

Ikke- opioid rusmiddelbruk hos opioidavhengige med langtids opioidblokkade:

En utforskende studie

Grethe Marit Hosteland



Masteroppgave i psykososialt arbeid, selvmord,
rus, vold og traumer.

Det medisinske fakultet
Institutt for klinisk medisin,
UNIVERSITETET I OSLO

Vår 2016.

**Ikke- opioid rusmiddelbruk hos
opioidavhengige med langtids
opioidblokkade:**

En utforskende studie

Grethe Marit Hosteland

*Masteroppgave i psykososialt arbeid, selvmord,
rus, vold og traumer.*

Det medisinske fakultet

Institutt for klinisk medisin,

UNIVERSITETET I OSLO

Høst 2016.

© Forfatter

År: 2016

Tittel: Ikke-opioid rusmiddelbruk hos opioidavhengige med langtids opioidblokkade.

Forfatter: Grethe Marit Hosteland

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

Trykk: SERAF.

Sammendrag

Heroinavhengige er en liten og marginalisert gruppe med høy dødelighet og omfattende psykiske og somatiske plager. Gruppen karakteriseres av tidlig problembelastning med rusmiddelproblemer og psykiske vansker i oppvekstfamilien i tillegg til senskader, alvorlige lære/atferdsvansker, somatisk sykdom, relasjonsskader og personlighetsforstyrrelser. Legemiddelassistert rehabilitering (LAR), er den mest effektive behandling ved opioidavhengighet, og gir økt retensjon og redusert fare for overdosedødsfall. LAR- medikamentene hindrer opiatet med lavere affinitet i å binde seg til opioidreseptorene, men er også morfinstoffer og agonister som opprettholder pasientens opioidavhengighet, i tillegg til å ha helseskadelige bivirkninger. Behandlingen har potensiale til å hindre overdosedødsfall og gi bedre livskvalitet for de som lykkes å bli rusfri, men har også potensielt store omkostningene for de som ikke lykkes i rehabiliteringen. Naltrekson er en opioidantagonist som har vist seg lovende i behandling av alkohol- og opioidavhengighet. Peroral naltrekson har imidlertid hatt liten klinisk nytte grunnet manglende retensjon i behandling. I denne studien undersøkes ikke-opioid rusbruk hos 60 opioidavhengige pasienter som har mottatt behandling med naltreksonimplantat i 6 måneder, i perioden 2006-08. Bruk av alkohol, både samlet bruk og alkohol brukt til beruselse, amfetamin, cannabis og dempende medisin (benzodiazepin) er kartlagt. Gjennomsnittlig samlet bruk av alkohol øker signifikant, målt siste 30 dager og siste 6 måneder. Gjennomsnittlig bruk av cannabis, amfetamin og alkohol til beruselse øker fra første til andre målepunkt, men ikke signifikant. Gjennomsnittlig bruk av dempende medisin reduseres, men ikke signifikant. Mange gjør små endringer uten å bytte rusmiddel, noen få øker samtidig bruken av flere rusmidler fra ingen bruk til daglig bruk, og noen slutter med dempende medisin og dermed alle rusmidler etter behandling med naltreksonimplantat.

Forord.

Jeg vil takke Nikolaj Kunøe ved Senter for rus og avhengighetsforskning (SERAF) for lån av forskningsmateriale. Å ha tilgang på et stort og spennende materiale har virkelig vært motiverende og gitt stort læringsutbytte. Jeg vil også takke Nicolaj for god veiledning og faglige innspill, hans kunnskap og faglige tyngde har vært inspirerende og motiverende. Jeg vil takke min arbeidsplass Helse Bergen, avdeling for rusmedisin, seksjon LAR for muligheten til å studere, og familie og kollegaer for støtte og oppmuntring underveis.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	V
1. Innledning.....	9
1.1 Avhengighet, definisjon og begrepsavklaring	10
1.2 Samtidig bruk av flere rusmidler	11
1.2.1 Bruk av flere rusmidler og betydning for behandlingsforløp og rehabilitering	12
1.3 Problemstilling og hypoteser	14
2. Bytte av foretrukket rusmiddel, teori og empiri	15
2.1 Kliniske utfallsmål for bytte av rusmiddel.....	16
2.2 Økt dopaminnivå i Nucleus Accumbens.....	16
2.3 The incentive sensitization theory	17
2.4 Stress og rusmestring	18
2.5 HPA – aksene, endret stressmestring	19
2.6 Genetisk sårbarhet	20
2.7 Avhengighet i et psykodynamisk perspektiv	21
2.8 Avhengighet i et psykososialt perspektiv	22
2.9 Naltrekson	22
2.10 Endringer i misbruksmønster, empiri.....	24
2.10.1 Endringer i ikke-opioid rusbruk ved opioidblokkade.....	26
3 Metode.....	28
3.1 Studiedesign:	28
3.2 Populasjon og utvalg:	29
3.3 Datainnsamlingsmetoder og bruk av kartleggingsverktøy.....	30
3.3.1 Europ- ASI	30
3.4 Reliabilitet og validitet.....	31
3.5 Etikk.....	31
3.6 Statistisk analyse	31
4 Resultater	32
4.1 Alkohol.....	33
4.1.1 Samlet bruk av alkohol	33
4.1.2 Bruk av alkohol til beruselse.....	34

4.2	Amfetamin.....	36
4.3	Cannabis	37
4.4	Dempende medisin	39
4.5	Oppsummering og kjennetegn ved de som bytter rusmiddel ved opioidblokkade.....	41
5	Drøfting av resultatene på bakgrunn av teori og empiri.....	42
5.1	Alkohol.....	43
5.2	Amfetamin.....	45
5.3	Cannabis	47
5.4	Dempende medisin	48
6	Avslutning.....	48
	Litteraturliste	50

1. Innledning

Heroinavhengige er en liten og marginalisert gruppe med høy dødelighet. De har ofte alvorlige og omfattende psykiske og somatiske plager, og preget av dårlig ernæring og tannhelse. Livsførselen med dårlig hygiene, omfattende sprøytebruk og deling av utstyr kan føre til alvorlige infeksjonssykdommer, blant annet med ulike former for hepatitt og HIV (Helsedirektoratet, 2010; Clausen, Anchersen & Waal, 2008). Sirusrapport 6/2012 som er en oppfølgingsstudie av narkotikabrukere i behandling, avdekker massiv problembelastning hos narkotikabrukere fulgt opp over 10 år. Funn fra undersøkelsen samsvarer med tilsvarende funn fra internasjonale studier (Gossop et al, 1998). Den norske studien avdekker tidlig problembelastning, med rusmiddelproblemer og psykiske vansker i oppvekstfamilien, traumeerfaring og senskader, alvorlige lære/atferdsvansker i skolen, somatisk sykdom samt relasjonsskader og personlighetsforstyrrelser (Lauritzen, Ravndal & Larsson, 2012). Legemiddelassistert rehabilitering (LAR), er den mest effektive behandling ved opioidavhengighet, og gir økt retensjon og redusert fare for overdosedødsfall (Clausen et al, 2008; Helsedirektoratet, 2010). LAR medikamentene metadon og buprenorfin hindrer opiater med lavere affinitet i å binde seg til opioidreseptorene, men er også morfinstoffer og agonister som opprettholder pasientens opioidavhengighet. I tillegg kan metadon ha helseskadelige bivirkninger, blant annet i form av hjerterytmeforstyrrelser, vektøkning, hormonelle endringer med mer (Anchersen, Clausen, Gossop, Hansteen, & Waal, 2009). Det kan stilles spørsmål ved om jevn tilførsel av LAR-legemidlene medfører en dypere opioidavhengighet som gjør det vanskeligere for pasientene å motstå både opioide og ikke-opioide rusmidler, og om langtidsbruk av LAR- medikamentene, særlig metadon, på sikt skader nydannelse av hjerneceller og bidrar til kognitiv svikt. Behandlingen har potensiale til å hindre overdosedødsfall og gi bedre livskvalitet for de som lykkes å bli rusfri, men har også potensielt store omkostningene for de som ikke lykkes i rehabiliteringen (Mørland, 2010). Naltrekson er en opioidantagonist som har vist gode resultater ved behandling av opioidavhengighet (Kunøe, Lobmaier & Kornør, 2015; Waal, Frogopsahl, Olsen, Christophersen & Mørland, 2006). Det finnes imidlertid mindre forskning på naltrekson brukt i behandling av ikke-opioid rusbruk, og resultatene er heller ikke entydige (Tiihonen et al, 2012; Volpicelli, Alterman, Hayashida & O'Brien, 1992). Det er derfor interessant å undersøke om behandling med naltrekson implanter gir endring i eller bytte til ikke-opioid rusbruk hos opioidavhengige pasienter.

1.1 Avhengighet, definisjon og begrepsavklaring

Begrepet «Rusmiddelavhengighet» består av en rekke symptomer der resultatet av rusbruken periodevis påvirker pasientens livssituasjon på en skadelig eller uhensiktsmessig måte (Helsedirektoratet, 2010). Langvarige funksjonelle og strukturelle endringer i det Ventrale Tegmentale område i midthjernen (VTA) anses å være det nevrobiologiske grunnlaget for avhengighet (Koob & LeMoal, 2006). Fellesvirkningen av rusmidler, i form av økt dopamin i Nucleus Accumbens, har fått økt fokus fordi man tror nøkkelen til å forstå avhengighet ligger her. Bruk av rusmidler etterlater «spor» eller endringer i hjernen som kan vare i opptil flere uker, og ny bruk før de gamle sporene har forsvunnet, fører til at endringene blir tydeligere. Denne prosessen ligner sterkt på prosessene ved etablering av hukommelse. Endret genekspressjon er et ledd i denne prosessen. Det kan ta år uten rusbruk før slike tydelige spor forsvinner. Rask effekt av rusmidlene kan medføre at kun få inntak kan endre motivasjonsbanene omfattende og langvarig (Nestler, 2001).

