiepileptika	1,5	g
R03BA02	Budesonid arrow	Behandling av inflammasjon	0,8	mg
R03BA05	Flutide	Behandling av inflammasjon	0,6	mg
<b>Substrater</b>				
J05AG01*	Nevirapin	Behandling av HIV	0,4	g
J05AG03****	Efivarens	Behandling av HIV	0,6	g
J05AR01	Zidovudine og lamivudine emtricitabin, tenofovir disoproxil og efivarens	Behandling av HIV	*****	*****
J05AR06	efivarens	Behandling av HIV	*****	*****
N03AG01	Valproat syre	Antiepileptika	1,5	g
N06AB06**	Sertralin	Antidepressiva	50	mg
N06AX12	Bupropion	Antidepressiva	0,3	g

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt, ATC indeks og DDDs, WHO 2012

ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk

DDD Definert Døgdose

\* Nevirapin (J05AG01) er betraktet som både inhibitor og substrat

\*\* Sertralin (N06AB06) er betraktet som både inhibitor og substrat

\*\*\* Topical use

\*\*\*\* Efavirenz (J05AG03) er betraktet som både induktor og substrat

\*\*\*\*\* Ikke oppgitt

## 3.4 Undersøkte epidemiologiske mål og ulike definisjoner

### Epidemiologiske mål

- Antall og andel av befolkningen som har fått utlevert minimum to resepter på metadon over en periode på minimum 6 måneder i Norge i løpet av 2009.
- Antall og andel av disse med komedikasjon av legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 - enzymet.
- Antall forskrivere av metadon og valproat syre. Antall med samme forskrivere av legemidlene.
- Summen av antall utleveringer av legemidler. Resultatene blir oppgitt i gjennomsnitt og median.
- Summen av utlevert mengde målt i definerte døgdoser (DDD) av legemiddel. Resultatene blir oppgitt i gjennomsnitt og median.

### Ulike definisjoner

- Metadonbrukere er brukere av metadon som har fått utlevert minimum 2 resepter på metadon over et tidsrom på minimum 6 måneder i Norge i løpet av 2009.
- Metadonbrukere som kun har fått metadon av substitusjonslegemidlene blir omtalt som metadonbrukere som har fått kun metadon.

- Metadonbrukere som har fått metadon, buprenorfin og/eller buprenorfin - nalokson blir omtalt som metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin - legemidler.
- Komedikasjon – metadonbrukerne har fått utlevert legemidler som potensielt kan interagere med CYP2B6 – enzymet samme år som de har fått utlevert metadon. Det vil si i 2009.
- ATC - koder brukt som den fastsatte verdien og klassifiseringen fra 2009.
- Definerte døgndoser (DDD).

### 3.5 Analyser og datapresentasjon

Følgende resultater blir presentert for studiepopulasjonen (n=2489), de som fikk kun metadon av substitusjonslegemidlene (n=2259) og de som fikk metadon og buprenorfin og/eller buprenorfin – nalokson (n=230).

- Kjønn
- Aldersgrupper
- Geografisk tilhørighet
- Dosering av metadon
- Dosering av metadon i de ulike helseregionene
- Andel med bruk av legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 – enzymet
- Dosering av legemidler med interaksjonspotensiale
- Dosering av legemidler med interaksjonspotensiale i de ulike helseregionene
- Antall forskrivere

## 3.6 Analyseverktøy

Alle analysene i studien ble gjennomført ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS (Statistical Package For Social Science) versjon 19.0. Programmet er et statistikk- og databehandlingsprogram som ble brukt til for å utføre analyser. De tabellene og figurene som finnes i studien er utformet ved hjelp av Microsoft Excel 2007 versjonen, og Microsoft Powerpoint 2007 versjonen.

I utgangspunktet ble det ikke gjennomført statistiske analyser mellom grupper. Grunnen til det er at hele den Norske populasjonen av metadonbrukere i 2009 er tatt med i studien. Det vil si at det ikke er utført en seleksjon i materialet, og de deskriptive dataene gir derfor grunnlag for valide konklusjoner. Et unntak er gjort for å undersøke kjønnsforskjeller i forhold til bruk av legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6. Den statistiske analysen ble utført ved hjelp av kjiqvadrattesten som var satt til signifikansnivå  $p < 0,05$  (Ringdal, 2009).

## 3.7 Etikk

Reseptregisterets formål er blant annet å fremme og gi grunnlag for forskning, og utredning i den hensikt å kunne belyse positive, og negative effekter av legemiddelbruk.

Forskningsdeltakelse fra grupper som anses som særlig sårbare, eksempelvis opioid avhengige, stiller blant annet krav til samtykkekompetanse. Dette kravet kan føre til forskningsetiske utfordringer i forhold til forståelsesevne og/eller frivillighet (Watten & Waal, 2001). Personvern og etikk er viktige i denne type forskning, og flere lover forvalter hensynet til personvern.

To viktige lovverk i denne sammenheng er personopplysningsloven og helsepersonelloven (Helse & omsorgsdepartementet, 1999; Justis & beredsskapsdepartementet, 2000).

Denne studien er en registerstudie basert på data fra Reseptregisteret. I slike registre er personopplysninger pseudonymisert slik at hensynet til personvern er ivaretatt. Bruken av Reseptregisteret og andre helseregistre er regulert av Helsepersonelloven og Helseregisterloven (Helse & omsorgsdepartementet, 1999; Justisdepartementet, 2001). Det settes klare grenser for bruken av opplysninger som fremkommer i registeret. Vilkårene settes av hensyn til personvern, og for å unngå unødig og ukontrollert bruk av registeret. Vilkårene for

utlevering av opplysninger fra Reseptregisteret må være i samsvar med Forvaltningsloven (Justis & beredsskapsdepartementet, 1967).

Reseptregisteret er et sentralt helseregister, og det er ikke anledning til å reservere seg mot registrering i dette registeret. I Helseregisterloven § 8 (2001) er grunnlaget for bestemmelsen at helseopplysninger bare skal behandles pseudonymisert. Innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptregisteret er regulert i Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger (Helse & omsorgsdepartementet, 2003). Enhver som behandler opplysninger som fremkommer av Reseptregisteret har taushetsplikt etter Helseregisterloven. Alle opplysninger som utleveres etter søknad skal slettes straks prosjektet er avsluttet, og enhver med tilgang til opplysninger i Reseptregisteret har taushetsplikt. Dette er hjemlet i både i Helsepersonelloven og Forvaltningsloven (Helse & omsorgsdepartementet, 1999; Justis & beredsskapsdepartementet, 1967).

Nasjonalt folkehelseinstitutt (NFI) er databehandlingsansvarlig institusjon for Reseptregisteret, og har utarbeidet retningslinjer for utlevering av data. Alle data fra registeret kan kun bli utlevert til bruk innen registerets formål. Datakildene (filene) i denne studien er utlevert etter søknad.





# 4 Resultater

## 4.1 Metadonbrukere

Figur 4.1 viser studiepopulasjonens (n=2489) inndeling av metadonbrukere i metadongrupper.

Studiepopulasjonen er delt inn i 2 hovedgrupper:

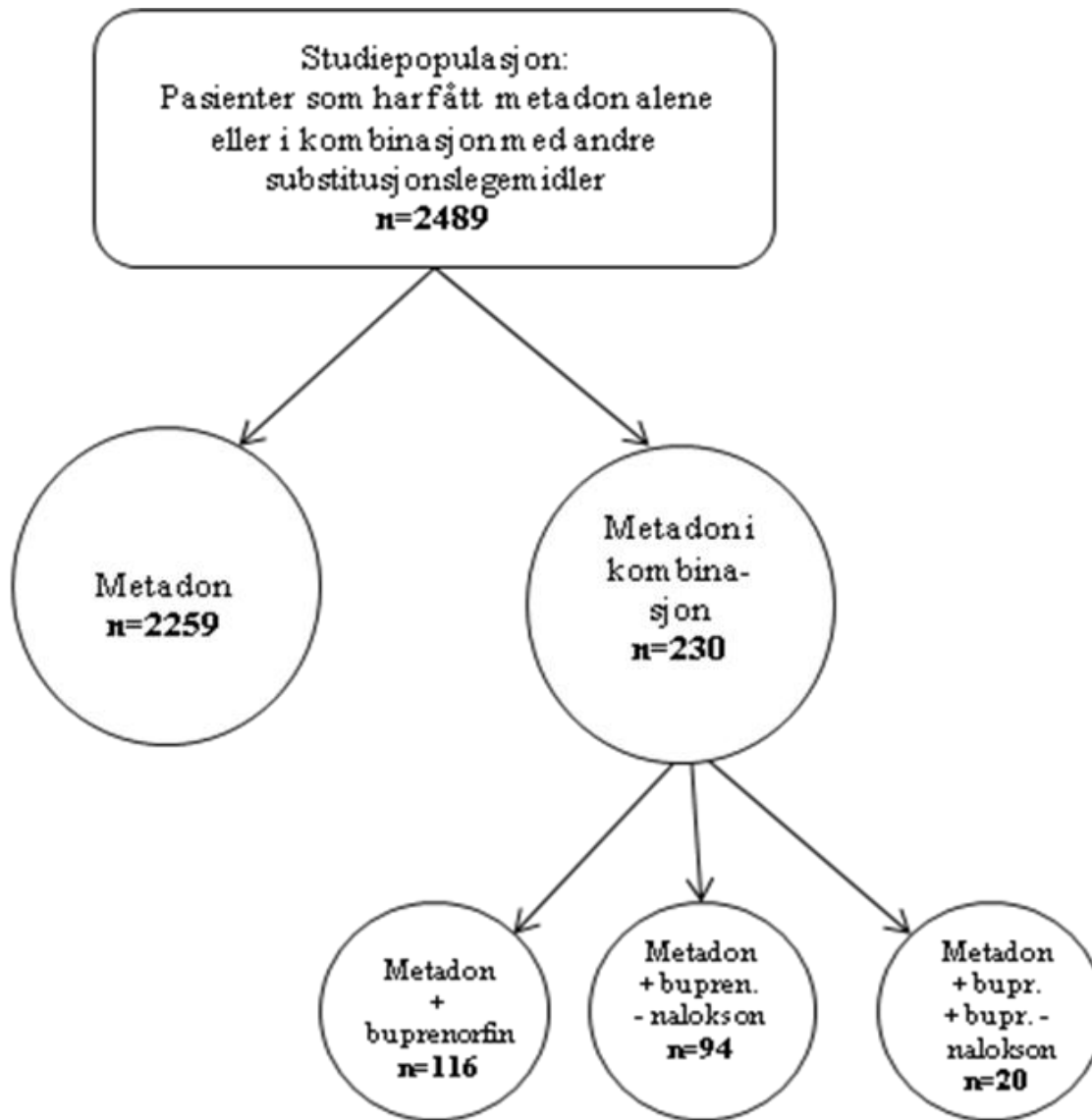
- 1) Metadonbrukere som har fått kun metadon av substitusjonslegemidlene (n=2259).
- 2) Metadonbrukere som har fått metadon i kombinasjon med substitusjonslegemidlene buprenorfin og/eller buprenorfin – nalokson (n=230).

Metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin - legemidler er delt inn i 3 undergrupper:

- a) Metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin (n=116)
- b) Metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin – nalokson (n=94).
- c) Metadonbrukere som har fått metadon, buprenorfin og buprenorfin – nalokson (n=20).

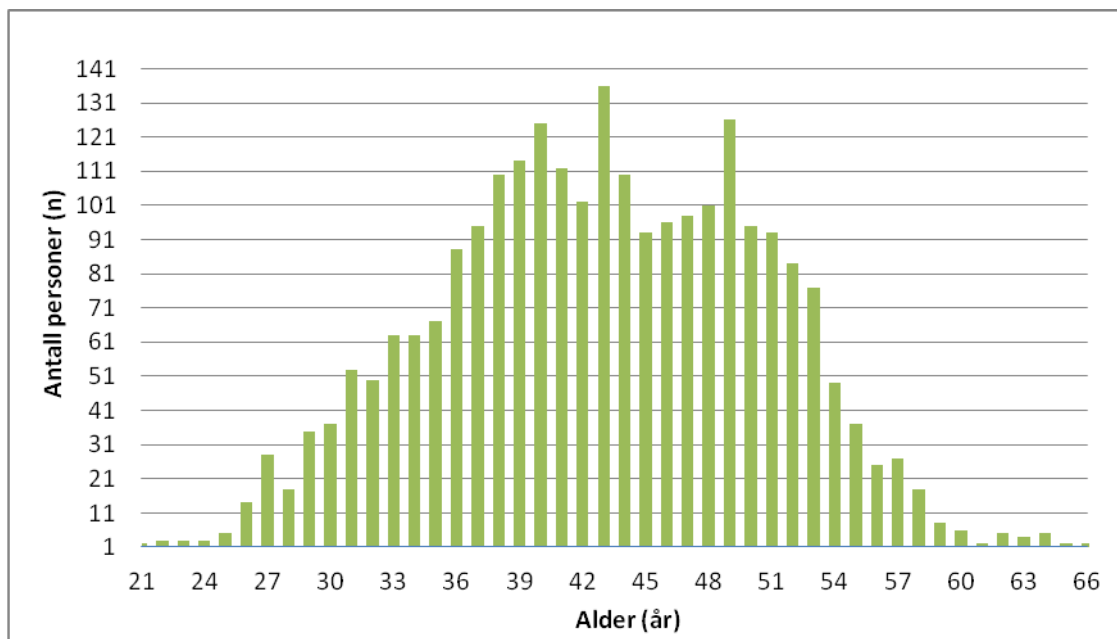
Metadonbrukere som har fått kun metadon av substitusjonslegemidlene vil bli omtalt som metadonbrukere som har fått kun metadon. De som har fått en kombinasjon av metadon og de andre substitusjonslegemidlene buprenorfin, og buprenorfin - nalokson vil bli omtalt som metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin - legemidler.

Figur 4.1: Inndeling av studiepopulasjonen



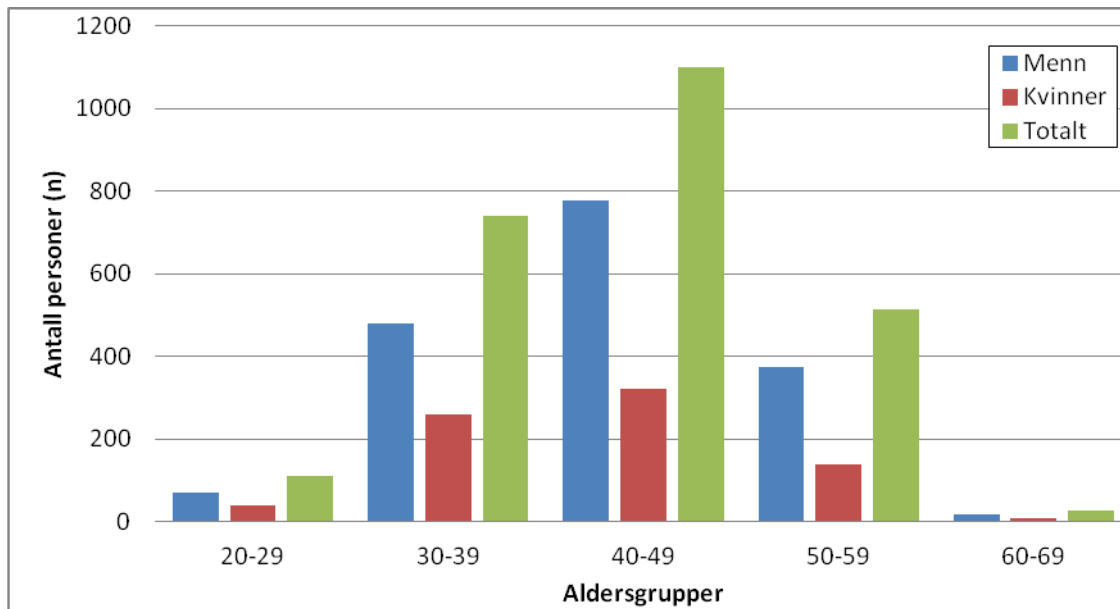
#### 4.1.1 Karakteristika av studiepopulasjonen – alder, kjønn og helseregioner.

Mennene utgjorde 69,1 % (n=1719) av metadonbrukerne i studiepopulasjonen. I figur 4.2 vises aldersspesifikk fordeling av studiepopulasjonen. Gjennomsnittsalder var 42,9 år (43,3 for menn, 42,1 for kvinner), mens median var 43 år (43 for menn og 42 for kvinner). Det var flest personer i alderen fra 36 år til 43 år (882 brukere totalt). Disse utgjorde 35,3 % av studiepopulasjonen. Den yngste personen som fikk utlevert metadon var 21 år, og den eldste 66 år.



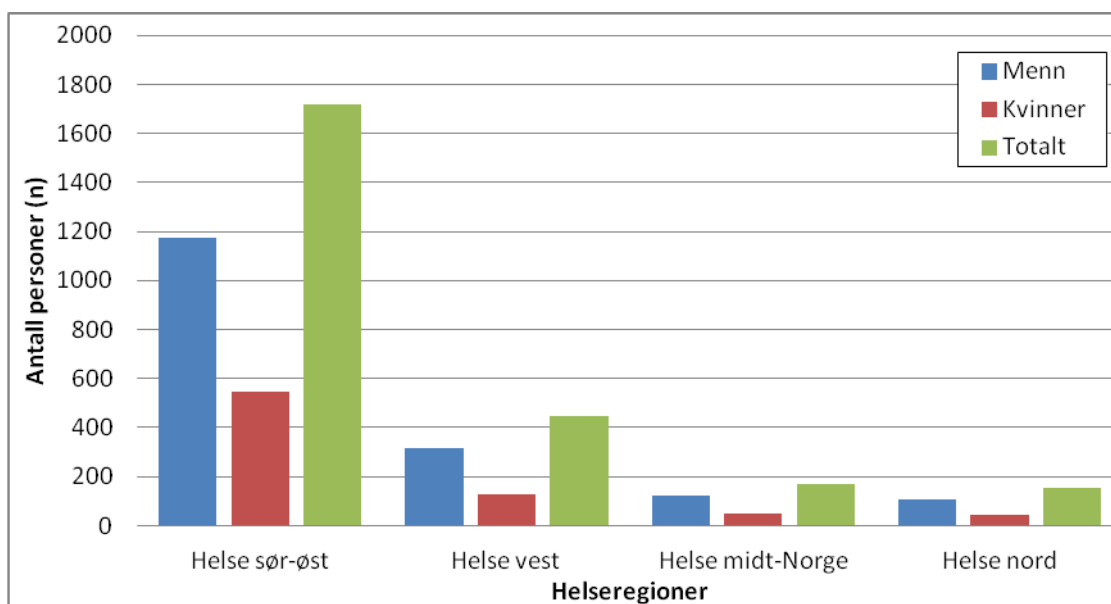
Figur 4.2: Aldersfordeling blant metadonbrukere i Norge 1.1.2009-31.12.2009, n=2489.

Figur 4.3 viser antallet av kvinnelige og mannlige metadonbrukere fordelt på aldersgrupper. Høyest antall brukere ble observert i aldersgruppen 40-49 år, og lavest antall ble observert i aldersgruppen 60 – 69 år.