Avhengighet oppstår i et kompleks samspill mellom sosiale, psykologiske og biologiske faktorer som man ennå ikke kjenner fullt ut. Et bio-psyko-sosialt perspektiv er blitt den mest vanlige måten å forstå rusavhengighet på, og forsøker å favne kompleksiteten av sammenhenger og faktorer som samspiller ved rusmiddelavhengighet. Perspektivet inkluderer blant annet nevrobiologiske og genetiske forklaringsmodeller, læringsmodeller samt vektlegging av individuelle forskjeller og sårbarheter, kulturelle elementer og faktorer i omgivelsene som gjør rusmiddelmisbruk mer sannsynlig. ICD 10 og den tilsvarende amerikanske manualen DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) definerer rusmiddelavhengighet som en bio-psyko-sosial lidelse der symptomer på avhengighet har vært til stede siste 12 måneder (Helsedirektoratet, 2015). ICD -10 krever at minst 3 av 6 symptomer skal ha vært til stede siste år, for at diagnosekriteriene skal være oppfylt. Symptomene er; sterkt ønske om og ruse seg, vansker med å kontrollere bruken, fortsatt bruk tross negative konsekvenser, rusbruk prioriteres høyest, økt toleranse samt fysiologiske abstinenser ved stans i bruken.

Toleranseutvikling, sug og tilbakefall er sentrale begrep i forståelsen av rusmiddelavhengighet. Toleranseutvikling skjer ved at kroppen blir tilvendt et rusmiddel og effekten

reduseres slik at høyere dose må til for å opprettholde tidligere effekt. Fysiologiske faktorer medfører toleranseutvikling, og deles i farmakodynamiske og farmakokinetiske effekter. Eksempel på farmakodynamisk effekt er færre tilgjengelige reseptorer med redusert følsomhet, og derfor mindre virkning av rusmiddelet. Dette gjelder både frigjøring av dopamin, og reseptorpåvirkning av det enkelte rusmiddelet. Eksempel på farmakokinetisk effekt er at leverens evne til å omsette rusmidlet reduseres, og dermed også effekten av rusmiddelet. Rusmiddelmisbrukere som har utviklet avhengighet erfarer at rusvirkningen avtar som følge av kroppens nedregulering, og kan prøve å omgå problemet ved å spre belastningen på flere reseptorer. Både Tachyphylaxis og utvikling av toleranse bidrar til redusert effekt av et rusmiddel. Tachyphylaxis kan utvikle seg svært raskt ved repetitiv bruk av rusmidler i et kort tidsvindu, og fører til at man ikke oppnår effekt ved doseøkning. Effekt kan imidlertid gjenopstå ved en kort stans i rusbruken før den eventuelt gjenopptas. Toleranse karakteriseres av at virkningen taper seg langsomt over tid. Ruseffekten kan bedres ved doseøkning eller ved hyppigere inntak, men tidligere effekt oppnås ikke ved midlertidig stans i bruken (Binder, 2012). Sug beskriver et intenst ønske om å gjenoppleve effekten av en psykoaktiv substans, og er oftest årsaken til tilbakefall etter lang tids avholdenhet (Helsedirektoratet, 2010). Tilbakefall innebærer at man etter en rusfri periode, begynner å misbruke rusmidler igjen, og gjenopptar tidligere rusmønster. Selv om mange opioidavhengige klarer å avstå fra rusbruk i skjermede omgivelser, er det stor sårbarhet for, og svært vanlig med tilbakefall for eksempel ved løslatelse fra fengselsopphold eller endt institusjonsbehandling (Clausen et al, 2008). Tilbakefall antas å henge sammen med fenomenene «liking» som angir belønningen eller opplevelsen av eufori ved bruk av et rusmiddel, og «wanting» som viser til motivasjonen for å fortsette bruken (Robinson & Berridge, 2008).

1.2 Samtidig bruk av flere rusmidler

Pasienter i LAR unngår opioidabstinenser, og man skulle dermed kunne forvente mindre bruk av illegale rusmidler (Mørland, 2010). Dette er imidlertid ikke tilfelle. Internasjonale studier viser at de fleste opioidavhengige, både i og utenfor LAR, har omfattende blandingsmisbruk. Noe av forklaringen kan være toleranseutvikling og nedregulering som gir mindre ruseffekt og derfor søken etter mer potente rusmidler. En australsk studie fra 1995 avdekker bruk av 5,2

og 6,3 illegale rusmidler hos henholdsvis heroinavhengige og amfetaminavhengige siste 6 måneder før behandling (Darke & Hall, 1995). I studie fra California med N= 581 heroinavhengige oppgir 40,5 % bruk av heroin siste år, 35,5 % bruk av marihuana og 22,1 % daglig bruk av alkohol. (Hser, Hoffmann, Grella & Anglin, 2001). ATOS studien avdekker gjennomsnittlig bruk av 4,9 rusmidler siste måned, hyppigst cannabis, alkohol og benzodiazepin (Darke, Ross & Teeson, 2007). Bruken av heroin reduseres med over 50 % i løpet av oppfølgingsperioden på 3 år. Ikke-opioide rusmidler reduseres også, men ikke tilsvarende. Omtrent 75 % fortsetter å bruke bruken andre rusmidler, men mindre hyppig bruk av andre opiat, kokain, amfetamin, benzodiazepin og cannabis. Bruk av andre rusmidler ble assosiert med yngre rusavhengige, menn, og alvorlig depresjon (Ross et al, 2005). Tilsvarende mønstre finner man hos norske rusavhengige. I en oppfølgingsstudie av 481 narkotikabrukere i behandling over 10 år, rapporterer 92 % og 75 % bruk av cannabis og amfetamin siste år, 73 % heroin og 55 % regelmessig bruk av alkohol (Lauritzen et al, 2012). I en annen norsk studie fra 2014 oppgis gjennomsnittlig bruk av 2,6 illegale rusmidler, i tillegg til heroin, metadon eller buprenorfin (Bretteville- Jensen, Lillehagen, Gjersing & Andreas, 2015). Store problembelastninger tidlig i livet med psykisk sykdom eller rus i oppvekstfamilien, og tidlig debut av egne psykiske og somatiske plager kjennetegner rusmiddelavhengige både i Norge (Lauritzen et al, 2012) og utlandet (Ross et al, 2005).

1.2.1 Bruk av flere rusmidler og betydning for behandlingsforløp og rehabilitering

Ved samtidig bruk av flere rusmidler kompliseres rusbehandlingen, og avhengighet til flere stoffer kan være til hinder for en vellykket behandling (Brecht, Huang, Evans & Hser, 2008; (Gossop, Marsden & Stewart, 2002). Kombinasjon av flere rusmidler gir økt helserisiko sammenlignet med et enkelt rusmiddel. For eksempel alkohol og dempende medikamenter i kombinasjon med opioider gir økt fare for overdose, og opioider i kombinasjon med amfetamin øker faren for akutt forgiftning (Kelly et al, 2015). Mange bruker rusmidler for å lindre symptomer på psykiske og somatiske plager, og mange har utviklet avhengighet til flere stoffer i tillegg til å ha omfattende komorbide lidelser.

Økt dopaminnivå i Nucleus Accumbens er en fellesvirkning ved rusmidler med potensiale for avhengighet. Gjentatt bruk, uansett type, kan skape langvarige funksjonelle og strukturelle endringer i hjernens områder for belønning, motivasjon, hukommelse, stressregulering og feilkontroll, og bidra til at evnen til rasjonell tenkning og handling svekkes (Nestler, 2001). Endringene antas i seg selv å øke motivasjonen for, og hemme motforestillinger mot nye inntak av rusmidler, og kan bidra til å forklare hvorfor jag etter rus kan dominere livet for mange rusavhengige på bekostning av andre aktiviteter (Koob & LeMoal, 2008). Kunnskap om fellesvirkningene kan bidra til forståelse for hvorfor samtidig bruk av flere rusmidler er utbredt, siden pågående rusbruk gir økt sårbarhet for misbruk av flere rusmidler, og hyppigere bruk. I tillegg til fellesvirkningene har hvert rusmiddel sin egen karakteristisk virkningsprofil som påvirker andre områder i hjernen forutsatt at de rette reseptorene er til stede (Kreek, LaForge & Butelman, 2002; Mørland, 2010). Rusmidler med potensiale for avhengighet har fysiske og somatiske korttids- og langtidsvirkninger som sammen eller alene kan komplisere behandling og rehabilitering.

I Sirusrapport 6/2012 fremheves viktigheten av tidlig behandling, og studien avdekker store og positive endringer i løpet av 10 års oppfølging. Voksne døgnklienter går i liten grad inn i nye døgnopphold, men over 50 % begynner i LAR. En del av LAR- pasientene har nye behandlingsforløp i døgnbehandling i løpet av 10 års perioden. Konklusjonen er at mange bruker ulike deler av behandlingsapparatet i perioder, noe som gir grunn til en realistisk optimisme. Forskerne understreker behov for intensivt innsats overfor pasienter som har redusert rusbruken men er ensomme og lever i samfunnets randsone (Lauritzen et al, 2012). Samme studie undersøker også klienter i og utenfor LAR for å sammenligne forskjeller i rusmiddelmissbruk, angst og depresjon. Til tross for redusert bruk av heroin så har LAR- pasientene større vansker med å redusere bruken av benzodiazepin og cannabis. LAR- pasienter rapporterer mer angst og depresjon gjennom observasjonstiden på 10 år sammenlignet med de andre pasientgruppene (Ravndal & Lauritzen, 2015).

1.3 Problemstilling og hypoteser

Rusbehandling med opioidantagonisten naltrekson, spesielt langtidsvirkende formuleringer har i flere studier vist seg å redusere opioidbruken hos opioidavhengige pasienter (Kunøe et al, 2010; Hulse, Morris, Arnold-Reed & Tait, 2009). Det har imidlertid vært mindre fokus på om det skjer endringer i ikke-opioid rusbruk ved opioidblokkerende behandling. Ikke-opioid rusbruk er i denne sammenheng synonymt med rusmidler som ikke har opioid reseptoragonisme som hoved virkemåte. Jeg undersøker bruk av alkohol; brukt til beruselse og total bruk, cannabis, benzodiazepin og amfetamin hos N= 60 opioidavhengige som har fått behandling med naltreksonimplantat i minimum 6 måneder. Målepunktene er siste 30 dager og siste 6 måneder før og etter behandling. Jeg belyser temaet deskriptivt og ved bruk av statistiske analyser. Jeg undersøker om enkeltindivid gjør så markante endringer at det kan karakteriseres som «bytte av foretrukket rusmiddel». Hos disse gis det en nærmere beskrivelse av rusbruken. Jeg har utarbeidet to hypoteser til hvert rusmiddel for å belyse eventuelle endringer i form av økning eller nedgang. Jeg angir også antall som opprettholder tidligere rusbruksmønster etter behandling.