Figur 4.3: Antall metadonbrukere i Norge i perioden 1.1.2009-31.12.2009 fordelt på kjønn og aldersgrupper, n=2489.

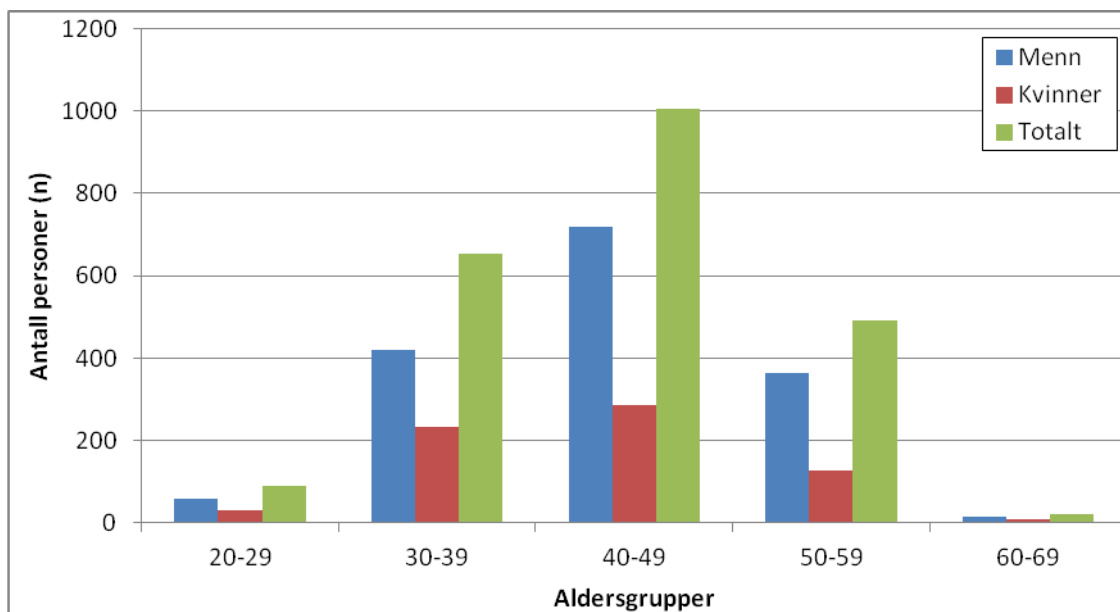
Figur 4.4 viser antallet mannlige og kvinnelige metadonbrukere fordelt på de fire helseregionene Helse sør - øst, Helse vest, Helse midt – Norge og Helse nord. Det største antallet metadonbrukere ble observert i Helse sør – øst. Andelen metadonbrukere i denne helseregionen utgjorde 68 % (1718 personer totalt) av studiepopulasjonen. Lavest andel av metadonbrukere ble observert i Helse – nord. Disse personene utgjorde 6,2 % av metadonbrukerne (153 personer totalt). Videre følger Helse midt – Norge med 6.9 % (170 personer totalt), og til sist Helse vest som hadde en andel på 18 % av studiepopulasjonen (448 personer totalt).



Figur 4.4: Antall metadonbrukere i Norge i perioden 1.1.2009-31.12.2009 i Norge fordelt på helseregioner og kjønn, n=2489

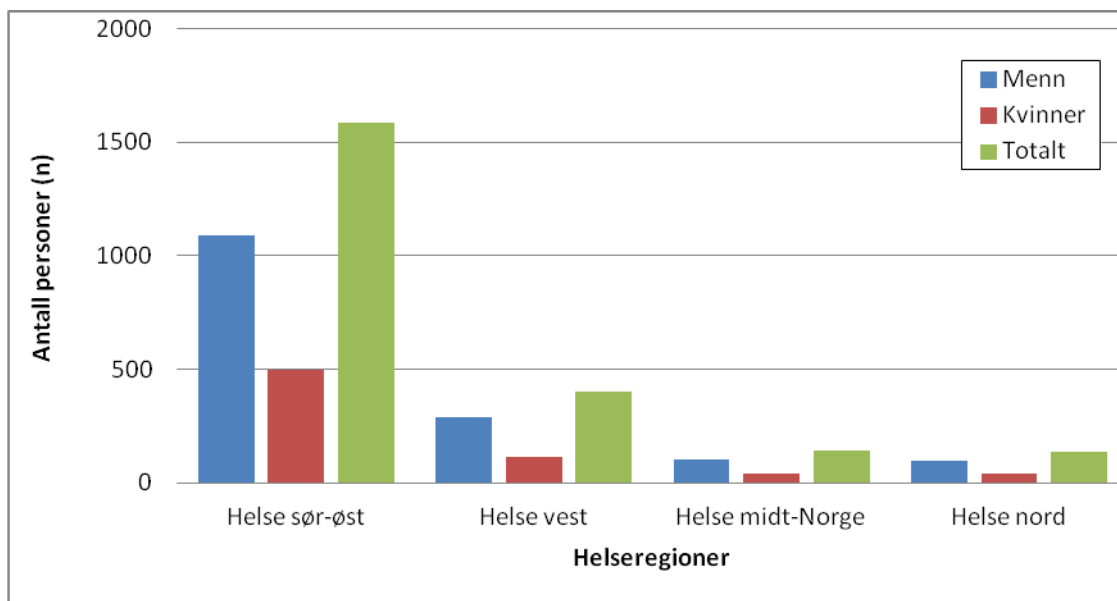
#### 4.1.2 Karakteristika av de som har fått kun metadon - alder, kjønn og helseregioner

Figur 4.5 viser antallet av kvinnelige og mannlige metadonbrukere som har fått kun metadon (n=2259) fordelt på aldersgrupper. Høyest antall brukere ble observert i aldersgruppen 40-49 år, og lavest antall ble observert i aldersgruppen 60 – 69 år. Mennene utgjorde 69,6 % av populasjonen. Gjennomsnittsalderen var 43,5 år (43,5 år for menn, 42,2 år for kvinner), mens median var 43år (43 år for menn, 42 år for kvinner). Den yngste personen som fikk kun metadon var 21 år, og den eldste var 66 år. Det var flest metadonbrukere i alderen 40 - 49 år. Antallet brukere av metadon økte jevnt med alderen fra 21 år, men avtok etter fylte 50 år.



Figur 4.5: Antall metadonbrukere som har fått kun metadon i Norge i perioden 1.1.2009-31.12.2009 fordelt på aldersgrupper og kjønn, n=2259.

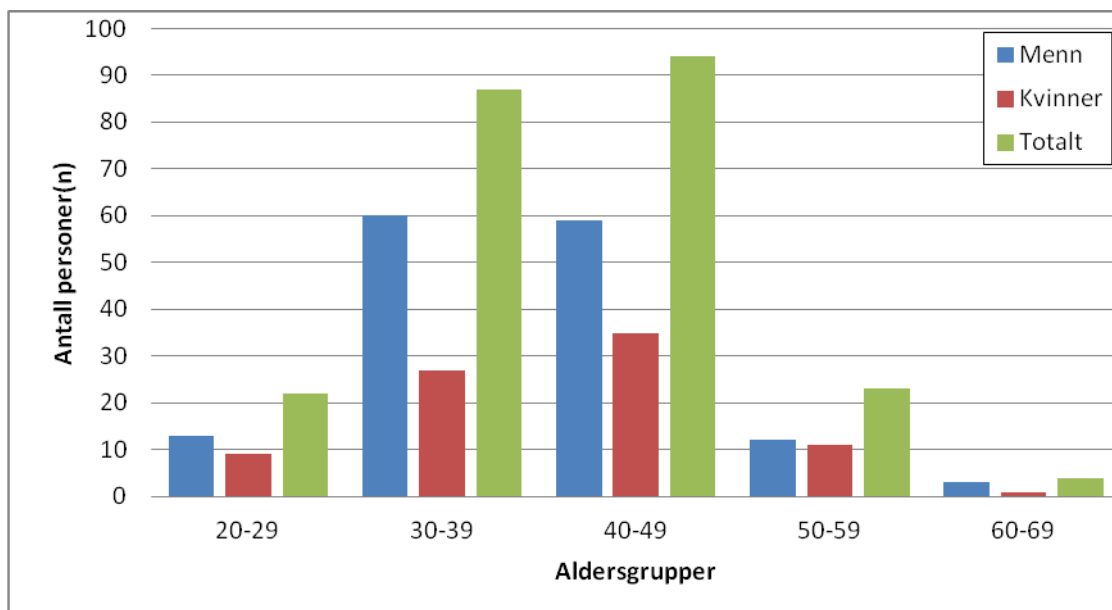
Figur 4.6: viser antallet mannlige og kvinnelige metadonbrukere fordelt på de fire helseregionene: Helse sør - øst, Helse vest, Helse midt – Norge og Helse nord. Den største andelen av metadonbrukere som fikk kun metadon ble observert i Helse sør – øst. Metadonbrukerne i denne helseregionen utgjorde 70,2 % (1586 personer totalt) av populasjonen. Lavest andel av metadonbrukere ble funnet i Helse – nord, 5,9 % (400 personer totalt). Videre følger Helse midt – Norge med 6,2 % (139 personer totalt), og til sist Helse vest som hadde en andel på 17,7 % av metadonbrukerne (134 personer totalt).



Figur 4.6: Antall metadonbrukere som har fått kun metadon i Norge i perioden 1.1.2009-31.12.2009 fordelt på helseregioner og kjønn, n=2259.

### 4.1.3 Karakteristika av de som har fått metadon og buprenorfin - legemidler – alder, kjønn og helseregioner

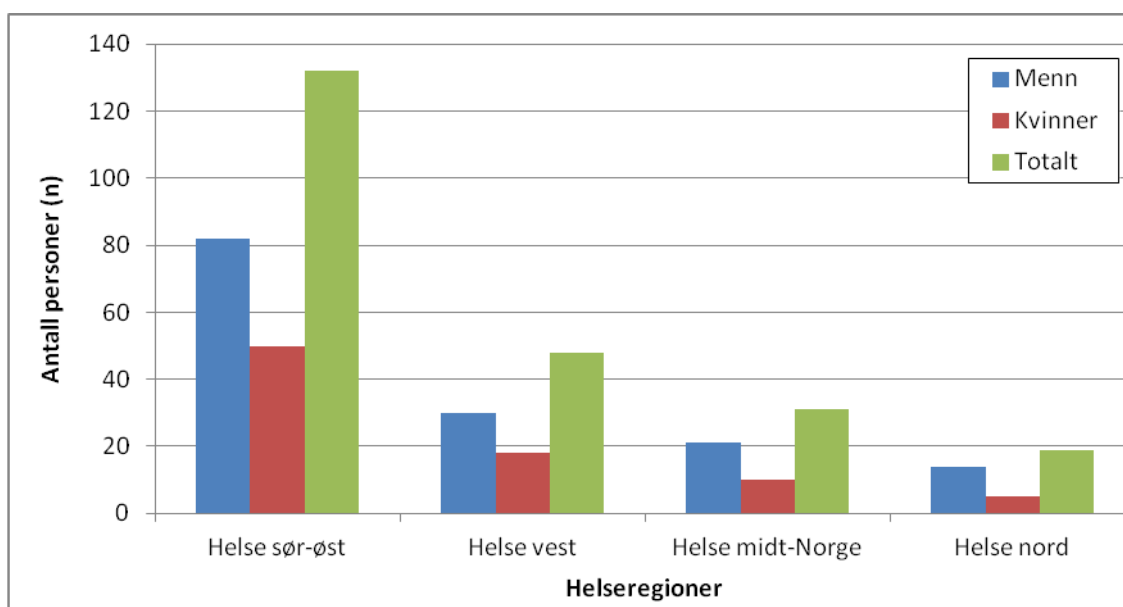
230 personer totalt fikk metadon og buprenorfin - legemidler. Disse personene utgjorde 9,3 % av studiepopulasjonen. Figur 4.7 viser antallet menn og kvinner fordelt på aldersgrupper. Kjønnfordelingen var 147 menn og 83 kvinner. mennene utgjorde 63,9 % av populasjonen. Gjennomsnittsalderen var 40,3 år (40,2 år for menn, 40,3 år for kvinner), mens median var 40 år (40 år for menn, 40,3 år for kvinner). Den yngste pasienten som fikk metadon og buprenorfin - legemidler var 21 år og den eldste var 65 år. I denne metadongruppen var det flest brukere i alderen 30 – 49 år.



Figur 4.7: Antall metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin - legemidler i Norge i perioden 1.1.2009-31.12.2009 fordelt på aldersgrupper og kjønn, n=230



Figur 4.8 viser antallet metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin - legemidler fordelt på kjønn, og helseregioner. 57,4 % (132 personer totalt) var tilhørende Helse sør – øst. Helse vest representerte den nest største helseregionen med 20,9 % av gruppen (48 personer totalt). Den tredje største helseregionen i denne metadongruppen var Helse midt – Norge med en andel på 13,3 % (31 personer totalt). Helseregionen med den laveste andelen metadonbrukere var Helse nord. Andelen i denne regionen utgjorde 8,3 % (19 personer totalt) av de personene som fikk metadon og buprenorfin - legemidler.

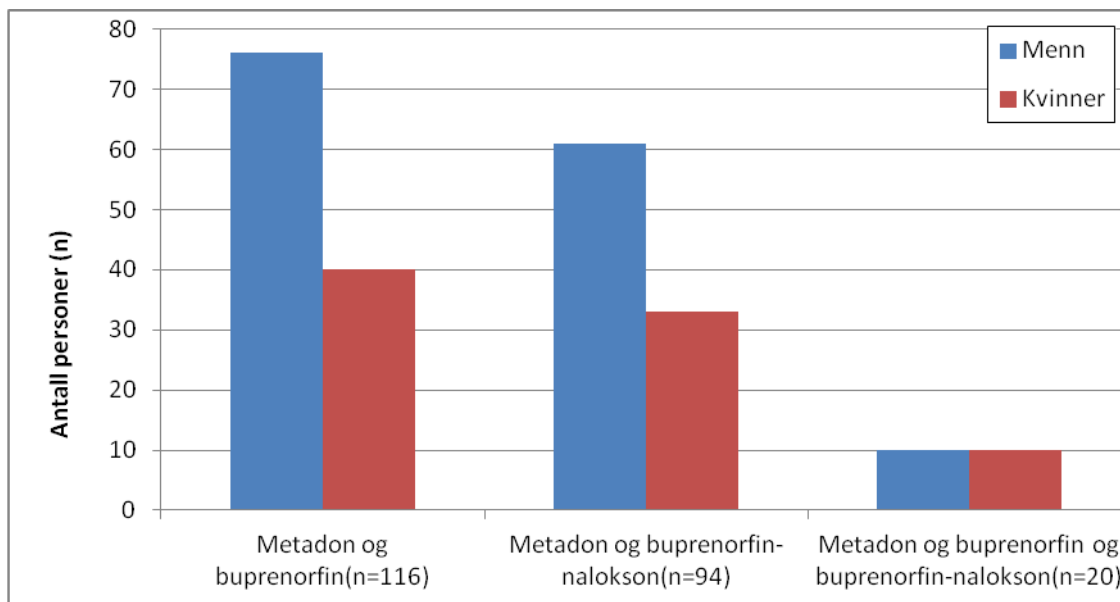


Figur 4.8 Antall metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin - legemidler i Norge i perioden 1.1.2009-31.12.2009, fordelt på helseregioner og kjønn, n=230.

Metadonbrukere som fikk metadon og buprenorfin utgjorde 50,4 % (116 personer totalt), de som fikk metadon og buprenorfin – nalokson utgjorde 40,9 % (94 personer totalt), og de som fikk en kombinasjon av alle tre legemidler utgjorde 8,7 % (20 personer totalt) av gruppen som fikk metadon og buprenorfin – legemidler.

Kjønnsesifikk fordelingen i gruppene som fikk metadon og buprenorfin - legemidler viste en andel på 65,5 % menn i gruppen som fikk metadon og buprenorfin, en andel på 64,9 % menn i gruppen som fikk metadon og buprenorfin – nalokson, og en andel på 50 % menn i metadongruppen som fikk en kombinasjon av de tre legemidlene. I sistnevnte gruppe var det like mange menn som kvinner.

Figur 4.9 viser antallet av menn og kvinner i gruppen som har fått metadon og buprenorfin - legemidler, fordelt på de som har fått metadon og buprenorfin, metadon og buprenorfin – nalokson og de som har fått en kombinasjon av de tre substitusjonslegemidlene.



Figur 4.9: Antall metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin - legemidler i Norge i perioden 1.1 2009-31.12.2009, fordelt på kjønn og kombinasjonen av substitusjonslegemidler (n=230).

## 4.2 Mengde

### 4.2.1 Mengde metadon i studiepopulasjonen

I tabell 4.1 vises gjennomsnitt og median verdi av summen av antall utleveringer og mengden av utlevert metadon målt i DDD i studiepopulasjonen. Summen av antall utleveringer var tilnærmet lik hos begge kjønn, et gjennomsnitt på 30 utleveringer for menn og 29 for kvinner. Utlevert mengde metadon målt i DDD var noe høyere i gruppen blant menn, 1434 DDD hos menn og 1411 hos kvinner. Dette tilsvarer en gjennomsnittlig døgndose på 98 mg metadon for menn og 93 mg for kvinner.

	Menn (n= 1719)		Kvinner (n=770)		Totalt (n=2489)	
	Sum antall utleveringer	Sum mengde DDD	Sum antall utleveringer	Sum mengde DDD	Sum antall utleveringer	Sum mengde DDD
gjennomsnitt	30	1434	29	1361	30	1411
median	23	1432	23	1321	23	1400

Tabell 4.1: Gjennomsnitt og median verdi av summen av antall utleveringer, og mengden av utlevert metadon målt i DDD, i Norge i perioden 1.1 2009-31.12.2009, fordelt på kjønn, og totalt, n=2489.

DDD Definert Døgndose

Tabell 4.2 viser gjennomsnitt av summen av antall utleveringer og mengden av utlevert metadon målt DDD i studiepopulasjonen, fordelt på kjønn og helseregioner. Antall utleveringer var noe høyere i Helse midt-Norge enn i de andre helseregionene. Helse vest var den av helseregionene med lavest antall utleveringer. Kjønnsspesifikk fordeling viste at summen av antall utleveringer var høyest hos menn i Helse sør – øst, mens kvinnene hadde høyest antall utleveringer i helseregionene Helse – vest og Helse midt – Norge. I Helse nord var gjennomsnittet av antall utleveringer likt fordelt mellom kjønnene. Summen av mengden av utlevert metadon målt i DDD var høyest i Helse Nord og lavest i Helse vest for begge kjønn. Gjennomsnittlig døgndose av metadon i Helse nord var 117 mg for menn og 106 mg for kvinner. Kjønnsspesifikk fordeling viste at summen av mengden av utlevert metadon målt i DDD var høyest blant menn i alle helseregioner.

Helse-regioner	Menn (n= 1719)			Kvinner (n= 770)		
	n	Sum antall utleveringer(gj.snitt)	Sum mengde DDD (gj.snitt)	n	Sum antall utleveringer(gj.snitt)	Sum mengde DDD (gj.snitt)
Helse sør-øst	1172	31	1439	546	29	1380
Helse vest	318	24	1330	130	27	1254
Helse midt-Norge	120	31	1410	50	34	1268
Helse nord	109	29	1708	44	29	1548

Tabell 4.2: Gjennomsnitt av summen av antall utleveringer, og mengden av utlevert metadon målt i DDD, i Norge i perioden 1.1 2009-31.12.2009, fordelt på helseregioner og kjønn, n=2489.

DDD Definert Døgn dose

## 4.2.2 Mengde metadon hos de som har fått kun metadon

I tabell 4.3 vises gjennomsnitt og median verdi av summen av antall utleveringer, og mengden av utlevert metadon målt i DDD blant de som fikk kun metadon. Summen av antall utleveringer var tilnærmet lik for begge kjønn, et gjennomsnitt på 31 utleveringer for menn og 30 hos kvinner. Mengden av utlevert metadon målt i DDD var noe høyere i gruppen blant menn, 1505 DDD for menn og 1445 for kvinner. Dette tilsvarer en døgndose på 103 mg metadon for menn og 99 mg for kvinner.

	Menn (n= 1572)		Kvinner (n=687)		Totalt (n=2259)	
	Sum antall utleveringer	Sum mengde DDD	Sum antall utleveringer	Sum mengde DDD	Sum antall utleveringer	Sum mengde DDD
gjennomsnitt	31	1505	30	1445	30	1488
median	24	1460	24	1402	24	1488

Tabell 4.3: Gjennomsnitt og median av summen av antall utleveringer, og mengden av utlevert metadon målt i DDD, i Norge i perioden 1.1 2009-31.12.2009 i metadongruppen som fikk kun metadon, fordelt på kjønn og totalt, n=2259.

DDD Definert Døgn dose

Tabell 4.4 viser gjennomsnitt av summen av antall utleveringer, og mengden av utlevert metadon målt i DDD fordelt på kjønn og helseregioner blant de som fikk kun metadon. Antall utleveringer var høyere i Helse midt - Norge enn i de andre helseregionene. Helse vest var den av helseregionene med lavest antall utleveringer. Kjønnsspesifikk fordeling viste at summen

av antall utleveringer var høyest blant menn i Helse sør – øst, mens kvinnene hadde flest utleveringer i Helse midt - Norge. Summen av mengden av utlevert metadon målt i DDD var høyest i Helse Nord og lavest i Helse vest hos begge kjønn. Gjennomsnittlig døgndose metadon var 123 mg for menn i Helse nord og 112 mg for kvinner. I Helse vest var gjennomsnittlig døgndose 93 mg for menn og 90 mg for kvinner. Kjønnsspesifikk fordeling viste at summen av mengden av utlevert metadon var høyest blant menn i alle helseregioner.

Helse-regioner	Menn (n= 1572)			Kvinner (n= 687)		
	n	Sum antall Utleveringer(gj.snitt)	Sum mengde DDD(gj.snitt)	n	Sum antall Utleveringer( gj.snitt)	Sum mengde DDD(gj.snitt)
Helse sør-øst	1090	32	1505	496	30	1464
Helse vest	288	25	1392	112	27	1319
Helse midt-Norge	99	33	1545	40	39	1409
Helse nord	95	30	1827	39	31	1639

Tabell 4.4: Gjennomsnitt av summen av antall utleveringer, og summen av utlevert mengde metadon målt i DDD, i Norge i perioden 1.1 2009-31.12.2009 i metadongruppen som fikk kun metadon, fordelt på kjønn og helseregioner, n=2259.

DDD Definert Døgndose

#### 4.2.3 Mengde metadon hos de som har fått metadon og buprenorfin - legemidler

I tabell 4.5 vises gjennomsnitt og median verdi av summen av antall utleveringer, og mengden av utlevert metadon målt i DDD hos de som fikk metadon og buprenorfin - legemidler.

Summen av antall utleveringer var noe høyere hos menn, et gjennomsnitt på 23 utleveringer mot 21 utleveringer hos kvinner. Gjennomsnittlig sum av mengde av utlevert metadon målt i DDD var noe høyere i gruppen blant menn, 671 DDD hos menn og 650 hos kvinner. Dette tilsvarer en gjennomsnittlig døgndose metadon på 46 mg for menn, og 45 mg for kvinner.

	Menn (n= 147)		Kvinner (n=83)		Totalt (n=230)	
	Sum antall utleveringer	Sum mengde DDD	Sum antall utleveringer	Sum mengde DDD	Sum antall utleveringer	Sum mengde DDD
gjennomsnitt	23	671	21	650	22	663
median	16	657	17	575	16	619

Tabell 4.5: Gjennomsnitt og median av sum av antall utleveringer og mengden av metadon målt i DDD, i Norge i perioden 1.1 2009-31.12.2009 i gruppen som fikk metadon og buprenorfin - legemidler, fordelt på kjønn og totalt, n=230.

DDD Definert Døgdose

Tabell 4.6 viser gjennomsnitt av summen av antall utleveringer, og mengden av utlevert metadon målt i DDD, fordelt på kjønn og helseregioner blant de som fikk metadon og buprenorfin - legemidler. Antall utleveringer var høyere i Helse sør - øst enn i de andre helseregionene. Hos mennene var Helse nord den helseregionen som hadde høyest antall utleveringer, mens Helse vest var den helseregionen med lavest antall utleveringer. Kvinnene hadde flest utleveringer i Helse sør – øst og færrest i Helse midt – Norge. Kjønnsspesifikk fordeling viste at summen av antall utleveringer var høyest blant mennene i samtlige helseregioner bortsett fra Helse vest hvor kvinnene hadde flest utleveringer. Summen av mengden av utlevert metadon målt i DDD var høyest i Helse Nord hos mennene, og Helse vest hos kvinnene. Lavest mengde blant menn ble utlevert i Helse vest og blant kvinnene i Helse midt – Norge. Kjønnsspesifikk fordeling viste at mengden av utlevert metadon var høyest blant menn i tre av helseregionene, men at kvinnene fikk utlevert en større mengde metadon enn mennene i Helse vest. Gjennomsnittlig døgndose av utlevert metadon for menn var 62 mg i Helse nord og 40 mg i Helse sør – øst. For kvinner var gjennomsnittlig døgndose av utlevert metadon 58 mg i Helse vest og 38 mg i Helse sør – øst.

Helse-regioner	Menn (n= 147)			Kvinner (n= 83)		
	n	Sum antall utleveringer(gj.snitt)	Sum mengde DDD (gj.snitt)	n	Sum antall utleveringer(gj.snitt)	Sum mengde DDD(gj.snitt)
Helse sør - øst	82	28	582	50	22	550
Helse vest	30	18	736	18	21	846
Helse midt-Norge	21	23	772	10	14	705
Helse nord	14	26	900	5	20	836

Tabell 4.6: Gjennomsnitt av sum av antall utleveringer og mengden av utlevert metadon målt i DDD, i Norge i perioden 1.1 2009-31.12.2009 i gruppen som fikk metadon og buprenorfin - legemidler, fordelt på kjønn og helseregioner, n=230.

DDD Definert Døgdose

## **4.3 Utlevering av legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6**

### **4.3.1 Utlevering av legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 i studiepopulasjonen**

Tabell 4.7 viser antall og andel av studiepopulasjonen med komedikasjon av CYP2B6 – inhibitorer, induktorer og substrater, fordelt på kjønn og legemiddel. 8,3 % (207 personer totalt) fikk utlevert minimum ett slikt legemiddel. Kjønnsspesifikke forskjeller viser at 7,7 % av mennene (133 personer totalt) og 9,6 % av kvinnene (74 personer totalt) fikk utlevert slike legemidler. Det var signifikante kjønnsspesifikke forskjeller i andelen av utleverte legemidler med potensiale for å interagere med metadon gjennom CYP2B6 ( $p < 0.05$ ).

CYP2B6 – inhibitorene fluoksetin (N06AB03), parosetin (N06AB05) og sertralin (N06AB06) befinner seg i gruppen av SSRI - legemidler. Andelen som fikk utlevert minimum ett av disse legemidlene utgjorde 2,1 % av studiepopulasjonen (52 personer totalt). 2,1 % av mennene (36 personer totalt) og 2,1 % (16 personer totalt) av kvinnene fikk utlevert disse SSRI - legemidlene.

Valproic acid (ATC kode N03AG01) er et CYP2B6-substrat. Andelen metadonbrukere som fikk utlevert dette legemidlet utgjorde 3,4 % (totalt 85 personer) av studiepopulasjonen. 2,9 % av mennene fikk utlevert valproat syre (50 personer totalt) mot 4,5 % av kvinnene (35 personer totalt). Dette viser at en betydelig større andel av kvinnene fikk forskrevet dette legemidlet.

### **Aldersfordeling av metadonbrukere som fikk forskrevet SSRI i studiepopulasjonen**

Aldersfordeling av metadonbrukere som ble komedisinert med SSRI – legemidler viste at 1,8 % i aldersgruppen 20 – 29 år fikk utlevert de inkluderte legemidlene, 1,9 % i aldersgruppen 30 – 39 år, 2,1 % i aldersgruppen 40 – 49 år, 2,1 % i aldersgruppen 50 - 59 år og 7,7 % i aldersgruppen 60 – 69 år ble komedisinert med SSRI - legemidlene. Dette viser at andelen i hver av aldersgruppene lå forholdsvis stabilt på rundt 2 % bortsett fra i aldersgruppen 60 – 69.



Tabell 4.7: Antall og andel av studiepopulasjonen i Norge i 2009 med komedikasjon av legemidler som er CYP2B6-inhibitorer, induktorer eller substrater, fordelt på kjønn og legemidler (n=2489)

		Menn (n= 1719)		Kvinner (n= 770)	
ATC-kode	Virkestoff	n	%	n	%
<b>Inhibitorer</b>					
J05AE03	Ritonavir	12	1	5	1
J05AG01	Nevirapin	1	0,1	1	0,1
N06AB03	Fluoksetin	6	0,4	4	1
N06AB05	Paroksetin	14	1	3	0,4
N06AB06	Sertralin	16	1	9	1
<b>Induktorer</b>					
D01AC01	Klotrimazol	3	0,2	3	0,4
H02AB04	Metylprednisolon	2	0,1	2	0,3
H02AB06	Prednisolon	57	3	39	5
H02AB08	Triacinalon	4	0,2	4	0,5
J04AB02	Rifampicin	1	0,1	0	0
J05AE03	Ritonavir	12	1	5	1
J05AG03	Efivarenz	4	0,2	1	0,1
N03AA02	Fenobarbital	0	0	1	0,1
N03AB02	Fenytoin	1	0,1	1	0,1
N03AF01	Karbamazepin	18	1	3	0,4
R03BA02	Budesonid	6	0,3	6	1
R03BA05	Flutikason	7	0,4	6	1
<b>Substrater</b>					
J05AG01	Nevirapin	1	0,1	1	0,1
J05AG03	Efivarenz	4	0,2	1	0,1
J05AR01	Zidovudine og lamivudine	8	0,5	8	1
J05AR06	Emtricitabine, tenofovir disproxil og efivarenz	1	0,1	1	0,1
N03AG01	Valproat syre	50	3	35	5
N06AB06	Sertralin	16	1	9	1
N06AX12	Bupropion	5	0,3	1	0,1

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk

Tabell I i vedlegget viser antall og andel av Norges befolkning i 2009 som har fått utlevert tilsvarende legemidler.

Tabell 4.8 viser antall av studiepopulasjonen i Norge i 2009 med komedikasjon av legemidler som er CYP2B6-inhibitorer, induktorer og substrater, fordelt på kjønn, gjennomsnitt av antall utleveringer og gjennomsnittlig utlevert mengde metadon målt i DDD. Summen av antall utleveringer var høyest blant menn for de aller fleste legemidlene. Unntaket var utleveringer av legemidler med ATC – kode H02AB04, H02AB06 og R03BA02 som er legemidler innen gruppen av glukocortikoider. Samtlige av disse legemidlene er CYP2B6 – induktorer som kan senke serumkonsentrasjonen av metadon. Mennene fikk gjennomgående utlevert en større mengde av legemidlene enn kvinnene. Unntaket var for legemidlene som nevnt ovenfor i tillegg til CYP2B6 – inhibitoren fluoksetin hvor kvinnene fikk utlevert gjennomsnittlig en noe større mengde enn menn. For tre av disse legemidlene var forskjellene små. Den største kjønnsspesifikke forskjellen var for gjennomsnittlig utlevert mengde av metylprednisolon (H02AB04) målt i DDD. Gjennomsnittlige døgndose var 1,6 mg for menn og 7,1 mg for kvinner.

Tabell 4.8: Antall av studiepopulasjonen i Norge i 2009 med komedikasjon av legemidler som er CYP2B6 – inhibitorer, induktorer og substrater, fordelt på kjønn, gjennomsnitt av summen av antall utleveringer og utlevert mengde av legemiddel målt i DDD (n=2489).

		Menn (n= 1719)			Kvinner (n=770 )			Totalt (n=2489)		
ATC - kode	Virkestoff	n	Sum antall utleveringer (gj.snitt)	Sum mengde DDD (gj.snitt)	n	Sum antall utleveringer (gj.sitt)	Sum mengde DDD (gj.snitt)	n	Sum antall utleveringer (gj.snitt)	Sum mengde DDD (gj.snitt)
<b>Inhibitor</b>										
J05AE03	Ritonavir	12	5	28	5	3	19	17	5	26
J05AG01	Nevirapin	1	3	270	1	2	180	2	3	225
N06AB03	Fluoksetin	6	6	292	4	3	308	10	5	298
N06AB05	Paroksetin	14	5	407	3	2	222	17	4	374
N06AB06	Sertralin	16	5	566	9	2	342	25	4	486
<b>Induktor</b>										
D01AC01	Klotrimazol	3	2	salve	3	1	salve	6	1,5	salve
H02AB04	Metylprenisolon	2	1	80	2	3	347	4	2	213
H02AB06	Prednisolon	57	2	122	39	2	124	96	2	123
H02AB08	Triacinalon	4	1	11	4	1	7	8	1	9
J04AB02	Rifampicin	1	1	75	0	0	0	1	1	75
J05AE03	Ritonavir	12	5	28	5	3	19	17	5	26
J05AG03	Efivarenz	4	5	323	1	2	28	5	4	264
N03AA02	Fenobarbital	0	16	571	1	1,5	75	1	6	240
N03AB02	Fenytoin	1	11	187	1	5	233	2	8	210
N03AF01	Karbamazepin	18	2	59	3	1	33	21	2	55
R03BA02	Budesonid	6	2	150	6	2	175	12	2	163
R03BA05	Flutikason	7	4	325	6	1	75	13	3	210
J05AG01	Nevirapin	1	3	270	1	2	180	2	3	225
J05AG03	Efivarenz Zidovudine	4	5	323	1	2	28	5	4	180
J05AR01	og lamivudine Emtricitabine, tenofovir disproxil og	8	6	217	8	7	207	16	6	212
J05AR06	efivarenz	1	1	90	1	1	30	2	1	60
N03AG01	Valproat syre	50	5	114	35	4	90	85	2	90
N06AB06	Sertralin	16	5	566	9	2	342	25	4	486
N06AX12	Bupropion	5	3	127	1	1	15	6	3	108

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk, DDD Definert Døgndose

Tabell 4.9 viser antall og andel av studiepopulasjonen som fikk utlevert legemidler som er CYP2B6 – inhibitorer, induktorer og substrater, fordelt på legemiddel og helseregion.

Studiepopulasjonen er delt inn i fire helseregioner: Helse sør – øst (n=1718), Helse vest (n=448), Helse midt – Norge (n=170) og Helse nord (n=153). Det var totalt 207 personer som fikk utdelt minimum ett legemiddel som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6. I Helse sør - øst var det 155 metadonbrukere som fikk utlevert disse legemidlene. Personene utgjorde 9 % av metadonbrukerne i denne helseregionen. I Helse vest fikk 6,9 % (31 personer totalt) utlevert tilsvarende legemidler. Når en ser på Helse midt – Norge fikk 7,1 % (12 personer totalt) av metadonbrukerne utlevert disse legemidlene. I fjerde og siste helseregion, Helse nord, fikk 5,9 % (9 personer totalt) utdelt legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6. Resultatene viser at det var flest personer i Helse sør - øst og færrest i Helse – nord som fikk utlevert denne typen legemidler.

Legemidlene fluoksetin (N06AB03), paroksetin (N06AB05) og sertralin (N06AB06) er CYP2B6 – inhibitorer. I Helse vest og Helse nord fikk 3 % av metadonbrukerne utlevert de inkluderte SSRI - legemidlene. Det vil si at 11 personer totalt i Helse vest og 4 personer totalt i Helse nord fikk utlevert legemidlene fluoksetin, paroksetin og sertralin. Til sammenligning fikk 2 % i Helse sør – øst (33 personer totalt) og 2 % i Helse midt – Norge (4 personer totalt) utlevert tilsvarende legemidler.

Valproat syre (N03AG01) er et CYP2B6 – substrat. Hvis en estimerer andelen av utlevert legemiddel i helseregionene fikk 4 % (67 personer totalt) utlevert dette legemidlet i Helse sør – øst. Det var i denne helseregionen at den største andelen som fikk utlevert legemidlet ble funnet. I Helse vest fikk 3 % (12 personer totalt) utlevert valproat syre. En andel på 2 % (3 personer totalt) i Helse nord og i Helse midt – Norge fikk 2 % (3 personer totalt) utlevert CYP2B6 – substratet valproat syre.

Tabell 4.9: Antall og andel av studiepopulasjonen i Norge i 2009 som har fått utlevert legemidler som er CYP2B6 -inhibitorer, induktorer og substrater, fordelt på legemiddel og helseregion (n=2489).