Problemstilling:

Fører behandling med naltreksonimplantat til endring i ikke-opioid rusbruk hos opioidavhengige pasienter?

Hypoteser:

- 1) H_0 : Behandling med naltreksonimplantat medfører ingen endring i gjennomsnittlig bruk av alkohol (all bruk).
 H_1 : Behandling med naltreksonimplantat medfører økning i gjennomsnittlig bruk av alkohol (all bruk).
- 2) H_0 : Behandling med naltreksonimplantat medfører ingen endring i gjennomsnittlig bruk av alkohol til beruselse.
 H_1 : Behandling med naltreksonimplantat medfører økning i gjennomsnittlig bruk av alkohol til beruselse.

- 3) H_0 : Behandling med naltreksonimplantat medfører ingen endring i gjennomsnittlig bruk av amfetamin.
 H_1 : Behandling med naltreksonimplantat medfører økning i gjennomsnittlig bruk av amfetamin.
- 4) H_0 : Behandling med naltreksonimplantat medfører ingen endring i gjennomsnittlig bruk av cannabis.
 H_1 : Behandling med naltreksonimplantat medfører økning i gjennomsnittlig bruk av cannabis.
- 5) H_0 : Behandling med naltreksonimplantat medfører ingen endring i gjennomsnittlig bruk av dempende medisin.
 H_1 : Behandling med naltreksonimplantat medfører økning i gjennomsnittlig bruk av dempende medisin.
- 6) Øker enkeltindivider eller grupper bruken av ikke-opioide rusmidler over nivå satt for «bytte av rusmiddel»?
- 7) Er det felles misbruksmønster hos de som «bytter rusmiddel»?

2. Bytte av foretrukket rusmiddel, teori og empiri

De fleste rusavhengige kjenner godt virkninger og bruksområde for de fleste typer rusmidler, og kombinerer disse for å få best mulig effekt og minst mulig bivirkninger. Eksempelvis kan heroin eller amfetamin bli brukt som «base», før andre rusmidler legges til for å gi en annerledes og «bedre» effekt samt kompensere for eventuelle bivirkninger av primærrusmiddelet. Rusmidler med samme virkningsprofil kan benyttes dersom foretrukket rusmiddel er lite tilgjengelig, dyrt, eller det er ønskelig med en pause i bruken for å unngå toleranseutvikling. Utviklingen har over tid endret seg fra primært monobruk til samtidig bruk av multiple rusmidler. Dette henger blant annet sammen med større utvalg og lettere tilgang blant annet via internett.

2.1 Kliniske utfallsmål for bytte av rusmiddel

Tabell 1 viser hvilke estimat som er lagt til grunn for H_0 , ingen endring og H_1 , bytte av rusmiddel. Samtidig og høyt forbruk av flere rusmidler er hovedtrenden hos de fleste opioidavhengige både i Norge og internasjonalt, og estimatene for de respektive rusmidler er basert på studier som dokumenterer utstrakt og omfattende blandingsmisbruk (Lauritzen et al, 2012; Bretteville- Jensen et al, 2014). Min veileder, Nikolaj Kunøe, og jeg har estimert «forventet» forbruk for hvert av rusmidlene basert på litteratur og klinisk erfaring for minimumsforbruk som er nødvendig for å kvalifisere til en avhengighetsdiagnose på det respektive rusmiddel. Det er lagt til grunn at personer med diagnosen opioidavhengighet har tilnærmet daglig inntak av rusmidler, og at rusbruk som skal kvalifiserer til «bytte av rusmiddel ved opioidblokkade» derfor må ligge i størrelsesorden daglig eller nesten daglig bruk. Dette tilsvarer 4 dager i uken eller mer ved måling siste 30 dager, og kategori 3 siste 6 måneder, og gjelder for samtlige rusmidler ved måling etter 6 måneders behandling med naltrekson. For å beregne gjennomsnittlig forbruk pr uke er forbruk siste 30 dager dividert med 4. Rusbruk siste 6 måneder er basert på brukskategoriene 0-3 i Europ – ASI der 0= ingen bruk, 1=bruk 2-3 ganger per måned, 2=bruk 1-3 ganger per uke og 3=daglig eller nesten daglig bruk.

Tabell 1. Kliniske utfallsmål for bytte til ikke-opioid rusmiddel ved opioidblokkade.

	Cannabis		Alkohol, all bruk		Alkohol, beruselse		Amfetamin		Benzodiazepin	
	30 dg	6 mnd	30 dg	6 mnd	30 dg	6 mnd	30 dg	6 mnd	30 dg	6 mnd
H₀	8 dg	2	12 dg	2	12 dg	2	10 dg	2	12 dg	2
H₁	16 dg	3	16 dg	3	16 dg	3	16 dg	3	16 dg	3

2.2. Økt dopaminnivå i Nucleus Accumbens

Bruk av psykoaktive stoffer bidrar direkte eller indirekte til økt dopaminnivå i Nucleus Accumbens og er en av hovedgrunnene til at rusbruk repeteres (Koob & Le Moal, 2008). Bølgen av dopamin tolkes av hjernen ikke bare som belønnende stimuli, men også negative,

nye eller uventede stimuli og kan skje som følge av forventinger om, eller triggere som assosieres med rusbruk (Carter, Capps & Hall, 2009; Robinson & Berridge, 2008). Ved kronisk bruk av rusmidler senkes dopaminnivået som følge av nevroadaptasjon. Nervecellene i SNS tilvennes rusmidler, og fører til økt toleranse, abstinens, samt dysfori og anhedoni ved opphør i rusbruken. Langvarig bruk av psykoaktive substanser bidrar til økt sug og bruk av rusmidler som selvmedisinering for lav hedonisk tilstand. Hjernene reagerer på overstimulering ved å senke antall nevroner som responderer på dopamin i tillegg til at den generelle følsomheten senkes. Tilpasningene har til hensikt å dempe påvirkningen fra rusmidlene og gjenopprette homeostase (Koob & LeMoal, 2006). Endringer i de dopaminerge baner med tett forbindelse til fremre hjernelapp og senter for høyere kognisjon i prefrontal cortex, er sentrale element ved utvikling og opprettholdelse av rusatferd. Redusert følsomhet i de dopaminerge baner kan bidra til å forklare opplevelsen av tap, depresjon og tilbakefall som ofte følges av opphold i rusbruken, samt bidra til at dagliglivets gjøremål blir mindre viktig. Det kan også bidra til å forstå hvorfor noen har tilbakefall lang tid etter endt rusbruk (Carter, Capps & Hall, 2009). Kroppens endogene opioidsystem påvirker reguleringen av hjernens motivasjonssystem, stressregulering og stemningsleie (Koob & Le Moal, 2008). De dopaminerge baner i sentralnervesystemet (SNS) og kroppens endogene opioidsystem fyller ulike rolle ved rusatferd. Det dopaminerge system assosieres med forberedelsesaspektet; spenningsmomentet, suget, samt forventningene til belønningen/rusen, og bidrar til økt motivasjon for repetitiv atferd. Det endogene opioidsystem ser ut til å spille størst rolle for følelsen av glede eller tilfredsstillelse/eufori som følger av rusbruk, selve ruseffekten som følger direkte av rusbruken (Carter, Capps & Hall, 2009; Wise, 2004).

2.3. The incentive sensitization theory

Robinson og Berridge hevder at avhengighet primært skyldes at det mesolimbiske system aktiveres ved bruk av psykoaktive stoffer og sensitiviseres som følge av repeterende bruk. Dette gir økt motivasjon for handlinger som aktiverer belønningssenteret i hjernen. Når sensitivisering først har skjedd og avhengighet oppstått fører det til et patologisk sug etter rusmidler; «wanting», og den rusavhengige blir særlig sensitiv for, og har en skjerpet «radar» for rusrelaterte stimuli. Rusavhengige utvikler en intens form for sug som følge av en sterk assosiasjon mellom stimuli og belønning. Sug kan derfor oppstå selv om

rusbruken ikke lenger er knyttet til belønning, og uten opplevde abstinenser. Lave doser opiat er uten ruseffekt kan allikevel gi subjektiv effekt hos rusavhengige med tidligere intravenøst opiatbruk (Robinson & Berrigdes, 2008). Russug som følge av lært atferd og sensitivitet for rusrelaterte stimuli, vil være et sterkere incitament for å innta rusmidler enn den euforiske virkningen av rusmiddelet, dette altså når avhengighet først er etablert. Fenomenet «liking» som brukes om motivasjon for å oppnå eufori, forklarer ikke i tilstrekkelig grad hvorfor noen fortsetter og ruse seg til tross for store og alvorlige konsekvenser. «Liking» kan ikke fullt ut forklare avhengighet eller tilbakefall. «Wanting» er lært atferd gjennom klassisk betinging og blir et altoppslukende og ukontrollert sug, som etter hvert blir viktigere enn de euforiske egenskapene. Tilbakefall skjer som følge av stimuli som forbindes med bruk av rusmidler. Gjentatt bruk av et rusmiddel fører til stadig mer nevroadaptasjon som igjen fører til gradvise endringer og mulig permanent sensitivisering for alle rusmidler og alle stimuli knyttet til rusbruk (Robinson & Berrigdes, 2008).

2.4 Stress og rusmestring

Hippocampus og amygdala er begge deler av det limbiske system. Hippocampus er sentral for læring, bearbeiding og lagring av verbal og emosjonell informasjon. Hippocampus skaper sammenheng i opplevelser og bidrar til forståelse, logikk og orden. Uten hippocampus ville erfaringer fremstått som enkeltstående og fragmenterte, og det ville vært vanskelig å skape mening. Stress medfører at dendrittene i hippocampus, som bringer informasjon mellom nevroner, blir kortere og færre. Det gjør at det blir færre forbindelser som kan sende kjemiske signaler til andre nerveceller, og dermed mindre informasjon. Ved gjentatt stress er det påvist at mange celler i hippocampus krymper (McEven, 2003). Amygdala skaper det emosjonelle innholdet i minner, og regulerer frykt og følelser. Ved gjentatt stress vokser amygdala, og kan føre til mer angst og depresjon. Hvis angsten øker uten at hippocampus fungerer godt og kan bidra med forståelse og sammenheng kan det føre til manglende innsikt i hvorfor man har angst og hva man er redd for, og medføre generalisert angst (McEven, 2003). Stress hemmer reproduksjon av celleforløpere, bidrar til endring i strukturer i hippocampus, og øker muligheten for at hippocampus endrer funksjon. Dentate gyrus er et område i hippocampus som er sårbar for miljøforstyrrelser, og kan medføre funksjonsendringer i hippocampus

(Gould & Tanapat, 1999). Rusmisbrukere lever stressende liv. Jag etter penger og rusmidler, kriminalitet, stadig skifte mellom eufori og abstinens, samt alvorlige somatisk og psykisk sykdom preger livet til mange. Tidligere og nåværende traumeerfaring, brutte relasjoner og mye konflikter i miljøet bidrar også til høyt stressnivå.