Helse-region		Helse sør-øst		Helse vest		Helse midt-Norge		Helse nord	
		(n=1718)		(n=448)		(n=170)		(n=153)	
ATC-kode	Virkestoff	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Inhibitorer</b>									
J05AE03	Ritonavir	13	1	1	0,2	3	2	0	0
J05AG01	Nevirapin	1	0,1	1	0	0	0	0	0
N06AB03	Fluoksetin	9	1	1	0,2	0	0	0	0
N06AB05	Paroksetin	13	1	2	1	1	1	1	1
N06AB06	Sertralin	11	1	8	0,4	3	2	3	2
<b>Induktor</b>									
D01AC01	Klotrimazol	5	0,3	0	0	1	1	0	0
H02AB04	Metylprednisolon	4	0,2	0	0	0	0	0	0
H02AB06	Prednisolon	66	4	11	2,5	10	6	9	6
H02AB08	Triacinalon	5	0,3	3	1	0	0	0	0
J04AB02	Rifampicin	0	0	1	0,2	0	0	0	0
J05AE03	Ritonavir	13	1	1	0,2	3	2	0	0
J05AG03	Efivarens	5	0,3	0	0	0	0	0	0
N03AA02	Fenobarbital	1	0,1	0	0	0	0	0	0
N03AB02	Fenytoin	2	0,1	0	0	0	0	0	0
N03AF01	Karbamazepin	15	1	3	1	2	1	1	1
R03BA02	Budesonid	6	0,3	6	1	0	0	0	0
R03BA05	Flutikason	8	0,5	4	1	0	0	1	1
<b>Substrater</b>									
J05AG01	Nevirapin	1	0,1	1	0,2	0	0	0	0
J05AG03	Efivarens	5	0,3	0	0	0	0	0	0
J05AR01	Zidovudine og lamivudine	14	1	1	0,2	1	1	0	0
	Emtricitabine, tenofovir disproxil og efivarens								
J05AR06	efivarens	2	0,1	0	0	0	0	0	0
N03AG01	Valproat syre	67	4	12	3	3	2	3	2
N06AB06	Sertralin	11	1	8	2	3	2	3	2
N06AX12	Bupropion	5	0,3	1	0,2	0	0	0	0

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk

### **4.3.2 Utlevering av legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 hos de som har fått kun metadon**

Tabell 4.10 viser antall og andel av de som fikk kun metadon og med komedikasjon av legemidler som er CYP2B6 – inhibitorer, induktorer og substrater, fordelt på kjønn og legemiddel. 8 % (181 personer totalt) fikk utlevert minimum ett slikt legemiddel.

Kjønnsesifikke forskjeller viser at 7,6 % av mennene (119 personer totalt), og 9 % av kvinnene (62 personer totalt) fikk utlevert legemidler med potensiale for å interagere med metadon gjennom CYP2B6.

CYP2B6 – inhibitorene fluoksetin (N06AB03), parosetin (N06AB05) og sertralin (N06AB06) befinner seg i gruppen av SSRI - legemidler. Andelen som fikk utlevert minimum ett av disse legemidlene utgjorde 2 % (46 personer totalt) av metadongruppen. 2 % av mennene (32 personer totalt) og 2 % (14 personer totalt) av kvinnene fikk utlevert tilsvarende SSRI legemidler.

Valproat syre (N03AG01) er et CYP2B6-substrat. Andelen metadonbrukere som fikk utlevert dette legemidlet utgjorde 3,1 % (totalt 70 personer) av metadongruppen. 2,8 % av mennene fikk utlevert valproat syre (44 personer totalt) mot 3,8 % av kvinnene (26 personer totalt). Dette viser at en større andel av kvinnene fikk utlevert dette legemidlet.

#### **Aldersfordeling av metadonbrukere som fikk forskrevet SSRI i metadongruppen som fikk kun metadon**

Aldersfordeling av metadonbrukere som ble komedisinert med SSRI – legemidler viste at 1,1 % i aldersgruppen 20 – 29 år fikk utlevert de inkluderte legemidlene, 1,2 % i aldersgruppen 30 – 39 år, 2,1 % i aldersgruppen 40 – 49 år, 2 % i aldersgruppen 50 - 59 år og 9,1 % i aldersgruppen 60 – 69 år ble komedisinert med SSRI - legemidlene. Dette viser at andelen i hver av aldersgruppene lå forholdsvis stabilt på rundt 1% til 2 % bortsett fra i aldersgruppen 60 – 69 år.

Tabell 4.10: Antall og andel av metadonbrukere som har fått kun metadon i Norge i 2009 med komedikasjon av legemidler som er CYP2B6-inhibitorer, induktorer eller substrater, fordelt på kjønn og legemidler (n=2259)					
		Menn (n= 1572)		Kvinner (n= 687)	
ATC-kode	Virkestoff	n	%	n	%
<b>Inhibitorer</b>					
J05AE03	Ritonavir	11	1	3	0,4
J05AG01	Nevirapin	1	0,1	1	0,2
N06AB03	Fluoksetin	5	0,3	4	1
N06AB05	Paroksetin	13	1	2	0,3
N06AB06	Sertralin	14	1	8	1
<b>Induktorer</b>					
D01AC01	Klotrimazol	3	0,2	3	0,4
H02AB04	Metylprednisolon	2	0,1	2	0,3
H02AB06	Prednisolon	53	3	35	5
H02AB08	Triacinalon	3	0,2	3	0,3
J04AB02	Rifampicin	1	0,1	0	0
J05AE03	Ritonavir	11	1	3	0,4
J05AG03	Efivarens	4	0,3	1	0,2
N03AA02	Fenobarbital	0	0	1	0,2
N03AB02	Fenytoin	1	0,1	1	0,2
N03AF01	Karbamazepin	15	1	2	0,3
R03BA02	Budesonid	5	0,3	5	1
R03BA05	Flutikason	5	0,3	6	1
<b>Substrater</b>					
J05AG01	Nevirapin	1	0,1	1	0,2
J05AG03	Efivarens	4	0,3	1	0,2
J05AR01	Zidovudine og lamivudine	8	0,5	6	1
J05AR06	Emtricitabine, tenofovir disproxilog efivarens	1	0,1	1	0,2
N03AG01	Valproat syre	44	3	26	4
N06AB06	Sertralin	14	1	8	1
N06AX12	Bupropion	5	0,3	1	0,2

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt  
 ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk

Tabell I i vedlegget viser antall og andel av Norges befolkning i 2009 som fikk utlevert tilsvarende legemidler.

Tabell 4.11 viser antall av metadonbrukerne som fikk kun metadon i Norge i 2009 med komedikasjon av legemidler som er CYP2B6-inhibitorer, induktorer og substrater, fordelt på kjønn og gjennomsnitt av antall utleveringer og gjennomsnitt av utlevert mengde av legemidler målt i DDD. Summen av antall utleveringer var høyest blant menn bortsett fra utleveringer av legemidlet nevirapin (J05AR01). Legemidlet er i denne studien betraktet som både en CYP2B6 – inhibitor og et substrat . Gjennomgående var den gjennomsnittlige utleverte mengden av legemiddel målt i DDD høyest hos menn. Unntaket var utlevert mengde av Metylprednisolon (H02AB04) og fenytoin (N03AB02), henholdsvis en induktor og et substrat av CYP2B6 - enzymet. For metylprednisolon var gjennomsnittlig døgndose 1,6 mg for menn og 7,1 mg for kvinner. For fenytoin var gjennomsnittlig døgndosen 1,3 g for menn, og 1,6 gram for kvinner.



Tabell 4.11: Antall av metadonbrukere som har fått kun metadon i Norge i 2009 med komedikasjon av legemidler som er CYP2B6 – inhibitorer, induktorer og substrater, fordelt på kjønn, gjennomsnitt av summen av antall utleveringer og utlevert mengde av legemiddel målt i DDD (n=2259).

		Menn (n= 1572)			Kvinner (n=687 )			Totalt (n=2259)		
ATC - kode	Virkestoff	n	Sum antall utleveringer (gj.snitt)	Sum mengde DDD (gj.snitt)	n	Sum antall utleveringer (gj.sitt)	Sum mengde DDD (gj.snitt)	n	Sum antall utleveringer (gj.snitt)	Sum mengde DDD (gj.snitt)
<b>Inhibitor</b>										
J05AE03	Ritonavir	11	5	27	3	4	20	14	5	25
J05AG01	Nevirapin	1	3	270	1	2	180	2	3	225
N06AB03	Fluoksetin	5	7	338	4	3	310	9	5	325
N06AB05	Paroksetin	13	5	394	2	3	300	15	5	382
N06AB06	Sertralin	14	6	619	8	2	185	22	4	461
<b>Induktor</b>										
D01AC01	Klotrimazol	3	1	salve	3	1	salve	6	1,5	salve
H02AB04	Metylprednisolon	2	1	80	2	3	347	4	2	213
H02AB06	Prednisolon	53	3	120	35	2	114	90	2	118
H02AB08	Triacinalon	3	1	12	3	1	8	6	1	10
J04AB02	Rifampicin	1	1	75	0	0	0	1	1	75
J05AE03	Ritonavir	11	5	27	3	4	20	14	5	25
J05AG03	Efivarens	4	5	323	1	2	28	5	4	264
N03AA02	Fenobarbital	0	16	571	1	1,5	75	1	6	240
N03AB02	Fenytoin	1	11	187	1	5	233	2	8	210
N03AF01	Karbamazepin	15	2	69	2	1	30	17	2	65
R03BA02	Budesonid	5	2	140	5	1	70	10	2	105
R03BA05	Flutikason	5	5	400	6	1	75	11	3	223
J05AG01	Nevirapin	1	3	270	1	2	180	2	3	225
J05AG03	Efivarens	4	5	323	1	2	28	5	4	263
J05AR01	Zidovudine og lamivudine Emtricitabine, tenofovir disproxillog	8	6	217	6	7,5	192	14	7	206
J05AR06	efivarens	1	1	90	1	1	30	2	1	60
N03AG01	Valproat syre	44	6	116	26	4	110	70	5	114
N06AB06	Sertralin	14	6	619	8	2	185	22	4	461
N06AX12	Bupropion	5	3	127	1	1	15	6	3	108

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk

DDD Definert Døgn dose

Metadongruppen (n=2259) er delt inn i fire helseregioner: Helse sør – øst (n=1586), Helse vest (n=400), Helse midt – Norge (n=139) og Helse nord (n=134). I Helse sør - øst var det 8,7 % (138 personer totalt) av metadonbrukere som fikk utlevert minimum ett legemiddel som er en CYP2B6-inhibitorer, induktorer eller et substrat. I Helse vest fikk 6,8 % (27 personer totalt) utlevert tilsvarende legemidler. I Helse midt – Norge fikk 7 personer utlevert legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6. Disse personene utgjorde 5 % av metadonbrukerne i denne helseregionen. I fjerde og siste helseregion, Helse nord, fikk en andel på 6,7 % (9 personer totalt) utlevert minimum ett av disse legemidlene. Resultatene viser at det var flest personer i Helse sør - øst og færrest i Helse midt - Norge som fikk utlevert legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6.

Legemidlene fluoksetin (N06AB03), paroksetin (N06AB05) og sertralin(N06AB06) er CYP2B6 – inhibitorer. En andel på 3 % (4 personer totalt) fikk utlevert disse legemidlene i Helse nord. I Helse sør – øst fikk 2 % (30 personer totalt) utlevert tilsvarende legemidler. En prosentvis andel på 2 % (9 personer totalt) fikk utlevert legemidlene i Helse vest, og i Helse midt – Norge fikk 2 % (3 personer totalt) utlevert SSRI legemidlene med potensiale for å interagere med metadon.

Valproat syre (N03AG01) er et CYP2B6 – substrat. Andelen av personer som fikk utlevert legemidlet fordelt på helseregioner viste at 4 % (55 personer totalt) fikk utlevert dette legemidlet i Helse sør – øst. Det var i denne helseregionen at den største andelen av personer med bruk av legemidlet ble funnet. I Helse vest fikk 3 % (10 personer totalt) utlevert valproat syre. En andel på 2 % (3 personer totalt) i Helse nord fikk utlevert tilsvarende legemiddel. Helse midt – Norge hadde den laveste andelen av personer som fikk utlevert valproat syre. Det var kun 1 % (2 personer totalt) som fikk utlevert legemidlet i denne helseregionen.

Tabell 4.13: Antall og andel av metadonbrukere som har fått kun metadon i Norge i 2009 som har fått utlevert legemidler som er CYP2B6-inhibitorer, induktorer og substrater, fordelt på legemiddel og helseregion (n=2259).

Helse-region		Helse sør-øst (n=1586)		Helse vest (n=400)		Helse midt-Norge (n=139)		Helse nord (n=134)	
ATC-kode	Virkestoff	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Inhibitorer</b>									
J05AE03	Ritonavir	12	1	1	0,3	1	1	0	0
J05AG01	Nevirapin	1	0,1	1	0,3	0	0	0	0
N06AB03	Fluoksetin	8	1	1	0,3	0	0	0	0
N06AB05	Paroksetin	11	1	2	1	1	1	1	1
N06AB06	Sertralin	11	1	6	2	2	1	3	2
<b>Induktor</b>									
D01AC01	Klotrimazol	5	0,3	0	0	1	1	0	0
H02AB04	Metylprednisolon	4	0,3	0	0	0	0	0	0
H02AB06	Prednisolon	61	4	11	3	8	6	8	6
H02AB08	Triacinalon	3	0,2	3	1	0	0	0	0
J04AB02	Rifampicin	0	0	1	0	0	0	0	0
J05AE03	Ritonavir	12	1	1	0,3	1	1	0	0
J05AG03	Efivarenz	1	0,1	0	0	0	0	0	0
N03AA02	Fenobarbital	1	0,1	0	0	0	0	1	1
N03AB02	Fenytoin	2	0,1	0	0	0	0	0	0
N03AF01	Karbamazepin	13	1	3	1	0	0	1	1
R03BA02	Budesonid	9	1	1	0,3	0	0	0	0
R03BA05	Flutikason	6	0,4	4	1	0	0	1	1
<b>Substrater</b>									
J05AG01	Nevirapin	1	0,1	1	0	0	0	0	0
J05AG03	Efivarenz	5	0,3	0	0	0	0	0	0
J05AR01	Zidovudine og lamivudine	13	1	1	0	0	0	0	0
J05AR06	Emtricitabine, tenofovir disproxil og efivarenz	2	0,1	0	0	0	0	0	0
N03AG01	Valproat syre	55	4	10	3	2	1	3	2
N06AB06	Sertralin	11	1	6	2	2	1	3	2
N06AX12	Bupropion	5	0,3	1	0	0	0	0	0

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk

### **4.3.3 Utlevering av legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 hos de som har fått metadon og buprenorfin - legemidler**

Tabell 4.13 viser antall og andel av personer som fikk metadon og buprenorfin - legemidler med komedikasjon av legemidler som er CYP2B6 – inhibitorer, induktorer og substrater, fordelt på kjønn og legemiddel.

Av brukerne som har fått metadon og buprenorfin - legemidler (n=230) var det 26 personer totalt som fikk utlevert minimum ett legemiddel som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6. Dette tilsvarer en andel på 11,3 % av metadongruppen. 9,5 % av mennene (14 personer totalt) og 14,5 % av kvinnene (12 personer totalt) fikk utlevert minimum ett av disse legemidlene. Dette viser at en betydelig større andel kvinner enn menn fikk utlevert legemidler med potensiale til å interagere med metadon gjennom CYP2B6.

CYP2B6 – inhibitorene fluoksetin (N06AB03), parosetin (N06AB05) og sertralin (N06AB06) befinner seg i gruppen av SSRI - legemidler. Andelen som fikk utlevert disse legemidlene utgjorde 3 % (6 personer totalt) av de som fikk metadon og buprenorfin - legemidler. 3 % (4 personer totalt) av mennene og 3 % (2 personer totalt) av kvinnene fikk utlevert de inkluderte SSRI - legemidlene.

Valproic acid (N03AG01) er et CYP2B6-substrat. 7 % (totalt 15 personer) av brukerne som fikk metadon og buprenorfin - legemidler fikk også utlevert valproat syre. 4 % av mennene (6 personer totalt) mot 11 % av kvinnene (9 personer totalt) fikk utlevert tilsvarende legemiddel. Dette viser at en betydelig større andel av kvinnene fikk utlevert legemidlet valproat syre.

#### **Aldersfordeling av metadonbrukere som fikk forskrevet SSRI i metadongruppen som fikk metadon og buprenorfin - legemidler**

Aldersfordeling av metadonbrukere som ble komedisinert med SSRI – legemidler viste at 4,5 % i aldersgruppen 20 – 29 år fikk utlevert de inkluderte legemidlene, 2,3 % i aldersgruppen 30 – 39 år, 2,1 % i aldersgruppen 40 – 49 år og 4,3 % i aldersgruppen 50 - 59 år. Ingen i aldersgruppen 60 – 69 år fikk utlevert noen av de inkluderte SSRI - legemidlene. Det var flest i den laveste aldersgruppen og i aldersgruppen 50 – 59 år som ble komedisinert med disse legemidlene.

Tabell 4.13: Antall og andel av metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin - legemidler i Norge i 2009 med komedikasjon av legemidler som er CYP2B6-inhibitorer, induktorer eller substrater, fordelt på kjønn og legemidler (n=230)

		Menn (n= 147)		Kvinner (n= 230)	
ATC-kode	Virkestoff	n	%	n	%
<b>Inhibitorer</b>					
J05AE03	Ritonavir	1	1	2	2
J05AG01	Nevirapin	0	0	0	0
N06AB03	Fluoksetin	1	1	0	0
N06AB05	Paroksetin	1	1	1	1
N06AB06	Sertralin	2	1	1	1
<b>Induktorer</b>					
D01AC01	Klotrimazol	0	0	0	0
H02AB04	Metylprednisolon	0	0	0	0
H02AB06	Prednisolon	4	3	4	5
H02AB08	Triacinalon	1	1	1	1
J04AB02	Rifampicin	0	0	0	0
J05AE03	Ritonavir	1	1	2	2
J05AG03	Efivarens	0	0	0	0
N03AA02	Fenobarbital	0	0	0	0
N03AB02	Fenytoin	0	0	0	0
N03AF01	Karbamazepin	3	2	1	1
R03BA02	Budesonid	1	1	1	1
R03BA05	Flutikason	2	1	0	0
<b>Substrater</b>					
J05AG01	Nevirapin	0	0	0	0
J05AG03	Efivarens	0	0	0	0
J05AR01	Zidovudine og lamivudine	0	0	2	2
	Emtricitabine, Tenofovir disproxil og efivarens				
J05AR06	efivarens	0	0	0	0
N03AG01	Valproat syre	6	4	9	11
N06AB06	Sertralin	2	1	1	1
N06AX12	Bupropion	0	0	0	0

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt  
ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk

Tabell I i vedlegget viser antall og andel av Norges befolkning i 2009 som fikk utlevert tilsvarende legemidler.

Tabell 4.14 viser antall av metadonbrukerne som fikk metadon og buprenorfin - legemidler i Norge i 2009 med komedikasjon av legemidler som er CYP2B6-inhibitorer, induktorer og substrater, fordelt på kjønn, gjennomsnitt av antall utleveringer og utlevert mengde av legemidlene målt i DDD. Summen av antall utleveringer var høyest blant menn bortsett fra utleveringer av Sertralin (N06AB06), prednisolon (H02AB06) og budesoid(R03BA02). I tillegg var det ingen kjønns spesifikke forskjeller med hensyn utleveringer av valproat syre. Gjennomgående var utlevert mengde av legemiddel høyest hos menn bortsett fra hos legemidlene sertralin, prednisolon og budesonid. For sertralin var gjennomsnittlig utlevert mengde målt i DDD 198 DDD for menn, og 1600 DDD for kvinner. Dette tilsvarer en døgndose på 27 mg for menn og 219 mg for kvinner. Tilsvarende utregninger for de andre legemidlene viste at utlevert døgndose av legemidlet prednisolon var 4 mg for menn, og 5,6 mg for kvinner. For budesnonid var utlevert døgndose 0,4 mg for menn, og 1,5 mg for kvinner.

Tabell 4.14: Antall av metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin - legemidler i Norge i 2009 med komedikasjon av legemidler som er CYP2B6 – inhibitorer, induktorer og substrater, fordelt på kjønn, gjennomsnitt av summen av antall utleveringer og utlevert mengde av legemiddel målt i DDD (n=230).

		Menn (n= 147)			Kvinner (n= 83)			Totalt (n=230)		
ATC- kode	Virkestoff	n	Sum antall utleveringer (gj.snitt)	Sum mengde DDD (gj.snitt)	n	Sum antall utleveringer (gj.sitt)	Sum mengde DDD (gj.snitt)	n	Sum antall utleveringer (gj.snitt)	Sum mengde DDD (gj.snitt)
<b>Inhibitor</b>										
J05AE03	Ritonavir	1	5	49	2	2	18	3	3	28
J05AG01	Nevirapin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N06AB03	Fluoksetin	1	2	60	0	0	0	1	2	60
N06AB05	Paroksetin	1	6	580	1	1	60	2	4	220
N06AB06	Sertralin	2	2	198	1	5	1600	3	3	665
<b>Induktor</b>										
D01AC01	Klotrimazol	0	0	0	0	0	0	0	0	0
H02AB04	Metylprednisolon	0	0	0	0	0	0	0	0	0
H02AB06	Prednisolon	4	2	150	2	4	206	8	2	178
H02AB08	Triacinalon	1	1	5	1	1	5	2	1	5
J04AB02	Rifampicin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J05AE03	Ritonavir	1	5	49	2	2	18	3	3	28
J05AG03	Efivarens	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N03AA02	Fenobarbital	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N03AB02	Fenytoin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N03AF01	Karbamazepin	3	1	7	1	1	40	4	1	15
R03BA02	Budesonid	1	2	200	1	7	700	2	5	450
R03BA05	Flutikason	2	3	138	0	0	0	2	3	138
<b>Substrater</b>										
J05AG01	Nevirapin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J05AG03	Efivarens	0	0	0	0	0	0	0	0	0
J05AR01	Zidovudine og lamivudine Emtricitabine, tenofovir disproxil og efivarens	0	0	0	2	4	255	1	4	255
J05AR06	Valproat syre	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N03AG01	Sertralin	6	3	36	9	3	33	15	3	58
N06AB06	Sertralin	2	2	198	1	5	1600	3	3	665
N06AX12	Bupropion	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk, DDD Definert døgndose

Metadonbrukerne som fikk metadon og buprenorfin - legemidler (n=230) ble delt inn i fire helseregioner: Helse sør – øst (n=132), Helse vest (n=48), Helse midt – Norge (n=31) og Helse nord (n=19). Det var totalt 11,3 % (26 personer totalt) som fikk utlevert minimum ett legemiddel som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6. I Helse sør - øst var det 12,9 % av metadonbrukere (17 personer totalt) som fikk utlevert CYP2B6-inhibitorer, induktorer og substrater, og i Helse vest fikk 8,3 % (4 personer totalt) utlevert tilsvarende legemidler. I Helse midt – Norge fikk 5 personer totalt utlevert legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6. Disse personene utgjorde 16,1 % av brukerne i denne helseregionen. Ingen personer i Helse nord fikk utlevert legemidler som kan interagere med metadon gjennom CYP2B6. Resultatene viser at det var flest personer i Helse midt - Norge som fikk utlevert denne typen legemidler.

Legemidlene fluoksetin (N06AB03), paroksetin (N06AB05) og sertralin (N06AB06) er CYP2B6 – inhibitorer. Den største andel av utleverte legemidler ble observert i Helse vest. 4 % (2 personer totalt) fikk utlevert disse legemidlene i denne helseregionen. I Helse midt – Norge fikk 3 % utlevert tilsvarende legemidler. En andel på 2 % fikk utlevert legemidlene fluoksetin, paroksetin og sertralin i Helse sør – øst. Ingen fikk utlevert de inkluderte SSRI legemidlene i Helse nord.

Valproat syre (N03AG01) er et CYP2B6 – substrat. 9 % (12 personer totalt) fikk utlevert dette legemidlet i Helse sør – øst. Det var i denne helseregionen at den største andelen av personer som brukte legemidlet ble funnet. I Helse vest fikk 4 % (2 personer totalt) dette legemidlet utlevert i løpet av 2009. Det var ingen i Helse nord som fikk utlevert valproat syre. Helse midt – Norge hadde den laveste andelen personer som fikk utlevert valproat syre. Det var kun 3 % (1 person totalt) som fikk utlevert legemidlet i denne helseregionen.

Tabell 4.15 viser antall og andel av brukere som fikk metadon og buprenorfin - legemidler i Norge i 2009 som fikk utlevert et legemiddel som er en CYP2B6 – inhibitor, induktor eller et substrat fordelt på helseregionene Helse sør – øst, Helse vest, Helse midt – Norge og Helse nord.



Tabell 4.15: Antall og andel av metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin - legemidler i Norge i 2009 som har fått utlevert legemidler som er CYP2B6 -inhibitorer, induktorer og substrater, fordelt på legemiddel og helseregion (n=230).

Helse-region		Helse sør-øst (n=132)		Helse vest (n=48)		Helse midt-Norge (n=31)		Helse nord (n=19)	
ATC-kode	Virkestoff	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Inhibitorer</b>									
J05AE03	Ritonavir	1	1	0	0	2	6	0	0
J05AG01	Nevirapin	0	0	0	0	0	0	0	0
N06AB03	Fluoksetin	1	1	0	0	0	0	0	0
N06AB05	Paroksetin	2	2	0	0	0	0	0	0
N06AB06	Sertralin	0	0	2	4	1	3	0	0
<b>Induktor</b>									
D01AC01	Klotrimazol	0	0	0	0	0	0	0	0
H02AB04	Metylprednisolon	0	0	0	0	0	0	0	0
H02AB06	Prednisolon	5	4	2	4	0	0	1	5
H02AB08	Triacinalon	2	2	0	0	0	0	0	0
J04AB02	Rifampicin	0	0	0	0	0	0	0	0
J05AE03	Ritonavir	1	1	0	0	2	6	0	0
J05AG03	Efivarens	0	0	0	0	0	0	0	0
N03AA02	Fenobarbital	0	0	0	0	0	0	0	0
N03AB02	Fenytoin	0	0	0	0	0	0	0	0
N03AF01	Karbamazepine	2	2	0	0	2	6	0	0
R03BA02	Budesonid	2	2	0	0	0	0	0	0
R03BA05	Flutikason	2	2	0	0	0	0	0	0
<b>Substrater</b>									
J05AG01	Nevirapin	0	0	0	0	0	0	0	0
J05AG03	Efivarens	0	0	0	0	0	0	0	0
J05AR01	Zidovudine og lamivudine	1	1	0	0	1	3	0	0
J05AR06	Emtricitabine, tenofovir disproxil og efivarens	0	0	0	0	0	0	0	0
N03AG01	Valproat syre	12	9	2	4	1	3	0	0
N06AB06	Sertralin	0	0	2	4	1	3	0	0
N06AX12	Bupropion	0	0	0	0	0	0	0	0

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt  
ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk

## **4.4 Forskrivere**

### **4.4.1 Forskrivere til metadonbrukere i studiepopulasjonen**

#### **Forskrivere av metadon**

Antallet forskrivere av metadon i studiepopulasjonen varierte fra 1 til 5 forskrivere. 66,8 % fikk forskrevet metadon av kun 1 forskriver, 26,3 % fikk forskrevet metadon av 2 forskrivere, 5,5 % fikk forskrevet metadon av 3 forskrivere, 1,1 % fikk forskrevet metadon av 4 forskrivere og 0,3 % hadde 5 forskrivere i løpet av 2009. Disse tallene viser at 33,2 % fikk forskrevet metadon av flere forskrivere.

#### **Forskrivere av valproat syre**

I studiepopulasjonen fikk 3 % (50 personer totalt) av mennene og 5 % (35 personer totalt) av kvinnene utlevert valproat syre i løpet av 2009.

26 % (13 personer totalt) av mennene fikk forskrevet legemidlet valproat syre av 2 forskrivere, 8 % (4 personer totalt) fikk forskrevet legemidlet av 3 forskrivere og 2 % (1 person totalt) fikk forskrevet valproat syre av 4 forskrivere. Dette viser at 36 % av mennene hadde mer enn en forskriver av valproat syre.

I den kvinnelige delen av studiepopulasjonen fikk 17 % (6 personer totalt) forskrevet legemidlet valproat syre av 2 forskrivere og 3 % (1 person totalt) fikk forskrevet legemidlet av 3 forskrivere. Resultatene viser at 20 % av kvinnene i studiepopulasjonen fikk forskrevet legemidlet valproat syre av flere forskrivere.

#### **Antall og andel med samme forskriver av metadon og valproat syre**

Av mennene i studiepopulasjonen fikk 60 % (30 personer totalt) av de som fikk en kombinasjon av metadon og valproat syre forskrevet legemidlene av samme forskriver. Dette viser at i studiepopulasjonen fikk 40 % (20 personer totalt) av mennene metadon og valproat syre forskrevet legemidlene av flere forskrivere.

I studiepopulasjonen fikk 29 % (10 personer totalt) av kvinnene forskrevet legemidlene metadon og valproat syre av samme forskriver. Det betyr at 71 % (25 personer totalt) fikk forskrevet legemidlene av flere forskrivere.

#### **4.4.2 Forskrivere til metadonbrukere som har fått kun metadon**

##### **Forskrivere av metadon**

Antallet forskrivere av metadon til metadonbrukere som har fått kun metadon varierte fra 1 til 5 forskrivere. 66,6 % (1504 personer totalt) fikk forskrevet metadon av kun 1 forskriver, 26,1 % (590 personer totalt) fikk forskrevet metadon av 2 forskrivere, 5,8 % (131 personer totalt) fikk forskrevet metadon av 3 forskrivere, 1,2 % (27 personer totalt) fikk forskrevet metadon av 4 forskrivere og 0,3 % (7 personer totalt) hadde 5 forskrivere i løpet av 2009. Disse tallene viser at 33,4 % fikk forskrevet metadon av flere enn en forskriver.

##### **Forskrivere av valproat syre**

I metadongruppen som fikk kun metadon fikk 3 % av mennene (44 personer totalt) og 4 % (26 personer totalt) av kvinnene utlevert valproat syre i løpet av 2009.

25 % (11 personer totalt) av mennene fikk forskrevet legemidlet valproat syre av 2 forskrivere, 9 % (4 personer totalt) fikk forskrevet legemidlet av 3 forskrivere og 2 % (1 person totalt) fikk forskrevet valproat syre av 4 forskrivere. Dette resultatet viser at 36 % av mennene i gruppen som fikk kun metadon fikk forskrevet legemidlet valproat syre av flere forskrivere.

I den kvinnelige delen av metadongruppen som fikk kun metadon fikk 23 % (6 personer totalt) forskrevet legemidlet valproat syre av 2 forskrivere, og 4 % (1 person totalt) fikk forskrevet legemidlet av 3 forskrivere. Resultatet viser at 58 % av kvinnene i gruppen som fikk kun metadon hadde flere forskrivere av legemidlet valproat syre.

##### **Antall og andel med samme forskriver av metadon og valproat syre**

Av mennene som fikk kun metadon fikk 50 % (22 personer totalt) av de som fikk en kombinasjon av metadon og valproat syre forskrevet legemidlene av samme forskriver. Dette

viser at 50 % (22 personer totalt) av mennene fikk metadon og valproat syre forskrevet av flere forskrivere.

Av kvinnene som fikk kun metadon fikk 50 % (13 personer totalt) av kvinnene forskrevet legemidlene metadon og valproat syre av samme forskriver. Det betyr at 50 % (13 personer totalt) av kvinnene fikk forskrevet legemidlene av flere forskrivere.

#### **4.4.3 Forskrivere til metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin - legemidler**

##### **Forskrivere av metadon**

Antallet forskrivere av metadon til metadonbrukere som fikk metadon og buprenorfin - legemidler varierte fra 1 til 4 forskrivere. 68,7 % (158 personer totalt) fikk forskrevet metadon av 1 forskriver, 27,8 % (64 personer totalt) fikk forskrevet metadon av 2 forskrivere, 2,6 % (6 personer totalt) fikk forskrevet metadon av 3 forskrivere, og 0,9 % (2 personer totalt) av de som fikk metadon og buprenorfin - legemidler hadde 4 forskrivere. Ingen i denne gruppen fikk forskrevet metadon av 5 forskrivere tilsvarende de andre gruppene. Disse tallene viser at 31,1 % personer fikk forskrevet metadon av flere forskriver.

##### **Forskrivere av valproat syre**

I metadongruppen som fikk metadon og buprenorfin - legemidler fikk 4 % av mennene (6 personer totalt) og 11 % (9 personer totalt) av kvinnene utlevert valproat syre i løpet av 2009.

33 % (2 personer totalt) av mennene fikk forskrevet legemidlet valproat syre av 2 forskrivere. Dette betyr at 33 % fikk forskrevet valproat syre av flere forskrivere.

I den kvinnelige delen av metadonbrukere som fikk metadon og buprenorfin - legemidler fikk 100 % (9 personer totalt) forskrevet legemidlet valproat syre av kun 1 forskriver.

##### **Antall og andel med samme forskriver av metadon og valproat syre**

Av mennene som fikk metadon og buprenorfin - legemidler fikk 50 % (3 personer totalt) av de som fikk en kombinasjon av metadon og valproat syre forskrevet legemidlene av samme

forskriver. Dette viser at i studiepopulasjonen fikk 50 % (personer totalt) av mennene som fikk metadon og valproat syre forskrevet legemidlene av flere forskrivere.

Av kvinnene som fikk kun metadon fikk 11 % (1 person totalt) av kvinnene forskrevet legemidlene metadon og valproat syre av samme forskriver. Det betyr at 89 % (8 personer totalt) fikk forskrevet legemidlene av ulike leger.

# 5 Diskusjon

## 5.1 Oppsummering av hovedfunn

Totalt 2489 personer fikk utlevert minimum to resepter på metadon i Norge i perioden 1.1.2009 – 31.12.2009. Av disse fikk 2259 personer kun metadon av substitusjonslegemidlene, mens 230 fikk metadon og buprenorfin og/eller buprenorfin - nalokson.

Kjønnsesifikke forskjeller viste at ca. 2/3 var menn. Det var flest metadonbrukere i aldersgruppen 40 – 49 år. Den største andelen av studiepopulasjonen ble funnet i Helse sør – øst (68 %) etterfulgt av Helse vest (18 %), Helse midt – Norge (6,9 %) og Helse nord (6,2 %).

Gjennomsnittlig utlevert mengde metadon målt i DDD, var 103 mg for menn og 99 mg for kvinner. Dette var i gruppen som fikk kun metadon av substitusjonslegemidlene. Regionale forskjeller viste at den høyeste doseringen ble utlevert i Helse nord, og den laveste i Helse vest.

Det var 8,3 % av studiepopulasjonen (n=2489) som fikk utlevert minimum ett legemiddel som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 – enzymet. 7,7 % av andelen menn og 9,6 % av andelen kvinner fikk utlevert minimum ett slikt legemiddel.

Av metadonbrukere som fikk kun metadon ble 8,1 % komedisinert med legemidler som potensielt kan interagere gjennom CYP2B6. 7,6 % av mennene og 9 % av kvinnene fikk utlevert tilsvarende legemidler.

Hos brukerne som fikk metadon og buprenorfin - legemidler var andelen av personer som fikk utlevert legemidler med interaksjonspotensiale høyere. Totalt 11,3 % fikk utlevert disse legemidlene, 9,5 % av mennene og 14,5 % av kvinnene.

Helseregionen med den største andelen personer som fikk utlevert legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 ble funnet i Helse sør – øst (14,7 %). Helse nord (11,8 %) hadde den laveste andelen personer med bruk av disse legemidlene.

Det var flest legemidler som ble identifisert som CYP2B6 – induktorer, og færrest legemidler innen gruppen av inhibitorer.

Gjennomsnittlig utlevert mengde av legemidler med interaksjonspotensiale målt i DDD, samt gjennomsnittet av antall utleveringer var i all hovedsak høyere hos menn enn hos kvinner.

Antallet forskrivere av metadon i studiepopulasjonen varierte fra 1 til 5 forskrivere. Dette tilsvarer en andel på 66,8 %. Andelen personer som fikk forskrevet legemidlene metadon og valproat syre av samme forskrivere var høyere hos menn (60 %) enn hos kvinner (29 %). I metadongruppen som fikk kun metadon fikk 50 % av begge kjønn forskrevet legemidlene av samme forskriver. 50 % av mennene som fikk metadon og buprenorfin – legemidler fikk forskrevet metadon og valproic acid av samme forskriver, mot 11 % av kvinnene.

## 5.2 Metodologiske forhold

Studien er basert på data fra Reseptregisteret som fra 1. januar 2004 har mottatt informasjon om alle utleverte resepter til enkeltpersoner i Norge. Hensikten med Reseptregisteret er blant annet å fremskaffe kunnskap om hvorvidt legemidler brukes i tråd med faglige anbefalinger, vurdere hvor forbedringspotensialet er størst og hvor virkemidler skal settes inn. Behovet for forskning på allmennlegenes forskrivning av legemidler er et av satsningsområdene.

Allmennlegene står for 85 – 90 % av forskrivningen på blå resept. Kunnskap om forskrivningen samsvarer med faglige retningslinjer og hvorvidt den har tilsiktet effekt mangler (Helse & omsorgsdepartementet, 2005).

Denne studien undersøker forskrivning av legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6. Legemiddelinteraksjoner som potensielt kan øke eller senke serumkonsentrasjonen av metadon, har betydning for tilsiktet effekt av legemidlet. Det er i denne studien kun utført analyser på forskrivning i forhold til om legemidlet metadon og et av legemidlene med interaksjonspotensiale har blitt forskrevet av samme lege.

Registerstudier er forbundet med ulike styrker og svakheter. Reseptregisteret inneholder opplysninger om alle reseptpliktige legemidler som er utlevert fra alle norske apotek til individuelle pasienter, utenfor institusjoner.

I tråd med norsk lov plikter alle landets apotek å sende Reseptregisteret opplysninger om ekspederte resepter. Reseptregisteret gir mulighet for statistikk om bruken av legemidler i Norge på individnivå.

En stor fordel med registerbaserte studier er at en slipper tiden det tar å samle inn data ved intervjuer og spørreskjemaer da dataene allerede er tilgjengelige i Reseptregisteret. I tillegg

er slike studier kostnadsbesparende. Ved å benytte data fra Reseptregisteret unngår man informasjons- og seleksjonsbias fordi registeret inneholder informasjon om alle som har fått utlevert reseptpliktige legemidler, og ikke bare en selektert gruppe.

Ved at personidentitet er kryptert er hensynet til personvern ivaretatt. Dette innebærer at det ikke er anledning til å reservere seg mot å bli registrert i registeret. Denne typen data regnes for å være mer pålitelig enn informasjon fra lege- og medisin journaler, og intervjuer basert på spørreskjemaer. I tillegg vil det ikke i en kvantitativ studie være informanter som innebærer muligheter for recallbias (Furu et al., 2010).