2.5 HPA – aksen, endret stressmestring

HPA-aksen består av hypothalamus, hypofysen og binyrene og regulerer blant annet forbruk og lagring av energi, immunsystemet, samt humør, følelser og seksualitet. HPA-aksen er en nøkkelkomponent for fysiologisk respons til stress, og aktivering av HPA-aksen skjer ved utskillelse av 3 ulike hormoner; corticotropin-releasing hormone (CHR) fra hypothalamus, adrenocorticotropic hormone (ACTH) fra hypofysen og kortisol fra binyrebarken. De tre organene påvirkes i en kjedereaksjon. CHR frigis i hypothalamus blant annet som følge av stress. CHR-påvirkningen fra hypothalamus fører til økt utskillelse av ACTH i hypofysen, som igjen bidrar til økt kortisolnivå i binyrebarken, dette som resultat av «positiv feedback». Kortisol hemmer i neste omgang frigivelsen av CHR fra hypothalamus og ACTH fra hypofysen, ved «negativ feedback» som bidrar til at frigiving av hormoner nedreguleres (Adinoff, Junghanns, Kiefer & Krishnan-Sarin, 2005). Kortisol har dyp innvirkning på atferd og emosjoner, og vedvarende endringer i utskillelsen av kortisol kan føre til endret emosjonell responsivitet ved at utgangspunktet for feedforward og feedback i sentralnervesystemet endres, også ved fravær av stress. Endringer i HPA-aksen som følge av stress kan ha stor påvirkning på den følelsesmessige og atferdsmessige reguleringen, og påvirke sårbarhet for tilbakefall. Studier støtter hypotesen om at redusert følsomhet i HPA-aksen kan påvirke pasienters evne til å holde seg nøktern (Adinoff et al, 2005), og redusert respons av ACTH eller kortisol ved eksponering for sosiale stressorer eller alkohol, kan predikere tidlig tilbakefall hos alkoholavhengige (Adinoff et al, 2005).

2.6 Genetisk sårbarhet

Genetiske variasjoner er vanlig, den mest kjente er variasjonen i blodtype A, B og O. Polymorfisme forekommer når to eller flere utgaver (alleler) av et og samme gen har en viss frekvenshyppighet i en befolkning, vanligvis minimum 1 %. Genetisk variasjon ser ut til å spille en rolle ved utviklingen av rusmiddelavhengighet, men resultatene som foreligger gir ikke entydige svar, og det er behov for mer kunnskap. Kroppens endogene opioidsystem, særlig μ reseptoren er sentral i styringen av fysiologiske mekanismer som påvirkes av avhengighetsskapende psykoaktive stoffer. En enkel nukleotid polymorfisme (SNP) i μ reseptor gen (OPRM1), A118G, har høy forekomst i bestemte populasjoner. Polymorfismen ser ut til å spille en viktig rolle ved rusmiddelavhengighet grunnet involvering i hjernens belønningssystem og sin rolle ved stressregulering (Kreek, LaForge & Butelman, 2002). Noen studier finner at personer med A118G av OPRM1 er mindre sårbare for å utvikle rusmiddelavhengighet, dette som følge av økt responsivitet i HPA-aksen ved naltreksonbehandling. Økt responsivitet og dermed bedre stressmestring antas å gi bedre beskyttelse mot rusavhengighet. Hypotesen får støtte i flere studier av opioidavhengighet, for eksempel (Wand et al, 2002; Hernandez-Avila, Wand, Luo, Gelernter & Kranzler, 2003), og alkoholavhengighet; (Bart et al, 2005; Oslin et al, 2003; Volpicelli, 1992). I sistnevnte studie gjenopptok alkoholavhengige med SNP A118G drikkingen senere enn pasienter med prototypen av genet. I en metaanalyse fra 2005 med gjennomgang av 22 artikler som inkluderer 8000 pasienter i 28 studier er konklusjonen at SNP A118G hverken har modulerende effekt eller påvirker risikoen for generell rusavhengighet. Det påpekes behov for mer forskning for å fastslå om OPRM1 i hele tatt har noen rolle ved utvikling av rusavhengighet eller om en annen SPN i OPRM1 påvirker reseptorfunksjonen og risiko for rusavhengighet (Arias, Feinn, Kranzler, 2005).

Motsatt konklusjon fremkommer i metaanalyse fra 2013 med gjennomgang av 13 studier med til sammen 4601 opioidavhengige og 4784 i kontrollgruppen. Her finner man signifikant sammenheng mellom SNP A118G og sårbarhet for opioidavhengighet i generelle studier, samt at polymorfismen kan være en risikofaktor for avhengighet i en asiatisk populasjon (Haerian & Haerian, 2013). En metaanalyse fra 2016 med 28.000 personer undersøker uspesifisert risiko for «generell rusavhengighet». Pasienter med rusmiddelavhengighet, uavhengig av type, sammenlignes med en kontrollgruppe der ingen er avhengige. Spesifikk avhengighet for rusmidlene alkohol, opioider, cannabis og kokain ble også vurdert. A118G

varianten viser en moderat beskyttende effekt på generell rusmiddelavhengighet. Tilsvarende effekt, men ikke signifikant, ble funnet for hvert av de individuelle rusmidlene. Manglende signifikans i sistnevnte funn tilskrives et for lite utvalg (Schwantes- An et al, 2015).

2.7 Avhengighet i et psykodynamisk perspektiv

Dodes skiller mellom nevrobiologisk og psykologisk forståelse av avhengighet og hevder at rusatferd nesten alltid er en slags psykologisk tvangshandling. Nevrologiske faktorer, som ofte er til stede ved klassisk og operant betinging, benevnes også som avhengighet. Dette er problematisk og fører til misforståelser og tilsløring av forskjellene mellom mennesker og dyr. Hvilken type avhengighet som foreligger må avklares, og legge føringer for behandlingen. Fysisk avhengighet er beskrivende for repeterende russøkende atferd som er en umiddelbar og impulsiv respons til triggere i det ytre miljø. Rusavhengige med signifikant tap i frontallapp-fungering kan være mer disponert for impulsiv rusbruk. Dette er imidlertid ikke hovedtrenden siden mye rusbruk er planlagt på forhånd; man venter til etter jobb, eller til man har skaffet rusmidler. I slike tilfeller skyldes ikke rusatferden ytre triggere, men er best forstått som et psykisk symptom. Før avhengighet er utviklet har det oppstått en overveldende følelse av hjelpeløshet eller maktesløshet som varierer avhengig av hva som er emosjonelt viktig for den enkelte. Rusatferd er et forsøk på å reversere hjelpeløsheten, og er den psykologiske funksjonen av avhengighet. Når hjelpeløshet oppstår på nytt repeteres rusatferden. Den «emosjonelle driven» er opplevelsen av hjelpeløshet som skaper sinne over at man har mistet evnen til og kontrollere eget liv. Dette kaller Dodes «narsissistisk raseri», og er det mest signifikante kjennetegnet ved avhengighet, og drivkraften bak all rusatferd. «Narsissistisk raseri» må ikke forveksles med narsissisme, og Dodes understreker at rusavhengige som gruppe ikke lider av narsissistisk personlighetsforstyrrelse. Det er viktig å forstå de emosjonelle mekanismene bak avhengighet, og særlig den irrasjonelle atferden, som i noen grad kan fremstå som «normal» men feilplassert (Dodes, 2009).

2.8 Avhengighet i et psykososialt perspektiv

For å oppleve rus er det ikke nok med kjemisk påvirkning, det er også nødvendig med sosial læring for kunne «stemple» tilstanden som rus. Da inntreer en assosiasjon med rusopplevelser og rusatferd, og individet vil innta en rolle som ruset med klare forventninger og rettigheter. Når rusmidler inntas uten at man er bevisst dette har man ingen forventninger om rus, og de fysiske og farmakologiske virkningene av stoffet vil som regel ikke oppleves som behagelige, og heller ikke stemples som rus. Kjemisk rus er ikke en farmakologisk virkning av visse stoffer, men en kulturelt lært tolkning av de kjemiske virkningene. Det er vanlig å kalle rusmidler for «psykoaktive stoffer» men stoffene blir først «psykoaktive» når deres fysiske virkninger tolkes i lys av kulturen (Fekjær, 2011). Mange rusavhengige kommer fra familier med utfordringer knyttet til fysisk og psykisk sykdom og rus (Lauritzen et al, 2012). Rusvaner kan overføres til neste generasjon via sosiale mekanismer, og rusmisbruk kan «arves» og aktivere latent psykisk sykdom (Evjen, Kielland & Øiern, 2012). En viktig stressor er levevilkår og livssituasjon. Manglende bolig eller bolig i geografisk nærhet til andre rusavhengige gir marked for kjøp og salg, og kan være kilder til fristelser og represalier. For noen oppleves dette positivt, en mulighet til fellesskap utenfor ordinære samfunnsrammer, for andre blir det et stigma og en stressor som gir økte belastning, samt fare for høyere forbruk av rusmidler. For rusavhengige som motiveres av selve rusopplevelsen og spenningen knyttet til rusen vil man sannsynligvis ikke se endring i bruken ved opioidblokkade, men det er lite sannsynlig at denne kategorien søker behandling.