En begrensning ved Reseptregisteret er at legemiddelbruk på individnivå i sykehus, sykehjem og andre institusjoner ikke er tilgjengelig for forskning. Det betyr at kun metadonbrukere som har fått utlevert metadon fra apotek i 2009 er inkludert. Dette fører til en underestimering av den totale legemiddelbruken i denne gruppen. I tillegg inneholder ikke reseptregisteret individuelle data om reseptfrie legemidler. Skal bruken av reseptfrie legemidler studeres på individnivå må helseundersøkelser benyttes.

Et eksempel på problemer med dataenes validitet i Reseptregisteret er at personidentifikasjon mangler eller er feil. Denne type feil anses som små (under 2 %).

En svakhet ved registerstudier er den interne validiteten med hensyn til reell- og riktig bruk av legemidler. Det vil si at utleverte legemidler fra apotek ikke er ensbetydende med at de er tatt i bruk eller at de blir brukt som angitt (compliance). Det er viktig i denne sammenheng å merke seg at konsumering av legemidler kun kan baseres på estimerer.

I tillegg mangler Reseptregisteret informasjon om diagnose og sykdommens alvorlighetsgrad. Dette innebærer at studier som baseres på data fra dette registeret egner seg best for legemiddelstatistikk og deskriptive studier av legemiddelbruk (Furu, 2008; Gama, 2008)

En faktor av betydning for denne studien er at det er usikkert om metadonbrukerne har blitt komedisinert med legemidler som potensielt kan interagere med CYP2B6 samtidig som de har fått forskrevet metadon. Av totalt 2489 personer er det 2259 som kun har fått metadon av substitusjonslegemidlene i minimum 6 måneder i løpet av 2009. Resterende del av studiepopulasjonen (n=230) har i tillegg til metadon også fått forskrevet buprenorfin, buprenorfin – nalokson eller en kombinasjon av alle tre legemidler.



Metadonbrukerne som har byttet bostedsfylke i løpet av 2009 er kun registrert med det første fylket. Dette kan ha betydning for funn på region nivå. Validiteten til sammenligningsgrunnlaget med andre studier i diskusjonen er noe usikkert. Årsaken til det er at disse i all hovedsak omhandler LAR – pasienter generelt. Det vil si at også LAR – pasienter som ikke har fått metadon er inkludert i disse studiene.

## 5.3 Metadonbrukere

Kjønnsfordelingen i denne studien viste at 2/3 av metadonbrukerne var menn (69 %). Disse funnene samsvarer med resultatene fra Seraf – rapporten fra 2009. Kvinnene var noe høyere representert i gruppen som fikk metadon i tillegg til buprenorfin - legemidler.

Fordelingen av menn og kvinner blant LAR – pasienter i europeiske land er 3,5:1 (EMCDDA, 2009). Det betyr at andelen av menn er litt høyere i de europeiske landene.

Gjennomsnittsalder var 42,9 år i denne studien og 41,3 år i rapporten fra samme år (Waal et al., 2010). Aldersfordelingen er kun til en viss grad sammenlignbar da sammensetningen av LAR – pasienter er noe ulik den en finner i metadongruppene som er inkludert i denne studien.

I gruppen som fikk metadon og buprenorfin - legemidler var gjennomsnittsalderen noe lavere enn i de andre gruppene. Det kan tyde på at de som bruker buprenorfin er noe yngre enn de som bruker metadon. En lavere gjennomsnittsalder på LAR – pasienter generelt styrker denne teorien.

Resultater hentet fra Seraf rapporter fra 2007 til og med 2009 viser at gjennomsnittsalder blant LAR – pasienter er noe stigende. Disse funnene stemmer med en tidligere studie fra 2005 hvor gjennomsnittsalder på LAR – pasientene var 40 år (Bramness & Kornor, 2007; Waal et al., 2010).

Fordeling av substitusjonslegemidler fra den opprinnelige arbeidsfilen (n=4374) viste at 57 % av LAR – pasientene fikk utlevert kun metadon eller metadon og buprenorfin – legemidler, og 43 % fikk utlevert kun buprenorfin - legemidler. Til sammenligning viste nevnte studie fra 2005 at 63 % fikk utlevert metadon og 37 % fikk utlevert buprenorfin som substitusjonslegemiddel.

Tall fra EMCDDA viste samme år at 70 - 75 % ble behandlet med metadon og 25 % med buprenorfin i Europa. Andelen som ble behandlet med buprenorfin i Europa hadde en økning på 7 % sammenlignet med året før (EMCDDA, 2009, 2010). Dette viser at buprenorfin har

fått en økende anvendelse etter at legemidlet ble tatt i bruk både nasjonalt, og i Europa forøvrig.

I tillegg kan funnene i Norge indikere en mindre bruk av metadon i forhold til buprenorfin sammenlignet med europeiske trender. Buprenorfin er et mindre potent legemiddel enn metadon og alvorlighetsgraden for interaksjoner vil av den grunn være mindre risikofylt.

Gjennomsnittlig døgndose av metadon i gruppen av metadonbrukere som fikk kun metadon var 102 mg per døgn. Resultatene i de andre gruppene er ikke sammenlignbare da disse i tillegg fikk utlevert andre substitusjonslegemidler. Utlevert mengde metadon var av den grunn naturlig nok lavere. Resultatene fra denne studien viser en litt lavere dosering av metadon enn resultatet fra Seraf rapporten på 106, 3 mg per døgn.

I en studie om forskrivning av benzodiazepiner til LAR – pasienter var den gjennomsnittlige utleverte mengden metadon 114 mg per døgn (Bramness & Kornor, 2007). Dette resultatet kan indikere en nedadgående trend med hensyn til dosering av metadon. På tross av en mulig reduksjon i dosering anses den allikevel å ligge forholdsvis høyt da anbefalt nivå i internasjonal sammenheng er 80 – 120 mg pr. døgn. En høy dosering av metadon i kombinasjon med legemidler som hemmer metabolismen av metadon kan i ytterste konsekvens føre til respirasjonsstans (EMCDDA, 2010; WHO, 2011).

## **5.4 Metadonbrukeres mulige interaksjoner med andre legemidler gjennom CYP2B6, og forskrivere**

I følge statusrapporten fra 2009 forskrives det lite legemidler som interagerer med LAR – legemidlet, men at noe forskrives, gjennomsnittlig 6,5 % (Waal et al., 2010).

I denne rapporten er interaksjoner med både metadon og buprenorfin blitt undersøkt.

Undersøkelsene ble gjort først og fremst med tanke på benzodiazepiner, opiatere og noen legemidler i HIV – behandling (Waal et al., 2009). Legemidler innen sistnevnte legemiddelgruppe er også undersøkt i denne studien. HIV – legemidlene beskrives som inhibitorer, induktorer og substrater av både CYP3A4 og CYP2B6 i ulike kilder (Ferrari et al., 2004; Flockhart, 2012; S.B Leavitt, 2006).

Hvis en tar i betraktning at både metadon og buprenorfin er substrater av samme CYP – enzym (CYP3A4) blir disse legemidlene gjenstand for sammenligning. I denne studien er betydningen av CYP2B6 - enzymet sin rolle i metabolismen av metadon *in vivo* lagt til grunn for undersøkelse.

Metadon og buprenorfin er betraktet som substrater av ulike CYP – enzymer i denne studien, og vil av den grunn ikke kunne sammenlignes.

Med tanke på at flere enzymer kan være involvert i metabolismen av metadon vil det være vanskelig å gi et entydig bilde av graden av legemiddelinteraksjoner hos metadonbrukere. Det er få studier som har kartlagt omfanget av legemidler som kan interagere med metadon. Av den grunn blir det vanskelig å sammenligne resultatene av denne studien med andre studier. Ingen studier av bruken av legemidler som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 – enzymet er funnet.

Resultatet av denne studien viser at det forskrives en ikke helt ubetydelig mengde legemidler med potensiale for interaksjoner med metadon gjennom CYP2B6. 8,3 % av studiepopulasjonen fikk forskrevet minimum ett av disse legemidlene, 7,7 % av mennene og 9,6 % av kvinnene. Kvinnelige metadonbrukere fikk utlevert mer av disse legemidlene uavhengig av metadongruppe, men de største kjønns spesifikke forskjellene ble observert i gruppen som fikk metadon og buprenorfin - legemidler. En andel på 9,5 % av mennene og 14,5 % av kvinnene fikk utlevert de inkluderte legemidlene i denne metadongruppen.

En av hensiktene med studien var å sammenligne kjønns spesifikke forskjeller i gruppene av metadonbrukere. Det er i denne sammenheng verdt å merke seg at flere legemidler ble utelatt fra studien da de kun er beregnet for kvinner, og av den grunn ikke kan sammenlignes med menns legemiddelbruk. Legemidlene det refereres til er blant annet flere legemidler med virkestoffet østradiol som blir brukt i P – piller. Disse legemidlene betraktes som CYP2B6 – inhibitorer.

Antallet av legemidler som er identifisert som CYP2B6 – inhibitorer var lavest representert, mens CYP2B6 – induktorene var høyest representert i gruppen av legemidler som kan interagere med metadon. Med tanke på at flere CYP – enzymer kan være involvert i metabolismen av metadon kan bruken av legemidler med interaksjonspotensiale være av større omfang enn tidligere betraktninger skulle tilsi.

I tillegg blir stadig flere legemidler som tidligere har blitt ansett som substrater av andre enzymer identifisert som substrater av CYP2B6 - enzymet. Det er rimelig å anta at antallet av disse legemidlene vil øke (S. B Leavitt, 2006).

På grunn av studiens potensielle omfang har det vært nødvendig å velge kun en selektert gruppe legemidler for diskusjon. Valget har falt på de tre legemidlene tilhørende gruppen

SSRI: fluoksetin (N06AB03), paroksetin (N06AB05) og sertralin (N06AB06) i tillegg til valproat syre (N03AG01).

SSRI - legemidlene som er inkludert i studien har et interaksjonspotensiale som er viktig å identifisere da de er å betrakte som CYP2B6 – inhibitorer. Legemidlene kan hemme metabolismen av metadon og føre til en forhøyet serumkonsentrasjon. Valproat syre er et CYP2B6 – substrat og det er usikkert i hvilken grad legemidlet har et interaksjonspotensiale med metadon.

Det vil allikevel være interessant å undersøke den store forskjellen i forskrivningen mellom kjønnene, spesielt i gruppen av metadonbrukere som har fått metadon og buprenorfin - legemidler.

En annen grunn til at disse legemidlene ble valgt er at de er indisert ved hyppige tilstander og lidelser hos LAR – pasienter. I tillegg er en fellesnevner for disse legemidlene at de anbefales som tryggere i bruk enn benzodiazepiner. Valproat syre brukes som krampedempende og -stillende under avrusning, men også ved angst og depresjon.

Som for valproat syre brukes SSRI - legemidlene i behandling av tilsvarende psykiske lidelser. Angst og depresjon opptrer hyppig i gruppen av opioidavhengige, og høye nivåer av psykiske lidelser rapporteres i de europeiske landene (EMCDDA, 2010). Indikasjon for forskrivning mangler og det er usikkert på hvilket grunnlag pasienten har fått utlevert legemidlene. I tillegg er det usikkert om metadonbrukerne har brukt legemidlene som potensielt kan interagere på samme tid som de har brukt metadon. Begge faktorer vil ha betydning for diskusjonen.

#### **5.4.1 Potensielle interaksjoner med SSRI**

Serotonin – reopptakshemmere (SSRI) er samlebetegnelsen for en gruppe av legemidler innen antidepressiver. Indikasjon for bruk av disse legemidlene er angst, depresjon og enkelte andre psykiske lidelser (FHI, 2006).

I nyere tid har SSRI - legemidlene blitt de hyppigst forskrevne legemidlene for behandling av angst og depresjon. Grunnen til det er at SSRI har en bedre virkning og bivirkningsprofil enn eldre antidepressiva. Hvis en ser på kjønnsspesifikke forskjeller viser den at kvinner i den norske befolkning utgjorde 66 % av de som fikk legemidler mot depresjon i 2007.

Aldersspesifikke forskjeller viste en dobling i bruken av antidepressiva i aldersgruppen 60 – 79 år sammenlignet med aldersgruppen fra 20 – 39 år (Rønning et al., 2010).

Depresjon regnes for å være en av de vanligste psykiske lidelsene med en livstidsprevalens på ca. 12 – 15 %, og kanskje så høyt som 25 % for kvinner. Forekomsten av depresjon blant opioidavhengige i behandling har i internasjonale studier blitt anslått å ligge på 10 til 30 %, og med en livstidsprevalens opp mot 75 % (Peles, Schreiber, Naumovsky, & Adelson, 2007). Det er rimelig å anta at depresjon er en underestimert lidelse i denne pasientgruppen som i den generelle delen av befolkningen for øvrig (Nunes & Levin, 2004). Depresjon er en lidelse som er viktig å behandle da den reduserer muligheten for et godt utfall av LAR – behandlingen, og en reduksjon i prognosene for bedring.

Det fremkommer i Seraf sin statusrapport fra 2009 at landsgjennomsnittet for andelen med depressive symptomer var 16 % og noe over 20, 9 % for angstlidelser (Waal et al., 2009). Disse resultatene kan ses i sammenheng med en studie om forskrivning av antidepressiva fra 2009 hvor ca 21 % av LAR pasientene fikk forskrevet minst en resept av disse legemidlene (Hartz et al., 2011). Den samlede vurdering i Seraf - rapporten var at pasientene i LAR har mange symptomer på psykiske helseproblemer, og at medikamentell behandling anses som et viktig tilbud. SSRI er legemidler som anbefales. Grunnet for det er god effekt og lite bivirkninger sammenlignet med andre antidepressiva slik som TCA – legemidler (Hartz et al., 2011; Waal & Bramness, 2010). Etter at forskrivningspraksis av antidepressiva har gått i retning av SSRI – legemidler i stedet for de tradisjonelle TCA – legemidlene, har det vært mindre forgiftninger som følge av den medikamentelle behandlingen av psykiske lidelser (Heyerdahl et al., 2008).

Når det gjelder angstlidelser og søvnvansker blir disse tilstandene ofte behandlet med benzodiazepiner. Ulempen med disse legemidlene er toleranseutvikling og reduksjon i den terapeutiske effekten. Benzodiazepiner forsterker de dempende og rusgivende effekter av rusmidler og har et stort misbrukspotensiale.

Data fra Reseptregisteret viser at forbruket av potensielt vanedannende legemidler øker (Rønning et al., 2010). Bruken av slike legemidler innebærer en økt risiko for avhengighet, misbruk og rusproblemer, og reduserer muligheten for å nyttegjøre seg av behandlingstilbudet i LAR. Forskning viser at det er en sammenheng mellom bruken av vanedannende legemidler og overdosedødsfall blant rusmiddelbrukere (Winther & Bramness, 2009).

For å unngå rustrang blir det viktig å stabilisere metadonbrukerne på et høyt nok nivå av legemidlet slik at rustrang unngås, men samtidig uten psykomotorisk demping (Waal & Bramness, 2010).

Betraktningen om at enkelte SSRI - legemidler kan øke serumkonsentrasjonen av metadon vil ha betydning for hvilke typer SSRI - legemidler som bør anbefales.

I en studie om forskrivning av antidepressiva i Norge i 2009 til pasienter i LAR viste tall at SSRI var hyppigst utlevert og at 33 % ble behandlet med slike legemidler (Hartz et al., 2011). Denne studien er kun til en viss grad sammenlignbar da LAR - pasienter som kun har fått buprenorfin – legemidler i 2009 også er inkludert i studiepopulasjonen.

En annen årsak til et mindre egnet sammenligningsgrunnlag er at i tillegg til CYP2B6 – inhibitorene fluoksetin, paroksetin og sertralin, er også citalopram, fluvoksamin og escitalopram inkludert i studien det refereres til. Fluvoksamin har vist seg å øke serumkonsentrasjonen av metadon under betraktningen om å tilhøre CYP -3A4 familien, deriblant CYP3A4 (DeMaria & Serota, 1999).

Da legemidlene citalopram, fluvoxamin, og escitalopram ikke betraktes som CYP2B6 – inhibitorer, induktorer eller substrater er de ikke inkludert i denne studien.

Som ved bruksmønstre av antidepressiva i den norske befolkningen generelt viser denne studien at bruken av SSRI - legemidler øker med alderen (Bramness, Hausken, Sakshaug, & Skurtveit, 2005; Hartz et al., 2011; Rønning et al., 2010). Dette samsvarer også med studiene det refereres til. I gruppen som fikk kun metadon av substitusjonslegemidlene ble 1,1 % i aldersgruppen 20 – 29 år komedisinert med SSRI – legemidlene, mot 9, 1 % i aldersgruppen 60 – 69 år. Tilsvarende befolkningen for øvrig økte bruken av disse SSRI - legemidlene med alderen.

Unntaket var å finne i metadongruppen som fikk metadon og buprenorfin - legemidler. I denne gruppen ble den største andelen med bruk av SSRI – legemidlene funnet i aldersgruppen 20 – 29 år, men andelen i aldersgruppen 50 – 59 år var ubetydelig mindre. Ingen i aldersgruppen 60 – 69 år i denne metadongruppen fikk utlevert disse legemidlene. I den generelle befolkningen bruker kvinner mer SSRI - legemidler enn menn (FHI, 2006). Resultatene av denne studien viste ikke en høyere bruk hos kvinner. Fordelingen av bruk av legemidlene var tilnærmet lik hos begge kjønn (2, 1 %). Studien til Hartz, Bramness og Skurtveit (2011) viser en tilsvarende likhet i fordelingen av antidepressiver kjønnene imellom. 21,2 % av mennene og 22,9 % av kvinnene brukte SSRI - legemidler. I denne studien var andelen som fikk SSRI noe høyere i gruppen som fikk metadon og buprenorfin - legemidler sammenlignet med det som ble funnet hos de som fikk kun metadon. 2,6 % totalt fikk utlevert slike legemidler, 2,7 % av mennene og 2,4 % av kvinnene.

Et lavere resultat blant kvinner behøver ikke å bety noe annet enn at kvinnene har brukt andre legemidler mot angst og depresjon. Dette kan også gjelde metadonbrukere for øvrig. Det er kun et annet antidepressiva som er inkludert i denne studien og det er bupropion (N06AX12), et CYP2B6 - substrat. 0,2 % av studiepopulasjonen fikk utlevert dette legemidlet i 2009.

En økt oppmerksomhet rettet mot metadonbrukere i de øvre aldersgruppene kan være hensiktsmessig i forhold til bruken av SSRI – legemidlene som er inkludert i studien.

#### **5.4.2 Potensielle interaksjoner med valproat syre**

Valproat syre er et antiepileptika. Legemidlet befinner seg i gruppen av fettsyrederivater og er indisert ved epilepsi og manisk depressiv lidelse. I tillegg brukes legemidlet i behandling av abstinens ([www.Felleskatalogen.no](http://www.Felleskatalogen.no)). Antiepileptika er først og fremst legemidler som demper eller normaliserer unormal hjernecelleaktivitet, men i likhet med epilepsi kan også unormal hjernecelleaktivitet være forbundet med psykiske lidelser og adferdsforstyrrelser. Denne gruppen av legemidler brukes i økende grad ved psykiatrisk indikasjon, og har i løpet av de siste 20 årene i økende grad vært tatt i bruk i behandlingen av psykiske lidelser (Malt & Fladvad, 2001).