2.9 Naltrekson

Naltrekson er et syntetisk opioid med tilnærmet full antagonistisk effekt som blokkerer virkningen av eksogene opioider. Legemiddelet gir få bivirkninger, og en dagsdose på 50 mg medfører 95 % blokkering av μ -reseptorene (Waal et al, 2006; Martin, Jasinski & Mansky, 1973). Naltrekson påvirker mønsteret i, og graden av endogen opioidreseptorstimulering, samt kroppsfunksjoner som reguleres eller moduleres av endogene opioider (Koob & LeMoal, 2008; Lobmaier, Kunøe, Gossop & Waal, 2011). Den kliniske nytteverdien av peroral naltrekson har imidlertid vært begrenset grunnet lav retensjon i behandlingen (Lobmaier et al, 2011; Minozzi et al 2011). Naltrekson implantat har vist lovende resultater ved behandling av opioidavhengighet blant annet i form av økt retensjon i behandling, redusert opioidbruk

(Kunøe, Lobmaier & Kornør, 2015; Kunøe et al, 2009), og raskere reversering av nevroadaptasjon (Shaygani & Waal, 2009). Fordi daglig oppmøte ikke er nødvendig, er det mulig å skjerme seg fra rusmiljøet og dermed redusere risikoen for tilbakefall. Det frigjøres tid og kapasitet som kan brukes til å fokusere på motivasjonsarbeid, yrkesrettede og sosiale tiltak, nettverksarbeid, samt psykisk og somatisk helse. Opioidreseptorene er blokkert ved naltrekson i plasma over 1 ng/mg (Kunøe et al, 2009). En bekymring er at tidligere heroinavhengige kan skifte fra opioid til ikke- opioid rusbruk (Ngo, Tait & Hulse, 2008). Dette støttes i studier som avdekker utstrakt bruk av ikke-opioide rusmidler ved opioidblokkade (Hser et al, 2001; Darke, Kaye & Ross, 1999).

Det er to hypoteser knyttet til hvordan nevrobiologiske mekanismer medfører at naltrekson reduserer sug, og derfor kan være virkningsfull behandling ved rusavhengighet; For det første at effekten av amfetamin og alkohol i hjernens belønningssystem delvis moduleres av opioidreseptorer (Widdowson & Holmann, 1992; Wise & Bozarth, 1987), og at blokkering av reseptorene ved hjelp av naltrekson forklarer hvorfor det skjer en reduksjon i opplevd sug (Lobmaier et al, 2011). Hypotesen bekreftes blant annet i studie fra Sverige som finner dempet sug og rusbruk, både i forhold til mengde og hyppighet hos amfetaminavhengige (Jayaram- Lindstrøm et al, 2008). En annen studie der naltrekson implantat er brukt i behandling av samtidig amfetamin og heroinavhengighet finner ikke signifikant reduksjon i amfetaminbruken alene, kun færre dager injiserende bruk, og mindre kombinasjonsbruk av heroin og amfetamin (Tiihonen et al, 2012). Naltrekson har lenge vært brukt i behandling av alkoholavhengighet, og flere studier finner redusert alkoholbruk som følge av behandlingen (Garbutt et al, 2005; Kranzler, Wesson & Billot, 2004; Volpicelli et al, 1992;), men det finnes også studier som finner at behandling med naltrekson ikke gir færre drikkedager (Balldin et al, 2003).

Den andre hypotesen er at naltrekson øker konsentrasjonen av kortisol og ACTH i plasma gjennom aktivering av HPA-aksen hos alkoholavhengige. Emosjonell responsivitet i HPA-aksen er som kjent relatert til redusert sug og redusert alkoholforbruk (Adinoff et al, 2005; O'Malley et al, 2002). Naltrekson stimulerer frigjøring av CRH ved og hindre at strømmen av CRH hemmes slik at CRH nivået i hypothalamus øker. Det antas at noe av forklaringen på hvorfor naltrekson har positiv innvirkning på tilbakefall skyldes dette forholdet. Flere studier,

blant annet fra Tyskland finner sammenheng mellom økt kortisol i plasma og mindre opplevd sug hos alkoholavhengige behandlet med naltrekson (Adinoff, Junghanns, Kiefer & Krishnan – Sarin, 2005).

2.10 Endringer i misbruksmønster, empiri

Det er vanlig å kategorisere rusmiddelavhengige etter «primærrusmiddel» eller hvilket rusmiddel de søker behandling for. En slik tilnærming gir mulighet til epidemiologisk oversikt og mer målrettet rusbehandling, en kan imidlertid stille spørsmål om man får tilstrekkelig informasjon og et reelt bilde av situasjonen (Brecht, Huang, Evans & Hser, 2008). De fleste rusmiddelavhengige bruker flere rusmidler og det er derfor aktuelt å undersøke om valg av foretrukket rusmiddel holder seg stabil over tid eller om det skjer et eller flere bytter.

En forskergruppe i California foretok en metaanalyse av 5 longitudinelle studier som undersøkte rusmønstre hos pasienter fulgt opp over 10 år. Pasientene oppgav heroin, kokain og metamfetamin som primærrusmiddel. Resultatet viser individuelle forskjeller, men valid informasjon om generelle rusmønstre på gruppenivå. Det ble funnet relativt lite bruk av heroin, kokain og metamfetamin hos de som ikke hadde dette som primærrusmiddel og moderat bruk av alkohol og cannabis hos de som ikke hadde disse som primærrusmiddel. De som hadde heroin som primærrusmiddel hadde betydelig lavere forbruk av alkohol og cannabis sammenlignet med gruppene som hadde cannabis og metamfetamin som foretrukne rusmiddel. Bruken av heroin og metamfetamin gikk ned når disse ikke var primærrusmiddel. Man fant ikke evidens for bytte av primærrusmiddel i oppfølgingsperioden (Brecht et al, 2008).

I studie fra Melbourne undersøkes bytte fra heroin til metamfetamin i forbindelse med at pris og renhet på sistnevnte ble forbedret. Man finner ikke signifikant økning i bruk av metamfetamin, eller antall personer som oppgir dette som foretrukne rusmiddel som følge av at stoffet er blitt mer brukervennlig (Scott, Caulkins, Ritter & Dietze, 2015).

I den norske oppfølgingsstudien av 481 narkotikabrukere i behandling reduseres rusbruken og kriminaliteten betydelig i løpet av oppfølgingsperioden på 10 år. Reduksjon i bruk av narkotiske stoffer fører ikke til særlig økning i andelen som bruker alkohol til beruselse, altså ingen endring i foretrukket rusmiddel (Lauritzen et al, 2012).

Studie av rusbruksmønstre hos heroin- og amfetaminavhengige sprøytebrukere i Sydney fant at N= 145 oppgav amfetamin som foretrukket rusmiddel, av disse fortsatte N= 80 med amfetamin, N= 60 byttet til heroin og N= 24 byttet først til heroin og så tilbake til amfetamin. N= 151 oppgav heroin som foretrukket rusmiddel, av disse fortsatte N= 61 med heroin, N= 30 byttet til amfetamin så tilbake til heroin. Studien viser en liten overvekt av bytte fra amfetaminbruk til primær heroinbruk, men det var også bevegelse motsatt vei. Jo lengre intravenøst rusbruk jo større sannsynlighet for bytte til nytt rusmiddel, og dersom primær rusmiddelet var amfetamin var det større sannsynlighet for bytte. Flere års utdanning predikerte mindre sannsynlighet for bytte. Forskerne finner at heroin ikke nødvendigvis er et stabilt endepunkt for intravenøst rusbruk (Darke, Kaye & Ross, 1999).

En longitudinell studie fra Australia følger opp 581 heroinavhengige over 33 år. Forskerne avdekker et mønster av stabil rusmestring, med sykluser med remisjon. I gruppen som har vært uten inntak av heroin siste 5 år avdekkes det et stort antall pasienter med daglig bruk av alkohol eller illegale rusmidler (Hser et al, 2001).

Mangel på heroin i New South Wales i 2001 gav mulighet til å studere om lite tilgang bidro til endring i rusmiddelbruk. Forskerne fant en nedgang i heroinbruk og heroinmisbrukere, i tillegg til signifikant økning i bruk av sentralstimulerende rusmidler, særlig kokain. Det ble også registrert økt bruk, men ikke signifikant, av benzodiazepin (Degenhardt et al, 2005).

Som det fremgår av studiene gir ikke dagens kunnskap om rusbruksmønstre entydige svar på om rusmiddelavhengige pasienter holder seg til et foretrukket eller primærrusmiddel gjennom en ruskarriere, eller om ulike tidsepoker i livet gir preferanse for ulike rusmidler. Noen studier

gir støtte for at det i noen grad foretas strategiske valg ved hensyn til bruk av rusmiddel, for eksempel finner en norsk studie fra 2003 at pris påvirker rusbruksmønsteret (Bretteville Jensen & Biørn, 2003). En annen studie finner at pasienter unnlater å bruke sitt foretrukne rusmiddel for å redusere toleranseutvikling (Ainslie, 2000). Det finnes også eksempler på at kvinner avslutter pågående misbruk fordi de ønsker å bli gravid.

2.10.1 Endringer i ikke-opioid rusbruk ved opioidblokkade

I Finland ble 100 polikliniske pasienter med samtidig opioid- og amfetaminavhengighet randomisert til naltrekson eller placebo implantat i 10 uker. 52 % av pasientene med naltrekson implantat ble værende i behandlingen, og 38 % hadde negativ urinprøve testet for opiater og amfetamin etter 10 uker. Tallene for placebopasientene var 28 % retensjon og 16 % negative urinprøver. Forskerne vurderte på bakgrunn av funnene at naltreksonimplantat er virksom behandling for pasienter med samtidig opioid- og amfetaminavhengighet. Det ble ikke observert økning i bruk av alkohol eller andre rusmidler i gruppen som fikk naltrekson implantat, men heller ikke vesentlig reduksjon (Tiihonen et al, 2012).

O'Malley gjennomførte en studie med 18 alkoholavhengige som ble randomisert til peroral naltrekson eller ingen behandling og deretter utsatt for et eksperiment. Etter randomisering fikk alle en såkalt «triggerdrink» på 0,30 cl alkohol. Deretter kunne de velge å innta opptil 8 drinker med 0,15 cl alkohol eller få 3 dollar pr drink de avsto. Forskerne fant at pasienter behandlet med peroralt naltrekson hadde aktivert HPA akse og høyere kortisolnivå, opplevde mindre sug, drakk saktere og inntok færre drinker enn pasientene i kontrollgruppen O'Malley et al, 2002).

Hulse (2009) og Digiusto (2004) avdekker høy forekomst av ikke-opioid rusbruk i sine studier, og understreker viktigheten av å inkorporere prosedyrer for å identifisere og håndtere ikke-opioid rusbruk i klinikker som tilbyr behandling med opioidantagonister. Behandling med naltrekson kan redusere pasientens toleranse for opioider eller medføre økt sensitivitet og føre til opioidoverdoser ved endt behandling (Digiusto, Shakeshaft, Ritter, O'Brien &

Mattick, 2004). Fravær av opioidoverdoser hos pasienter behandlet med peroral naltrekson eller naltreksonimplantat vil være betryggende (Hulse et al, 2009).

Jayaram-Lindstrøm har gjennomført 4 studier med peroral naltrekson og amfetamin. I den første studien fikk pasienter uten amfetaminavhengighet 50 mg naltrekson før amfetamin, og resultatene viser at prebehandling med naltrekson reduserer den subjektive effekten av amfetamin hos denne gruppen pasienter. I studie 2 fikk amfetaminavhengige tilsvarende mengde naltrekson før amfetamin. Resultatene viser at prebehandling med naltrekson førte til en dempet subjektiv effekt av amfetamin, samt mindre opplevd sug og redusert risiko for tilbakefall. Studie 3 var en åpen studiedesign, amfetaminavhengige ble behandlet med naltrekson i 12 uker. Resultatene viser redusert hyppighet og mengde rusbruk. Studie 4 var en RCT med placebo. Pasientene ble randomisert til 12 uker behandling med naltrekson eller placebo. For pasientene med naltrekson viser resultatene prosentvis nedgang i positive urinprøver på amfetamin og redusert sug sammenlignet med pasientene som fikk placebo (Jayaram- Lindstrøm et al, 2008).

Gjennomgang av 13 RCT studier med til sammen N= 1158 behandlet med peroral naltrekson, viser at mindre enn 28 % av pasientene blir værende i behandling hele studieperioden, gjennomsnittlig behandlingstid er 6 måneder. Peroral naltrekson har ikke bedre effekt enn placebo eller ikke-farmakologisk behandling med tanke på retensjon i behandling, reduksjon i bruk av primærrusmiddel og bivirkninger. Det ble ikke funnet signifikant forskjell ved sammenligning av peroral naltrekson og annen farmakologisk behandling. Kvaliteten på de inkluderte studiene ble imidlertid vurdert som dårlig. Selv om noen pasienter klarer seg bra med peroral naltrekson er det en ulempe med daglig inntak og fare for overdose dersom man unnlater å ta naltrekson en dag og gjenopptar opioidbruken. Forskerne konkluderer med at det ikke er vitenskapelig belegg for å si at behandling med peroral naltrekson er bedre enn annen behandling for opioidavhengighet. Forskerne finner at peroral naltrekson kun vil fungere for en liten gruppe svært motiverte pasienter med stabil sosial situasjon, eksempelvis opioidavhengig helsepersonell. Naltrekson behandler den fysiske avhengigheten men det er ofte nødvendig med psykososial intervensjon for å opprettholde rusfrihet (Minozzi, et al 2011).

3 Metode

Jeg bruker kvantitativ metode, og undersøker ved hjelp av deskriptiv utforskende analyse og statistisk metode ikke-opioid rusbruk hos 60 opioidavhengige pasienter som har fått behandling med langtidsvirkende naltreksonimplantat i minimum 6 måneder. Jeg har valgt å bruke en deskriptiv utforskende analyse fordi litteraturen på feltet i liten grad gir grunn til å forvente særlig økning i gjennomsnittlig rusbruk. Siden jeg også ønsker å se på enkeltindivider som bytter rusmiddel og eventuelle fellestrekk, i tillegg til å få en oversikt over de som har et høyt forbruk av rusmidler og holder bruken stabil, finner jeg det nyttig med en deskriptiv tilnærming i tillegg til statistisk analyse. Materialet er hentet fra pasienter som i perioden 2006-08 har deltatt i 3 ulike studier med opioidblokkerende behandling (Kunøe et al, 2010; Lobmaier et al, 2010, Waal et al, 2006). Den første studien ble etter hvert innlemmet i en pilotstudie, i de to sistnevnte mottok pasientene naltreksonimplantat i inntil 6 måneder etter fullført avgiftning og behandling i institusjon eller ved løslatelse fra fengsel. Formålet er å undersøke om det skjer endringer i bruken av ikke-opioide rusmidler etter behandling med naltrekson, og beskrive eventuelle funn på individ og gruppenivå. Det har vært mulig å samle tallmaterialet fra alle tre studiene for å få et større statistisk materiale siden alle pasientene er behandlet med samme preparat, og samme kriterier for utvelgelse og kartleggingsverktøy er brukt. Funn fra samme materiale er tidligere publisert i artiklene «Challenges to antagonist blockade during sustained-release naltrexone treatment» (Kunøe et al, 2010) og « Treatment research in prison: Problems and solutions in a randomized trial» (Lobmaier, Kunøe & Waal, 2010). Datamaterialet er samlet inn i et samarbeid mellom Senter for rus og avhengighetsforskning, (Seraf) ved forskerne Nikolaj Kunøe og Philip Lobmaier, og Sørlandet sykehus i Kristiansand.

3.1 Studiedesign:

I studiene som ligger til grunn for mine analyser ble det utført variansanalyse (ANOVA) ved hjelp av SPSS for Mac OSX. Analysene ble kontrollert for alder og kjønn. Det ble brukt Levine eller Spearman R, sistnevnte dersom data ikke var normalfordelt. Fischers T-test ble brukt for binomiale variabler, signifikansnivå satt til 0.005. For å sikre nøyaktige kalkulasjoner ble konfidensintervall beregnet og Wald's parametriske test ble brukt for å

beregne prosentandel. Pasientene samtykket skriftlig til deltakelse i studien, og ble informert om muligheten til å trekke seg og få fjernet implantatet uten spørsmål. Informasjon om implantatet og studiens status som eksperimentell behandling ble gitt i en separat produktmappe. Det ble ikke brukt placebo, maskering eller tilbakeholdelse av informasjon i studiene. Data ble samlet inn ved hjelp av standardiserte spørreskjema og graderte måleenheter i tillegg til samtale med pasientene utført av personale i de ulike institusjonene. Disse fikk 3 dagers opplæring og sertifisering av det norske Europ-ASI sekretariatet. Baseline data er samlet inn før pasientene ble randomisert. Nikolaj Kunøe (psykolog) og Philip Lobmaier (lege) har i hovedsak foretatt oppfølgingsintervjuene. Data om rusbruk, kriminalitet og sosiale forhold er kartlagt ved hjelp av Europ- ASI og MINI, generell mental helse med SCL-25 og depresjon ved hjelp av Becks (BDI). Temporal satisfaction with life scale (TSWLS) og Visual analogue scale of condition satisfaction (VAS) er brukt til kartlegging av livs- og behandlingstilfredshet, sistnevnte gjennom gradering av fornøydhet med å ha fått eller ikke fått naltreksonimplantat, og i hvilken grad man vil anbefale behandlingen til andre i samme situasjon. I tillegg er det benyttet Antonovsky's «Sense of Coherence Scale (SOC) som er et 29 punkts kartleggingsverktøy som undersøker pasientens opplevelse av sammenheng ved hjelp av komponentene begripelighet, håndterbarhet og meningsfullhet. Pasientene svarer også på spørsmål vedrørende opplevd optimisme (LOT- R), egen opplevelse av indre og ytre kontroll (Bandura), og mestring av rusatferd MAR-S 8. Jeg har brukt informasjon om rusbruk fra Europ-ASI som grunnlag for mine analyser.

3.2 Populasjon og utvalg:

Deltakerne i studiene er menn og kvinner over 18 år med diagnose opioidavhengighet som har gjennomført avgiftning og/eller døgntilrettelagt behandling i Sør- og Øst Norge i perioden januar 2006-juni 2008 eller er løslatt fra fengsel. Sørlandet sykehus; Kristiansand hadde ansvaret for pasienter fra Agderfylkene, og Senter for rus og avhengighetsforskning, Seraf ivaretok pasienter fra resten av Sørlandet. Ansatte i de aktuelle behandlingstilrettelagte institusjonene og sosialtjeneste ble bedt om å informere alle opioidavhengige om prosjektet, samt henvise interesserte kandidater til forskningsteamet for videre vurdering. Pasienter som fylte kriteriene for opptak i studien ble på slutten av behandlingstilrettelagte oppholdet spurt om å delta, etter først å ha fått informasjon skriftlig og muntlig. Inntakskriteriene var opioidavhengige over 18 år uten

alvorlig somatisk eller psykisk sykdom som hadde gjennomført avgiftning, rusbehandling eller fengselsopphold. Gravide og personer med alvorlig leversvikt eller psykoselidelser ble utelukket fra studien (Kunøe et al, 2009). Tilsvarende inntaksregler gjaldt for pasientene fra Philip Lobmaiers forskningsprosjekt «Naltrekson i Kriminalomsorgen».

3.3 Datainnsamlingsmetoder og bruk av kartleggingsverktøy.

Jeg tar utgangspunkt i et pretest- og posttest design og bruker variansanalyse (ANOVA) for å sammenligne data før og etter behandling. Med utgangspunkt i data fra Europ- ASI utforsker jeg sammenhengen mellom variablene naltreksonbehandling og ikke-opioide rusmidler i form av alkohol, amfetamin, cannabis og dempende medisin siste 30 dager og 6 måneder før behandling og tilsvarende målepunkt etter behandling med naltreksonimplantat.

3.3.1 Europ- ASI

Europ -ASI, (5 utgave) er et strukturert intervju som kartlegger psykisk helse, utdanning og arbeid, rusmiddelbruk, rusbehandling og overdoser, kriminalitet og antall fengselsopphold, familiehistorie, blant annet mental helse, relasjoner i familien og familiens erfaring med rusbruk. Europ- ASI egner seg både i forskning og klinisk arbeid (McLellan et al. 1992; Kokkevi & Hartgers, 1995). Totalscore gir oversikt over samlet problembelastning, mens fremgang og endringer måles på hvert livsområde ved at alvorlighetsgrad og samlet score legges sammen. Rusbruk måles i antall dager siste 30 dager og på skala 0-3 siste 6 måneder der 0 = ingen bruk, 1 = 2-3 ganger pr måned, 2 = 1-3 ganger pr uke, og 3= daglig eller nesten daglig (McLellan et al. 1992; Kokkevi & Hargers, 1995). Alkohol er delt i «alkohol, all bruk» som refererer til total mengde bruk av alkohol, inkludert bruk til beruselse. «Alkohol brukt til beruselse» tilsvarer bruk som har resultert i opplevd ruspåvirkning, 5 eller flere standarddriker per dag, minst 3 dager i uka på en måte som gir psykiske eller somatiske symptomer, eller som har medført at normale dagligdagse aktiviteter som arbeid, skole, familieliv og bilkjøring vanskeliggjøres (Kokkevi & Hargers, 1995).