Ulike opiater blir brukt som farmakologisk metode under avrusning og med påstand om en god klinisk effekt. Buprenorfin har i vist seg å få en økende betydning i forhold til metadon i behandling av opioid – abstinens (Watten & Waal, 2001). En kombinasjon av buprenorfin og valproat blir brukt i denne sammenheng. Dette viser at valproat har flere anvendelsesområder. Kombinasjonen av disse legemidlene viser seg å redusere abstinenssymptomene fra første dag, og med rask effekt.

Fokuset på anvendelsen av valproat syre vil i diskusjonen relateres til abstinens symptomer.

Valproat syre er et legemiddel som potensielt kan føre til farmakokinetiske endringer av metadon. Valproat syre var det legemidlet som var høyest representert hos kvinner i gruppen som fikk metadon og buprenorfin - legemidler. Dette legemidlet er et CYP2B6 – substrat på lik linje med metadon. To substrater kan konkurrere om dets metabolisme når de er substrater av sammen CYP- enzym. Det med høyest affinitet vil prioriteres slik at det andre legemidlet får en høyere serumkonsentrasjon.

Dette betyr at hvis valproat syre har en høyere affinitet enn metadon vil det føre til en forhøyet serumkonsentrasjon av metadon og omvendt. Betydningen av denne mekanismen

kan også være en redusert metabolisme hos begge legemidler, og dermed en forhøyet serumkonsentrasjon av begge (S.B Leavitt, 2006).

Denne typen farmakokinetiske endringer har mindre betydning for legemiddelinteraksjoner enn det som er tilfelle med legemidler som er CYP2B6 – inhibitorer og induktorer, og det er ulike oppfatninger om hvilken betydning konkurrerende substrater har for legemidlenes metabolisme.

3,4 % av studiepopulasjonen fikk utlevert valproat syre. Kjønnsspesifikk fordeling viste at 2,9 % av mennene og 4,5 % av kvinnene fikk utlevert dette legemidlet. Dette viser at en ikke ubetydelig større andel kvinner enn menn brukte valproat syre under LAR – behandling i 2009.

Det var i gruppen med brukere som fikk metadon og buprenorfin - legemidler at den største andelen av de som fikk utlevert valproat syre ble funnet. I denne gruppen var det en langt større andel kvinner enn menn som fikk utlevert dette legemidlet sammenlignet med det som ble funnet i de andre gruppene. 10,8 % av kvinnene mot 4,1 % av mennene. Til sammen utgjorde disse personene 6,5 % av metadonbrukerne i denne gruppen.

Når det ble undersøkt hvilken betydning tilknytning til helseregioner hadde på andel som fikk utlevert valproat syre ble den største andelen funnet i Helse sør – øst. Dette gjaldt alle gruppene. Helse midt – Norge var den regionen med den laveste andelen brukere som fikk utlevert legemidlet.

Når en ser på kjønnsforskjellene på andelen brukere av legemidlet i de ulike helseregionene, viser den at det var flest menn i Helse sør – øst og færrest i Helse midt – Norge. Blant kvinnene var det flest i Helse sør – øst og færrest i Helse vest.

Som tidligere nevnt brukes en kombinasjon av buprenorfin og valproat blant annet for å redusere abstinensplager ved avgiftning. Buprenorfin og valproat er i norske og internasjonale studier ment å være en bedre behandling av blandingsabstinens enn tradisjonell behandling med klonidin og karbamazepin. Kombinasjonen av buprenorfin og valproat har vist seg å redusere abstinenssymptomene fra første dag, og med rask effekt. (Kristensen, Lolandsmo, Isaksen, Vederhus, & Clausen, 2006; Sung & Conry, 2006).

Karbamazepin er inkludert i denne studien som en sterk CYP2B6 – induktor. I studien til Kristensen et al. (2006) er legemidlet betraktet som en CYP3A4 – induktor, og vil av den grunn ha potensiale for interaksjoner med buprenorfin. Resultatet i studien viste ingen sammenheng mellom komedikasjon av buprenorfin og valproat og en økning i



serumkonsentrasjon av substitusjonslegemidlet. I tillegg viste den medikamentelle behandlingen i samme studie å dempe den psykiske helsebelastningen som angst og depresjon medfører (Kristensen et al., 2006).

Det er ingen enhetlig praksis i forhold til hvilke legemidler som brukes i avrusningsfasen. I tillegg varierer omfanget av bruken av medikamentell behandling av denne tilstanden. Buprenorfin regnes for å være tryggere i bruk enn metadon. I tillegg regnes legemidlet å gi en raskere effekt (Gowing, Ali, & White, 2009).

I internasjonale kunnskapsoppsummeringer er antiepileptika en legemiddelgruppe som anbefales, og medikamentell avrusning menes å ha en klart bedre effekt enn andre tiltak (Helse & omsorgsdepartementet, 2005).

Metadonbrukere kan bli medisineret med valproat syre og buprenorfin under avrusning, og før oppstart av metadon behandling. En andel av disse pasientene får utlevert legemidlene på institusjon og er av den grunn ikke inkludert i studien. Det kan være ulike grunnlag for å fortsette behandlingen med valproat syre etter endt avrusning. En av disse kan være symptomer på abstinens under substitusjonsbehandling.

Sett ut fra legemidlenes anvendelsesområder er det nærliggende å tro at det blant de som har fått metadon og buprenorfin - legemidler er en del pasienter som av ulike grunner kan være plaget av abstinens. Det vil være rimelig å anta at abstinenssymptomer er mest fremtredende innen gruppen som skifter substitusjonslegemidler.

En overgang fra opioider til substitusjonsmidler vil kunne medføre abstinenser før en individuell tilpasning av egnet legemiddel, og dosering foreligger.

I tillegg vil anvendelsen av valproat av buprenorfin knyttet til behandling av abstinens styrke teorien. Kjønnsspesifikke forskjeller i andel som fikk utlevert valproat syre viste seg å være størst i gruppen som fikk metadon og buprenorfin - legemidler. Det vil være interessant å undersøke betydningen av disse funnene.

En teori om forskrivningsforskjeller kan skyldes forskrivningspraksis hos leger vil bli undersøkt. Det vil si om det foreligger en mindre grad av forskrivning av legemidler med interaksjonspotensiale når disse og metadon forskrives av samme forskriver.

I tillegg vil betydningen av dosering av metadon relatert til abstinenssymptomer bli diskutert.

En reduksjon i de samlede abstinensplagene vil kunne føre til en bedring i retensjonsgraden i LAR – behandling og at flere går videre i behandlingen av selve avhengigheten. Som tidligere nevnt brukes Buprenorfin ofte i avgiftningsfasen sammen med valproat.

Betydningen av dosering av metadon relatert til abstinenssymptomer vanskeliggjøres ved at det er usikkert om metadon og valproat syre har blitt brukt i samme periode. Det vil allikevel være grunnlag for å undersøke kjønnsesifikke og regionale forskjeller. I følge en studie betraktes dosenivåene av metadon som høye i Norge med et gjennomsnitt på 114 mg. Anbefalt nivå ligger et sted mellom 80 – 120 mg per døgn (Bramness & Kornor, 2007).

I en artikkel i Tidsskriftet for den norske legeforening belyses noen utfordringer med hensyn til riktig individuell dosering av metadon tilpasset pasienten. Metoder som ble tatt i bruk var klinisk vurdering samt måling av serumspeil (Kristensen, 2000). Kristensen er av den oppfatning at kvinner må ha høyere dosering av metadon enn menn for å få tilsvarende effekt. I LAR - Agder (Maria) var erfaringen at kvinner i gjennomsnitt måtte ha 25 mg (1 DDD) metadon mer enn menn per døgn (Kristensen, 2000).

I gruppen som fikk metadon og buprenorfin - legemidler fikk kvinnene utlevert en lavere dosering av metadon enn menn, men forskjellene var små. Gjennomsnittet av utlevert mengde metadon var 45 mg per døgn for kvinner, og 46 mg for menn.

Hvis en legger til grunn at kvinner trenger en høyere dosering av metadon enn menn for å unngå abstinenser vil en kjønnsesifikk sammenligning av dosering kunne gi en indikasjon på graden av abstinens. Den største andelen kvinner som fikk utlevert valproat syre ble funnet i Helse sør – øst. Tall viser at den laveste doseringen av metadon ble utlevert i denne helseregionen. Resultatet var likt for begge kjønn, men hvis det er slik at kvinner trenger høyere dosering enn menn kan dette funnet ha betydning for et høyere symptomtrykk hos kvinner. Tilsvarende indikasjon kan forklares ved at det i Helse vest ble utlevert den høyeste dosering av metadon og den laveste andelen av valproat syre til de kvinnelige metadonbrukerne. Helse vest var det eneste tilfellet og den eneste regionen hvor kvinner fikk utlevert en høyere dosering av metadon enn menn. I denne regionen var gjennomsnittlig døgndose av metadon 50 mg for menn og 58 mg for kvinner.

En andel på 66, 8 % av studiepopulasjonen fikk forskrevet metadon av en forskriver i løpet av 2009. Antallet forskrivere i studiepopulasjonen varierte fra 1 til 5 forskrivere. Den største

andelen med en forskriver av metadon ble funnet i gruppen som fikk metadon og buprenorfin - legemidler. 68,7 % i denne gruppen fikk forskrevet metadon av en forskriver. Tall fra SERAF sin statusrapport viser at 65,1 % har fått forskrevet substitusjonslegemidlene av sin fastlege (Waal et al., 2010). Et godt samarbeid mellom fastleger og LAR – sentre vil ha betydning for en mindre forskrivning av legemidler med potensiale for interaksjoner med substitusjonslegemidler.

Undersøkelsene av forskrivningsmønstre relatert til metadon og forskrivning av legemidler med interaksjonspotensiale ble i denne studien gjort for metadon og valproat syre. Gruppen som ble undersøkt var metadonbrukere som fikk metadon og buprenorfin – legemidler. Grunnlaget for å velge denne gruppen var at den største andelen som brukte valproic acid befant seg i denne gruppen. I tillegg fikk langt flere kvinner enn menn forskrevet legemidlet.

Det ble undersøkt om metadon og valproat syre ble forskrevet av samme lege. Blant mennene var det 50 % som fikk forskrevet valproat syre og metadon av samme lege. Hos kvinnene fikk 11 % forskrevet legemidlene av samme lege. Resultatene kan indikere at det å ha samme forskriver til begge legemidlene har hatt betydning for en mindre forskrivning av valproic acid.

Flere forskrivere av legemidler kan føre til at det blir vanskeligere å unngå interaksjonsproblematikk. Fastlegen har en sentral plass i LAR, og trenden er økende (Waal et al., 2010). I tillegg er det viktig med et godt samarbeid mellom spesialisthelsetjenesten og kommunehelsetjenesten. Dette vil bidra til å ivareta en god forskrivningspraksis.

## 5.5 Fremtidig forskning

Flere lover og etiske normer kan begrense muligheten til å forske på opioidavhengige *in vivo* da de betegnes som sårbare grupper. Forskning på interaksjonsproblematikk i denne gruppen kan ha sine begrensninger da den kan forårsake avhengighet eller abstinens hos forsøkspersonene. Spørsmålene som reiser seg i denne sammenheng er om legemiddelinteraksjoner *in vivo* kan forutses på bakgrunn av *in vitro* studier, og hvorvidt kvantitative eller kvalitative forskningsmetoder skal benyttes. En faktor som vanskeliggjør sistnevnte er de individuelle forskjeller i responsen av enzym – hemming og -induksjon (Yin, Shi, Tomlinson, & Chow, 2004).

På tross av overnevnte utfordringer vil en økt oppmerksomhet i forskningen rettet mot opioidavhengige, og bruken av legemidler med interaksjonspotensiale være nyttig. Kvinner identifiseres som en særlig utsatt gruppe i substitusjonsbehandling (EMCDDA, 2009). I denne studien får kvinner i større grad enn menn utlevert legemidler med interaksjonspotensiale gjennom CYP2B6. Det kan av den grunn være hensiktsmessig med en økt oppmerksomhet rettet mot denne gruppen.

SSRI - legemidlene Fluoksetin, paroksetin og sertralin er inkludert i studien. Legemidlene betraktes som CYP2B6 – inhibitorer. Disse legemidlene kan øke serumkonsentrasjonen av metadon, men blir anbefalt til denne pasientgruppen på grunn av god terapeutisk effekt og en minimal bivirkningsprofil. Det vil det være interessant å vite om andre SSRI - legemidler kan benyttes mot angst og depresjon, og da med tilfredsstillende terapeutisk effekt.

Det er usikkert om valproat syre, som er et CYP2B6 – substrat, har en klinisk betydning for interaksjoner med metadon. Uavhengig av dette vil det være interessant å undersøke betydningen av at kvinner i en langt større grad enn menn har fått forskrevet dette legemidlet. Det vil i tillegg være behov for ytterligere studier for å forklare et generelt høyere forskrivningsmønster av legemidler med interaksjonspotensiale hos kvinner.

## 6 Konklusjon

Denne studien viste at 8,3 % av metadonbrukerne (n=2489) fikk utlevert minimum ett legemiddel som potensielt kan interagere med metadon gjennom CYP2B6 – enzymet. Kjønnsspesifikke forskjeller viste at 7,7 % av mennene og 9,6 % av kvinnene fikk utlevert slike legemidler.

I gruppen av metadonbrukere som fikk metadon og buprenorfin - legemidler var andelen større. 11,3 % fikk utlevert minimum ett av disse legemidlene, 9,5 % av mennene og 13,8 % av kvinnene.

Med tanke på at flere enzymer kan være involvert i metabolismen av metadon kan omfanget av bruken av legemidler med interaksjonspotensiale være større.

For å optimalisere den legemiddelassisterte behandlingen kreves økt oppmerksomhet rettet mot interaksjonsproblematikk hos leger, farmasøyter og klinikere for øvrig. Dette krever at behandlingsapparatet til metadonbrukere holder seg oppdatert med hensyn til legemiddelinteraksjoner i et kunnskapsfelt som er i stadig utvikling.

# Litteraturliste

- Bakke, E., & Bachs, L. (2009). [Interactions with methadone and buprenorphine]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 129(22), 2364-2366. doi: 10.4045/tidsskr.09.0471
- Berg, C., Furu, K., Mahic, M., Litlekare, I., Rønning, M., Sakshaug, S., . . . H., S. (2011). Reseptregisteret 2006-2010
- Bramness, J. G., Bachs, L. C., & Waal, H. (2002). [Buprenorphine as maintenance treatment in rehabilitation of heroin addicts]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 122(25), 2452-2454.
- Bramness, J. G., Hausken, A. M., Sakshaug, S., & Skurtveit, S. (2005). [Prescription of selective serotonin reuptake inhibitors 1990 - 2004]
- Tidsskr Nor Laegeforen*, 125(18):2470-3.
- Bramness, J. G., & Kornor, H. (2007). Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend*, 90(2-3), 203-209. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.03.008
- Bretteville-Jensen, A. L., & Amundsen, E. (2006, 13.02.2007). Omfang av sprøytemisbruk i Norge. *Sirus rapport 5/2006*, from [http://www.sirus.no/Omfang+av+spr%C3%B8ytemisbruk+i+Norge.E2x322-8\\_Bp77BFv3TR9D6CJ1KWAnwtVPL28nMhPLZB9MtlY05hRvWX-.ips](http://www.sirus.no/Omfang+av+spr%C3%B8ytemisbruk+i+Norge.E2x322-8_Bp77BFv3TR9D6CJ1KWAnwtVPL28nMhPLZB9MtlY05hRvWX-.ips)
- Bukten, A., Skurtveit, S., Gossop, M., Waal, H., Stangeland, P., Havnes, I., & Clausen, T. (2011). Engagement with opioid maintenance treatment and reductions in crime: a longitudinal national cohort study. *Addiction*, 107(2), 393-399. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03637.x
- DeMaria, P. A., Jr., & Serota, R. D. (1999). A therapeutic use of the methadone fluvoxamine drug interaction. *J Addict Dis*, 18(4), 5-12. doi: 10.1300/J069v18n04\_02
- Dole, V. P., & Nyswander, M. E. (1967). Heroin addiction--a metabolic disease. *Arch Intern Med*, 120(1), 19-24.
- Ekgren, J. S., & Andersen, H. T. (2007). J.S Ekgren & H.T Andersen svarer. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 127:913.
- EMCDDA. (2009). 2009 Annual report on the state of the drugs problem in Europe Retrieved nov., 2009, from <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2009>
- EMCDDA. (2010, 20.01.2010). 2010 Annual report on the state of the drugs problem in Europe Retrieved nov., 2010, from <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2010>
- EMCDDA. (2011). Methadone and mortality 15.11.2011. from <http://www.emcdda.europa.eu/online/annual-report/2011/boxes/p89>
- Ferrari, A., Coccia, C. P., Bertolini, A., & Sternieri, E. (2004). Methadone--metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res*, 50(6), 551-559. doi: 10.1016/j.phrs.2004.05.002
- FHI. (2006, 18.04.2011). Antidepressiver - fakta om Serotonin - reopptakshemmere (SSRI) Retrieved 24.01, 2006, from [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?MainArea\\_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft\\_5648=5544:56672::1:5647:6:::0:0&pid=233&trg=MainLeft\\_5648](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft_5648=5544:56672::1:5647:6:::0:0&pid=233&trg=MainLeft_5648)
- Flockhart, D. A. (2012, 2012.25.01). P450 Drug interaction table, from <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>
- Fonseca, F., de la Torre, R., Diaz, L., Pastor, A., Cuyas, E., Pizarro, N., . . . Torrens, M. (2011). Contribution of cytochrome P450 and ABCB1 genetic variability on