3.4 Reliabilitet og validitet

Grad av reliabilitet, om resultatene er til å stole på er avhengig av flere forhold. Blant annet om populasjonen er klart definert og om utvalget er representativt for befolkningen den representerer. Populasjonen er opioidavhengige over 18 år som ikke er psykotisk eller gravid, og som frivillig har meldt seg for å delta i studiet. Pasienter eller fanger i tvangsbehandling ble ikke inkludert, det var heller ikke mulig å få redusert straff eller bedre soningsforhold som følge av deltakelse i studiet (Kunøe, 2010). Demografiske data på alder, kjønn, rusbruk og gjennomsnittlig år med rusbruk hos deltakerne i studien er representativt for behandlingsklinikkene som deltok i studien (Kunøe, 2010). Data samsvarer også godt med studier fra Norge (Melberg, Lauritzen & Ravndal, 2003; Bretteville- Jensen et al, 2014) og utlandet (Hser et al, 2001; Ross et al, 2005).

Europ – ASI er vurdert til å ha tilfredsstillende validitet og reliabilitet både internasjonalt (McLellan et al, 1992, Kokkevi & Hartgers, 1995) og i norsk versjon. Hovedområdene som kartlegges er særlig relevant for mennesker med rusavhengighet, og gir et nyansert og oversiktlig bilde av de utfordringene de står overfor i behandling. Verktøyets flerdimensjonale tilnærming bidrar til kunnskap om utenforstående og indre hendelser, som for eksempel hendelser fra tidlig og sent i livet (Lauritzen, 2010).

3.5 Etikk

Prosjektet har godkjenning fra regional etisk komite for medisin og helseforskning, (REK), Legemiddelverket og Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste (Kunøe et al, 2010). Det er ikke beskrevet rollekonflikter ved innhenting eller bearbeiding av datamaterialet. Arbeidet er utført av fagpersoner som har fått adekvat opplæring og sertifisering. Prosessen har vært åpen og er godt beskrevet, pasientene har fått informasjon skriftlig og muntlig, og gitt informert samtykke til frivillig deltakelse i eksperimentell forskning (Kunøe et al, 2010).

3.6 Statistisk analyse

For å analysere mitt materiale bruker jeg variansanalyse (ANOVA) som er et godt verktøy for å måle gjennomsnittlig forskjell i grupper med variabler på intervallnivå. Hvert rusmiddel

sammenlignes henholdsvis 30 dager og 6 måneder før og 30 dager og 6 måneder etter behandling med naltreksonimplantat. Gjennomsnittlig bruk, signifikansnivå, gjennomsnittlig økning, eventuelle endringer, spredning og sannsynlighet oppgis. For parametrisk testing av materiale som er antatt normalfordelt bruker jeg parvis Student T-test siden samme populasjon måles før og etter behandling. Student T-test sammenligner forskjeller mellom hvert par på ulike målepunkter og tester om gjennomsnittet er forskjellig fra 0, altså om det har skjedd endringer. Jeg velger en tohalet test for å sikre at eventuelle endringer i begge retninger fanges opp. Vurdering av om materialet har normal distribusjon tas ved hjelp av Shapiro-Wilk `s test of normality, der H_0 er at data er normalfordelt. Visuell vurdering av histogram på hvert rusmiddel viser en generell skjevhet mot venstre, og at fordelingen ikke har den nødvendige klokkeformen som kjennetegner normal distribusjon. Q-Q plot har en karakteristisk «boomerang form» som kjennetegner avvik fra normal distribusjon, og boxplot viser at mange data befinner seg utenfor boksen, og heller ikke har tilstrekkelig symmetri. Resultatene fra de ulike testene indikerer at mitt materiale ikke er normalfordelt. Jeg bruker derfor Wilcoxon Signed – Rank Test, som er en ikke- parametrisk test som gir anbefalinger i forhold til H_0 i tillegg til informasjon om 95 % signifikans. Siden det her måles rusvariabler i behandling som har rusfrihet som mål bruker jeg en ikke parametrisk test fremfor en lineær regresjonsanalyse siden sistnevnte er mer følsom ved måling av materiale som ikke er normalfordelt. Til slutt gir jeg en deskriptiv beskrivelse av pasienter som har økt sin ikke-opioide rusbruk over grensenivå for H_1 ; antall personer innenfor hvert rusmiddel og hvilke øvrige rusmidler som benyttes.

4 Resultater

60 opioidavhengige pasienter har deltatt i studien og svart på spørsmål om rusbruk før og etter behandling med naltreksonimplantat, 46 menn ($\approx 76,7\%$) og 14 kvinner (23,3 %) i alderen 21-55 år. Gjennomsnittlig alder ved inkludering i studien er 33,7 år (SD: 8 år). 42 pasienter kom fra behandlingsopphold og 18 fra fengselsopphold. 5 deltakere møtte ikke på oppfølgingsintervju etter 6 måneder, og data på disse ble innhentet fra sekundære kilder som familie og behandlere. Antall år med heroinbruk spenner fra 0-20 år, med gjennomsnittlig bruk 6,7 år (SD: 4,5 år). År med samtidig bruk av flere rusmidler spenner fra 0-34 år, gjennomsnittlig bruk i 10,4 år (SD 7,4). Antall år med injiserende rusmisbruk varierer fra 0-31 år, med gjennomsnittlig 9 år (SD 8). Tid tilbragt i fengsel varierer fra 0-14 år, med

gjennomsnittlig soning 2 år (SD:3,1). Antall år fullført utdanning varierer fra 0-15 år, gjennomsnittlig 11 år (SD: 2) (Kunøe et al, 2010).

4.1 Alkohol

4.1.1 Samlet bruk av alkohol

N= 33 (61,1 %) oppgir ingen bruk av alkohol siste 30 dager før behandling. Etter behandling har det skjedd en nedgang i antall til N= 29 (53,7 %). N= 21 (≈38,9 %) har brukt alkohol før behandling. Etter behandling har det skjedd en økning i antall til N= 25 (46,3 %), N= 2 (3,8 %) tilsvarende H_1 . N= 26 (49 %) oppgir ingen bruk av alkohol siste 6 måneder før behandling. Etter behandling har det skjedd en kraftig nedgang i antall til N= 15 (28,3 %). N= 27 (50,9 %) oppgir å ha brukt alkohol før behandling. Etter behandling har det skjedd en kraftig økning i antall til N= 38 (71,7 %), N= 1 (1,9 %) tilsvarende H_1 .

Tabell 2. Samlet bruk av alkohol, siste 30 dager og siste 6 måneder.

Rusmiddel	Gjennsnitt før behandling	Gjennsnitt etter behandling	Gjennsnitt differanse etter behandling.	Sig. 95 % (2tailed)	Redusert bruk (n/ %)	Uendret bruk (n/ %)	Økt bruk (n/ %) Etter behandling
Alkohol, all bruk siste 30 dg N= 54 (90 %)	1.28 (SD 3.673) N= 1 over H_1	2.94 (SD 5.510) N= 1 over H_1	-1.167 (SD 4.802)	.014	N= 10 (18.5 %)	N=23 (42.6 %)	N=21 (40.7 %) N= 2 over H_1
Alkohol, all bruk siste 6 mnd N= 53 (88.3 %)	0.60 (SD .689) N= 1 over H_1	0.94 (SD .745) N= 1 over H_1	-.340 (SD .807)	.003	N= 6 N= 1 over H_1	N=25	N= 22 N= 1 over H_1

Resultat fra variansanalysen (ANOVA) indikerer økt bruk av samlet mengde alkohol rapportert siste 30 dager etter behandling, men at økningen ikke er statistisk signifikant på 95 % nivå. For total bruk av alkohol rapportert siste 6 måneder etter behandling er økningen signifikant. Da jeg ikke har funnet normal distribusjon i mine resultater anvendes en ikke-parametrisk test; korresponderende ikke-parametriske test er Wilcoxon Signed-Rank Test. Anbefalingen er å forkaste H_0 som legger til grunn ingen endring i gjennomsnittlig total bruk av alkohol målt siste 30 dager og siste 6 måneder etter behandling. Den ikke-parametriske testen gir resultat .004 ved måling 30 dager og .005 ved måling av rusbruk siste 6 måneder, begge ved signifikansnivå 95 %.

H_1 , bytte av foretrukket rusmiddel, forutsetter bruk i størrelsesorden 16 dager eller kategori 3. Dette gjelder både ved «all bruk av alkohol» og «alkohol brukt til beruselse». Til sammen $N=3$ av 54 har brukt alkohol over nivå for H_1 , siste 30 dager og siste 6 måneder etter behandling. Det kan se ut som at beregningen av H_0 og H_1 er satt for høyt både for total bruk av alkohol og alkohol brukt til beruselse siden få oppgir å ha alkoholbruk i denne størrelsesorden. Gjennomsnittlig alkoholbruk ved begge målepunkt er under nivå for H_1 . Økningen i gjennomsnittlig alkoholbruk fra første til andre målepunkt ser ut til å være resultat av at 21 personer øker bruken mellom 1-13 dager, og 10 reduserer bruken mellom 1-10 dager. Jeg velger og følge anbefalingen om å forkaste H_0 .

4.1.2 Bruk av alkohol til beruselse

Samme antall, $N=49$ (89,1 %) oppgir ingen bruk av alkohol til beruselse siste 30 dager før og etter behandling. Samme antall $N=6$ (≈ 11 %) oppgir at de har brukt alkohol til beruselse siste 30 dager før og etter behandling, $N=1$ tilsvarende H_1 etter behandling. $N=45$ (81,8 %) oppgir ingen bruk av alkohol til beruselse siste 6 måneder før behandling, etter behandling har det skjedd en nedgang i antall til $N=44$ (80 %). Før behandling oppgir $N=10$ (18,2 %) at de har brukt alkohol til beruselse. Etter behandling har det skjedd en økning til $N=11$ (11 %) som oppgir bruk av alkohol, $N=1$ tilsvarende H_1 .

Tabell 3. Bruk av alkohol til beruselse siste 30 dager og siste 6 måneder.