- methadone pharmacokinetics, dose requirements, and response. *PLoS One*, 6(5), e19527. doi: 10.1371/journal.pone.0019527
- Fredheim, O. M., Borchgrevink, P. C., Nordstrand, B., Clausen, T., & Skurtveit, S. (2011). Prescription of analgesics to patients in opioid maintenance therapy: a pharmacoepidemiological study. *Drug Alcohol Depend*, 116(1-3), 158-162. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.12.014
- Furu, K. (2008). Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database (NorPD) - new opportunities for research in pharmacoepidemiology in Norway. *Division of epidemiology, Norwegian Institute of Public Health*, 18(2), 129-136.
- Furu, K., Wettermark, B., Andersen, M., Martikainen, J. E., Almarsdottir, A. B., & Sorensen, H. T. (2010). The Nordic countries as a cohort for pharmacoepidemiological research. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 106(2), 86-94. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00494.x
- Gama, H. (2008). Drug utilization Studies. *Arquidos de medica*, 22(2/3), 69-74.
- Gowing, L., Ali, R., & White, J. M. (2009). Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD002025. doi: 10.1002/14651858.CD002025.pub4
- Hartz, I., Bramness, J. G., & Skurtveit, S. (2011). Prescription of antidepressants to patients on opioid therapy - a pharmacoepidemiological study. *Norwegian journal of epidemiology*, vol 21, no 1.
- Helse, & omsorgsdepartementet, o. (1999, 2012.01.01 <http://www.lovdatab.no/all/nl-19990702-064.html>). Lov om helsepersonell m.v (Helsepersonelloven). 1999, from <http://www.lovdatab.no/all/nl-19990702-064.html>
- Helse, & omsorgsdepartementet, o. (2003, 2012). Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret), from <http://www.lovdatab.no/for/sf/ho/to-20031017-1246-003.html>
- Helse, & omsorgsdepartementet, o. (2005). *Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk*. Retrieved from <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/stmeld/20042005/stmeld-nr-18-2004-2005-/7/2/2.html?id=406591>.
- Helsedirektoratet. (2010). *Najonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering*
- Helsedirektoratet. (2012). *Den internasjonale Statistiske klassifikasjon av sykdommer og beslektede helseproblemer 10 revisjon - 2012*. from [finnkode.kith.no/](http://finnkode.kith.no/)
- Hendset, M., & Hermann, M. (2007). Hvorfor måle legemiddelmetabolitter ? *Tidsskr Nor Laegeforen*, 127:1786.
- Heyerdahl, F., Bjornas, M. A., Hovda, K. E., Skog, K., Opdahl, A., Wium, C., . . . Jacobsen, D. (2008). Acute poisonings treated in hospitals in Oslo: a one-year prospective study (II): clinical outcome. *Clin Toxicol (Phila)*, 46(1), 42-49. doi: 10.1080/15563650701210048
- Justis, & beredskapsdepartementet, o. (1967, Lov - 2010 -12-17-85). Lov om behandlingsmåten i forvaltningssaker (forvaltningsloven), from <http://www.lovdatab.no/all/hl-19670210-000.html>
- Justis, & beredskapsdepartementet, o. (2000). *LOV 2000-04-14 nr. 31. Lov om behandling av personopplysninger.*: Lovdata Retrieved from <http://www.lovdatab.no/all/hl-20000414-031.html>.
- Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger (helseregisterloven) (2001).
- Kharasch, E. D., Hoffer, C., Whittington, D., & Sheffels, P. (2004). Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effects of methadone. *Clin Pharmacol Ther*, 76(3), 250-269. doi: 10.1016/j.clpt.2004.05.003
- Kharasch, E. D., Walker, A., Isoherranen, N., Hoffer, C., Sheffels, P., Thummel, K., . . . Ensign, D. (2007). Influence of CYP3A5 genotype on the pharmacokinetics and

- pharmacodynamics of the cytochrome P450A probes alfentanil and midazolam. *Clin Pharmacol Ther*, 82(4), 410-426. doi: 10.1038/sj.clpt.6100237
- Kristensen, O. (2000). [Maintenance treatment of opiate addicts]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 120(30), 3816.
- Kristensen, O., Lolandsmo, T., Isaksen, A., Vederhus, J. K., & Clausen, T. (2006). Treatment of polydrug-using opiate dependents during withdrawal: towards a standardisation of treatment. *BMC Psychiatry*, 6, 54. doi: 10.1186/1471-244x-6-54
- Krook, A. L., Waal, H., & Hansteen, V. (2004). [Routine ECG in methadone-assisted rehabilitation is wrong prioritization]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 124(22), 2940-2941.
- Larson, M. E., & Richards, T. M. (2009). Quantification of a methadone metabolite (EDDP) in urine: assessment of compliance. *Clin Med Res*, 7(4), 134-141. doi: 10.3121/cm.2009.859
- Leavitt, S. B. (2006). Methadone-Drug \* Interactions (\*Medications, illicit drugs, & other substances). *Pain Treatment Topics*.
- Leavitt, S. B. (2006). Methadone-Drug\*Interactions (\*Medications, illicit drugs, & other substances) Retrieved 18.08.2012, 2006, from [http://pain-topics.org/pdf/Methadone-Drug\\_Intx\\_2006.pdf](http://pain-topics.org/pdf/Methadone-Drug_Intx_2006.pdf)
- Legemiddelverket. (2012), from <http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/Omtale.aspx?docID=edc7d5c1-ee53-479e-b8c5-3650935be235>
- Malt, U. F., & Fladvad, T. (2001). [Lamotrigine in the treatment of mental disorders]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 121(12), 1473-1477.
- NCBI. (2012). Methadone-compound summary. *Pub Chem Compound*, from <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=4095>
- Nunes, E. V., & Levin, F. R. (2004). Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA*, 291(15), 1887-1896. doi: 10.1001/jama.291.15.1887
- Ostfold, C., & Topper, M. (2005). [Methadone-induced heart arrhythmia]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 125(15), 2021-2022.
- Peles, E., Schreiber, S., Naumovsky, Y., & Adelson, M. (2007). Depression in methadone maintenance treatment patients: rate and risk factors. *J Affect Disord*, 99(1-3), 213-220. doi: 10.1016/j.jad.2006.09.017
- Rae, J. M., Johnson, M. D., Lippman, M. E., & Flockhart, D. A. (2001). Rifampin is a selective, pleiotropic inducer of drug metabolism genes in human hepatocytes: studies with cDNA and oligonucleotide expression arrays. *J Pharmacol Exp Ther*, 299(3), 849-857.
- Ringdal, K. (2009). *Enhet og mangfold* (Vol. 2). Bergen: Fagbokforlaget Vigmogstad & Bjørke AS.
- Rønning, M., Berg, C., Furu, K., Litlekare, I., Sakshaug, S., Selmer, R., . . . H., S. (2010). Reseptregisteret 2005-2009 *Vanedannende legemidler*
- Sakshaug, S., Strøm, H., Salvesen, B. H., Litlekare, I., Rønning, M., & Granum, T. (2012). Legemiddelforbruket i Norge 2007 - 2011. *Legemiddelstatistikk*, from <http://www.legemiddelforbruk.no/>
- Shaygani, S., & Waal, H. (2009). [Treatment of opioid withdrawal]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 129(2), 114-115. doi: 10.4045/tidsskr.09.32466
- Skurtveit, S., Furu, K., Rosvold, E. D., & Strand, J. (2003). Spørsmål om legemiddelbruk i de store befolkningsundersøkelsene - fra enkeltspørsmål til full oversikt. *Norwegian journal of epidemiology*, 13(1), 137-146.
- Spigset, O. (2001). [The cytochrome P-450 system]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 121(28), 3296-3298.



- Spigset, O., & Molden, E. (2008). [Cytochrome P-450 3A4--the most important arena for drug interactions in the body]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, *128*(24), 2832-2835.
- Strand, J. (2005). Reseptregisteret kan redde liv. *Tidsskr Nor Laegeforen*, *125*:2469.
- Strøm, H. (2004). Reseptbasert legemiddelregister: Et viktig verktøy for å oppnå detaljert legemiddelstatistikk. *Norwegian journal of epidemiology*, *14*(1), 53-55.
- Sung, S., & Conry, J. M. (2006). Role of buprenorphine in the management of heroin addiction. *Ann Pharmacother*, *40*(3), 501-505. doi: 10.1345/aph.1G276
- Tobi, H., Faber, A., van den Berg, P. B., Drane, J. W., & de Jong-van den Berg, L. T. (2007). Studying co-medication patterns: the impact of definitions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, *16*(4), 405-411. doi: 10.1002/pds.1304
- Total, R. A., Allen, K. E., Sheffels, P., Whittington, D., & Kharasch, E. D. (2007). Enantiomeric metabolic interactions and stereoselective human methadone metabolism. *J Pharmacol Exp Ther*, *321*(1), 389-399. doi: 10.1124/jpet.106.117580
- Total, R. A., Sheffels, P., Roberts, T., Whittington, D., Thummel, K., & Kharasch, E. D. (2008). Role of CYP2B6 in stereoselective human methadone metabolism. *Anesthesiology*, *108*(3), 363-374. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181642938
- Trull, T. J., Verges, A., Wood, P. K., Jahng, S., & Sher, K. J. (2012). The Structure of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Edition, Text Revision) Personality Disorder Symptoms in a Large National Sample. *Personal Disord*. doi: 10.1037/a0027766
- Waal, H., & Bramness, J. G. (2010). [Benzodiazepines to people with substance abuse problems?]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, *130*(6), 610-612. doi: 10.4045/tidsskr.09.0687
- Waal, H., Clausen, T., Håseth, A., & Lillevold, P. H. (2009). LAR I NORGE 10 ÅR STATUSRAPPORT 2008
- SERAF RAPPORT 2/2009*, from <http://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2009/SERAF-rapport-2009-2-Statusrapport-2008.pdf>
- Waal, H., Clausen, T., Håseth, A., & Lillevold, P. H. (2010, 11.08.2010). Seraf rapport 1/2010 (revidert utgave). Siste år med gamle retningslinjer. Statusrapport 2009., from <http://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2010/SERAF-rapport-nr-1-2010-Statusrapport-2009-revidert.pdf>
- Ward, J., Bell, J., Mattick, R., & Hall, W. (1996). Methadone Maintenance Therapy for Opioid Dependence. *Aclis International Limited*, *6*(6), 440-449.
- Watten, R. G., & Waal, H. (2001). AVRUSNING:FRA VILJE TIL MEDISIN. Avrusningstradisjonene i Norge belyst gjennom en forundersøkelse av ultrarask opioidavrusning (UROD). Retrieved from
- WHO. (2011). Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs) *ATC Classification index with DDDs 2012* Retrieved from [www.whocc.no](http://www.whocc.no)
- Winther, R. B., & Bramness, J. G. (2009). [Prescription shopping of addictive drugs in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, *129*(6), 517-520. doi: 10.4045/tidsskr.09.34414 [www.cyp450.no](http://www.cyp450.no). Retrieved 18.04.2012, from [www.cyp450.no](http://www.cyp450.no)
- [www.Felleskatalogen.no](http://www.Felleskatalogen.no). Felleskatalogen, from [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no)
- Yin, O. Q., Shi, X., Tomlinson, B., & Chow, M. S. (2004). Interindividual and intraindividual variability of the urinary 6beta-Hydroxycortisol/Cortisol ratio in Chinese subjects:

implications of its use for evaluating CYP3A activity. *J Clin Pharmacol*, 44(12), 1412-1417. doi: 10.1177/0091270004269760

# Vedlegg

## Vedlegg I

Antall personer med bruk av legemidler som er CYP2B6-inhibitorer, induktorer og substrater i Norge i 2009 (n=4828724)				
				Norges befolkning (n=4828724)
ATC -kode	Virkestoff	Varenavn	Indikasjon	n
<b>Inhibitorer</b>				
J05AE03	Ritonavir	Norvir®	Behandling av HIV	499
J05AG01*	Nevirapin	Viramune®	Behandling av HIV	186
N06AB03	Fluoksetin	Fontex ®	Antidepressiva	9010
N06AB05	Paroksetin	Seroxat®	Antidepressiva	17508
N06AB06**	Sertralin	Zoloft®	Antidepressiva	26427
<b>Induktorer</b>				
D01AC01***	Klotrimazol	Klotrimazol®	Behandling av Sopp	8811
H02AB04	Metylprednisolon	Medrol®	Behandling av inflammasjon	2111
H02AB06	Prednisolon	Prednisolon®	Behandling av inflammasjon	143521
H02AB08	Triamcinolon	Kenacort - T®	Behandling av allergi	34538
J04AB02	Rifampicin	Rimactan®	Behandling av tuberkulose	377
J05AE03	Ritonavir	Norvir®	Behandling av HIV	499
J05AG03****	Efivarens	Stocrin®	Behandling av HIV	382
N03AA02	Fenobarbital	Fenemal®	Antiepileptika	2574
N03AB02	Fenytoin	Epinat®	Antiepileptika	2217
N03AF01	Karbamazepin	Tegretol®	Antiepileptika	17750
R03BA02	Budesonid	Budesonid arrow®	Behandling av inflammsjon	25860
R03BA05	Flutikason	Flutide®	Behandling av inflammasjon	59302
<b>Substrater</b>				
J05AG01*	Nevirapin	Viramune®	Behandling av HIV	186

J05AG03****	Efivarens	Stocrin®	Behandling av HIV	382
J05AR01	Zidovudine og lamivudine	Combivir®	Behandling av HIV	606
J05AR06	Emtricitabine, tenofovir	Atripla®	Behandling av HIV	362
N03AG01	disoproxil og efivarens	Orifiril®	Antiepileptika	13786
N06AB06**	Valproat syre	Zoloft®	Antidepressiva	26427
N06AX12	Sertralin	Wellbutrin®	Antidepressiva	5978
	Bupropion			

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt, (Flockhart, 2012; S. B Leavitt, 2006; WHO, 2011), personlig kommunikasjon med S.Skurtveit

ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk

\* Nevirapin (J05AG01) er betraktet som både inhibitor og substrat

\*\* Sertralin (N06AB06) er betraktet som både inhibitor og substrat

\*\*\* Salve

\*\*\*\* Efivarens (J05AG03) er betraktet som både induktor og substrat

## Vedlegg II

Antall personer med bruk av legemidler som er CYP3A4-inhibitorer, induktorer eller substrater i Norge i 2009 (n=4828724). De sterke er merket med fet skrift.				
				Norges befolkning (n=4828724)
ATC-kode	Virkestoff	Varenavn	Indikasjon	n
<b>Inhibitorer</b>				
D01AC08	<b>Ketoconazole</b>	Fungoral®	Behandling av sopp lokalt	<b>14975</b>
J01FA01	<b>Erytromycin</b>	Ery-Max®	Behandling av bakteriell infeksjon	122923
J01FA09	<b>Klaritromycin</b>	Klacid®	Behandling av bakteriell infeksjon	<b>36918</b>
J01FA15	Telithromycin	Ketek®	Behandling av bakteriell infeksjon	0
J02AC01	<b>Flukonazol</b>	Diflucan®	Behandling av sopp	<b>40188</b>
J02AC02	<b>Itrakonazol</b>	Sporanox®	Behandling av sopp	<b>526</b>
J02AC03	<b>Vorikonazol</b>	Vfend®	Behandling av sopp	<b>65</b>
J02AC04	<b>Posakonazol</b>	Noxafil®	Behandling av sopp	<b>9</b>
J01MA02	Ciprofloxacin	Ciprofloaxin®	Behandling av bakteriell infeksjon	58244
J05AE01	Saquinavir	Invirase®	Behandling av Hiv	11
J05AE02	<b>Indinavir</b>	Crixivan®	Behandling av HIV	<b>6</b>
J05AE03	<b>Ritonavir</b>	Norvir®	Behandling av HIV	<b>495</b>
J05AE04	<b>Nelfinavir</b>	Viracept®	Behandling av HIV	<b>0</b>
N06AB03	<b>Fluoksetine</b>	Stocrin®	Behandling av HIV	<b>9004</b>
N06AB05	<b>Paroksetin</b>	Seroxat®	Antidepressiva	<b>17503</b>
N06AX06	Nefazodon	Nefadar®	Antidepressiva	43
Totalt				300910
<b>Induktorer</b>				
A01AC02	Hexadrol	Epinat®	Behandling av inflammasjon	0
J04AB02	<b>Rifampicin</b>	Rimactan®	Behandling av tuberkulose	<b>376</b>
J05AE03	Ritonavir	Norvir®	Behandling av HIV	495
J05AE04	Nelfinavir	Viracept®	Behandling av HIV	0
J05AG01	Nevirapin	Viramune®	Behandling av HIV	184
J05AG03	Efivarens	Stocrin®	Behandling av HIV	379
N03AA02	Fenobarbital	Fenemal®	Behandling av epilepsi	2573
N03AB02	Fenytoin	Epinat®	Antiepileptika	2216
N03AF01	Karbamazepin	Tegretol®	Antiepileptika	17736

Totalt				23959
Substrater				
J01FA09	<b>Klaritromycin</b>	Klacid®	Behandling av bakteriell infeksjon	<b>36918</b>
J05AE03	Ritonavir	Norvir®	Behandling av HIV	495
N03AF01	Karbamazepin	Tegretol®	Antiepileptika	17736
N05CF01	zopiklone	Imovane®	Behandling av søvnvansker	308238
N05CF02	zolpidem	Stilnoct®	Behandling av søvnvansker	53797
Totalt				417184

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt, (Flockhart, 2012; S.B Leavitt, 2006; www.cyp450.no)

ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk

### Vedlegg III

Antall personer med bruk av legemidler som er CYP2D6-inhibitorer, induktorer eller substrater i Norge i 2009 (n=4828724)				
				Norges befolkning (n=4828724)
ATC-kode	Virkestoff	Varenavn	Indikasjon	n
<b>Inhibitorer</b>				
C01BA01	<b>Quinidin</b>	Kinidin®	Behandling av hjerteproblemer	<b>5</b>
H05BX01	<b>Cinacalacet</b>	Mimpara®	Behandling av nyresvikt	<b>391</b>
J02AC01	Fluconazol	Diflucan®	Behandling av sopp	<b>40188</b>
N06AB03	<b>Fluoksetin</b>	Fontex®	Antidepressiva	<b>9004</b>
N06BA04	Metylfenidat	Concerta®	Behandling av ADHD	<b>24204</b>
N06AX12	<b>Bupropion</b>	Wellbutrin®	Antidepressiva	<b>5977</b>
Totalt				79769
<b>Induktorer</b>				
J04AB02	Rifampicin	Rimactan®	Behandling av tuberkulose	376
S01CA01	Dexametason	Tobrasone®	Behandling av bakteriell infeksjon	56157
Totalt				56533
<b>Substrater</b>				
N05AB03	Perfenazin	Trilafon®	Antipsykotika	5733
N06AA09	Amitriptylin	Sarotex®	Antidepressiva	10571
N06AA02	Impramin	Tofranil®	Antidepressiva	34
N06AA04	Klomipramin	Anafranil®	Antidepressiva	3275
N06AB03	<b>Fluoksetin</b>	Fontex®	Antidepressiva	<b>9004</b>
N06AB05	<b>Paroksetin</b>	Seroxat®	Antidepressiva	<b>17503</b>
N05AD01	Haloperidol	Haldol®	Antipsykotika	4462
Totalt				50582

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt, (Bakke & Bachs, 2009; Ferrari et al., 2004; Flockhart, 2012; S.B Leavitt, 2006; Spigset & Molden, 2008)

ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk

## Vedlegg IV

Antall personer med bruk av legemidler som er CYP1A2-hemmere i Norge i 2009 (n=4828724). Begge legemidlene er sterke inhibitorer.				
				Norges befolkning (n=4828724)
ATC-kode	Virkestoff	Varenavn	Indikasjon	n
Inhibitorer				
J01MA02	<b>Ciprofloxacin</b>	Ciprofloxacin®	Behandling av bakteriell infeksjon	<b>58244</b>
N06AB08	<b>Fluvoksamin</b>	Luvox®	Antidepressiva	<b>619</b>
Totalt				<b>58863</b>

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt, (Bakke & Bachs, 2009; Flockhart, 2012)

ATC Anatomisk Terapeutisk Kjemisk