Rusmiddel	Gjennsnitt før behandling	Gjennsnitt etter behandling	Gjennsnitt differanse etter behandling	Sig. 95 % (2tailed)	Redusert bruk (n/ %)	Uendret bruk (n/ %)	Økt bruk (n/ %) Etter behandling
Alkohol brukt til beruselse siste 30d N= 55	.51 (SD1.961) N= 0 over H ₁	.95 (SD4.305) N= 1 over H ₁	-. 436 (SE.583)	.457	N= 4 (7.3 %)	N= 47 85.5 %	N= 4 (7.3 %) N= 1 over H ₁
Alkohol til beruselse kategori 0-3 N= 55	.24 (SD.543) N= 0 over H ₁	.31 (SD.690) N=1 over H ₁	-.073 (SE .089)	.419	N= 4 (7.3 %) N=1 over H ₁	N= 45 (81.8 %)	N=6 (10.9 %) N=1 over H ₁

Resultat fra variansanalysen (ANOVA) indikerer økt bruk av alkohol brukt til beruselse rapportert siste 30 dager etter behandling, men at økningen ikke er statistisk signifikant på 95 % nivå. Det er også en svak, men ikke signifikant økning i alkohol brukt til beruselse siste 6 måneder. Det foretas ikke-parametrisk testing, anbefalingen er å beholde H₀, som sier at det er ingen endring i gjennomsnittlig bruk av alkohol til beruselse målt siste 30 dager og siste 6 måneder etter behandling. Den ikke-parametriske testen gir resultat .833 ved måling 30 dager og .458 ved måling av rusbruk siste 6 måneder, begge ved signifikansnivå 95 %. Det fremgår av datamaterialet at det er få som øker alkoholbruken, og at endringene er små. Gjennomsnittlig alkoholbruk ved begge målepunkt er under nivå for H₁. Det legges derfor til grunn at H₀ er korrekt, og jeg følger anbefalingen om å beholde H₀.

Til sammen N= 1 av 55 har brukt alkohol over nivå for H₁, siste 30 dager og siste 6 måneder etter behandling. Økningen i gjennomsnittlig alkoholbruk fra første til andre målepunkt ser ut til å være resultat av at det er like mange som henholdsvis øker og reduserer bruken, men de som øker har gjort størst endringer. Jeg velger og følge anbefalingen om å forkaste H₀.

4.2 Amfetamin

N= 40 (≈71,4 %) oppgir ingen bruk av amfetamin siste 30 dager før behandling. Etter behandling har det skjedd en nedgang til N= 33 (≈59 %). N= 16 (≈28,6 %) har brukt amfetamin før behandling. Etter behandling har det skjedd en økning i antall til N= 23 (41 %), N= 13 (23.2 %) tilsvarende nivå for H₁. N= 25 (64,6 %) oppgir ingen bruk av amfetamin siste 6 måneder før behandling. Etter behandling har det skjedd en nedgang til N= 21 (37,5 %). N= 31 (≈55,4 %) oppgir å ha brukt amfetamin før behandling. Etter behandling har det skjedd en økning i antall til N= 35 (62,5 %), N= 10 (17.8 %) over nivå for H₁.

Tabell 4. Bruk av amfetamin siste 30 dager og siste 6 måneder.

Rusmiddel	Gjennnitt før behandling	Gjennnitt etter behandling	Gjennnitt differanse etter behandling	Sig. 95 % (2tailed)	Redusert bruk (n/ %)	Uendret bruk (n/ %)	Økt bruk etter behandling (n/ %)
Amfetamin siste 30d N= 56	3.63 (SD9.034) N= 6 10.7 % over H ₁	6.68 (SD10,908) N= 11 (19.6 %) over H ₁	-3.054 (SE 1.808)	.097	N= 10 (17.8 %) N= 5 (8.9 %) over H ₁	N= 27 (48.2 %)	N= 19 (34 %) N= 13 (23.2 %) over H ₁
Amfetamin kategori 0-3 N= 56	.93 (SD1.076) N= 9 (16 %) over H ₁	1.14 (SD1.119) N= 10 (17.8 %) over H ₁	-.224 (SE .174)	.224	N= 12 (21.4 %) N= 6 (10.7 %) over H ₁	N= 25 (44.6 %)	N=19 (33.9 %) N= 10 (17.8 %) over H ₁

Resultat fra variansanalysen (ANOVA) indikerer økt bruk av samlet mengde amfetamin rapportert siste 30 dager etter behandling. Det er imidlertid stor spredning og resultatet er ikke signifikant på 95 % nivå. Det er også økning i bruk av amfetamin siste 6 måneder etter behandling, men ikke signifikant. Wilcoxon Signed- Rank Test anbefaler å beholde H₀. Den

ikke- parametriske testen angir signifikans .076 ved måling 30 dager og .249 ved måling av rusbruk siste 6 måneder, begge ved signifikansnivå 95 %.

H_1 , bytte av foretrukket rusmiddel, forutsetter bruk i størrelsesorden 16 dager eller kategori 3. Til sammen $N= 23$ av 56 har brukt amfetamin over nivå for H_1 siste 30 dager og 6 måneder etter behandling. Det kan se ut som at beregningen av H_0 og H_1 speiler den faktiske bruken av amfetamin i populasjonen. Siden det er et stort antall som rapporterer høyt forbruk av amfetamin før behandling, kommer ikke gjennomsnittlig økning eller gjennomsnittlig bruk av amfetamin ved begge målepunkt over nivå for H_1 . Det fremgår av tallmaterialet at det er like mange som øker og reduserer bruken av amfetamin siste 30 dager ($N=7$) (og siste 6 måneder, ($N= 4$)). Jeg velger å beholde H_0 .

4.3 Cannabis

$N= 26$ (≈ 47.3 %) oppgir ingen bruk av cannabis siste 30 dager før behandling. Etter behandling har det skjedd en nedgang i antall til $N= 24$ (43.6 %). $N= 29$ (≈ 52.7 %) har brukt cannabis før behandling. Etter behandling har det skjedd en økning i antall til $N= 31$ (41 %), $N= 8$ (14.5 %) tilsvarende H_1 . $N= 20$ (≈ 36.4 %) oppgir ingen bruk av cannabis siste 6 måneder før behandling. Etter behandling har det skjedd en nedgang i antall til $N= 17$ (30,9 %). $N= 35$ ($\approx 63,6$ %) har brukt cannabis før behandling, Etter behandling har det skjedd en økning i antall til $N= 38$ ($\approx 69,1$ %), $N= 11$ (20 %) tilsvarende H_1 .

Tabell 5. Bruk av cannabis siste 30 dager og siste 6 måneder.

Rusmiddel	Gjennnitt før behandling	Gjennnitt etter behandling	Gjennnitt differanse etter behandling	Sig. 95 % (2tailed)	Redusert bruk (n/ %)	Uendret bruk (n/ %)	Økt bruk etter behandling (n/ %)
Cannabis siste 30 d N= 55	6.02 (SD9.548) N= 12 (21.8 %) over H ₁	7.33 (SD11.294) N=13 (23.6 %) over H ₁	-1.309 (SE 1.435)	.366	N= 17 (30.9 %) N= 6 (10.9 %) over H ₁	N= 19 (34.6 %)	N= 19 34.6 % N= 11 (20.0 %) over H ₁
Cannabis kategori 0-3 N= 55	1.16 (SD1.067) N= 22 (40 %) over H ₁	1.22 (SD1.100) N= 22 (40 %) over H ₁	- .055 (SE .161)	.736	N= 15 (27.3 %) N= 2 over H ₁	N= 23 (41.8 %)	N=17 (30.9 %) N =11 (20.0 %) over H ₁

Resultatene fra variansanalysen (ANOVA) indikerer en svak økning, men ikke signifikant, i gjennomsnittlig bruk rapportert siste 30 dager etter behandling med naltrekson. Økningen er 1,31 dager målt siste 30 dager, men det er stor spredning i tallmaterialet, noe som indikerer stor sprik i svarene, og at bruken til noen få bidrar til å øke gjennomsnittet. Det er også en liten, men ikke signifikant økning i rapportert bruk siste 6 måneder. Spredningen er her mindre og indikerer at det er få store endringer i cannabisbruken, men at relativt flere øker litt. Samlet resultat peker i retning av at behandling med naltreksonimplantat ikke har medført skifte til cannabis som foretrukket ikke-opioid rusmiddel, og anbefalingen er å beholde H₀.

Den ikke-parametriske testen anbefaler å beholde H₀ om ingen endring i total bruk av cannabis etter behandling med naltreksonimplantat målt siste 30 dager og siste 6 måneder. Testen angir 95 signifikans .504 ved målepunkt 30 dager og .776 ved måling av rusbruk siste 6 måneder, og anbefaler som ANOVA at H₀ bør beholdes.

H_1 , bytte av foretrukket rusmiddel, forutsetter bruk i størrelsesorden 16 dager eller kategori 3. Til sammen $N= 22$ av 55 har brukt cannabis over nivå for H_1 , siste 30 dager og siste 6 måneder etter behandling. Det kan se ut som at beregningen av H_0 og H_1 er for lav siden det er mange som rapporterer høyere bruk. Gjennomsnittlig bruk av cannabis ved begge målepunkt er allikevel under nivå for H_1 . Økningen i gjennomsnittlig bruk av cannabis fra første til andre målepunkt ser ut til å være resultat av at 11 personer øker mellom 7 og 30 dager og 6 personer reduserer mellom 10-30 dager. Jeg følger anbefalingen om å forkaste H_0 .

4.4 Dempende medisin

$N= 25$ (44.6 %) oppgir ingen bruk av dempende medisin siste 30 dager før behandling. Etter behandling har det skjedd en økning i antall til $N= 28$ (50 %). $N= 31$ (≈ 55.4 %) har brukt dempende medisin før behandling. Etter behandling har det skjedd en reduksjon i antall til $N= 28$ (50 %) bruk av dempende medisin. $N= 3$ har økt bruken over nivå for H_1 . $N= 17$ (30.9 %) oppgir ingen bruk av dempende medisin siste 6 måneder før behandling. Etter behandling har det skjedd en økning i antall til $N= 18$ (32.7 %). $N=38$ (69.1 %) oppgir å ha brukt dempende medisin før behandling. Etter behandling skjer det en reduksjon til $N= 37$ (67.3 %). $N= 3$ har økt bruken over nivå for H_1 .

Tabell 6. Bruk av dempende medisin siste 30 dager og siste 6 måneder.

Rusmiddel	Gjennomsnitt før behandling	Gjennomsnitt etter behandling	Gjennomsnitt differanse etter behandling	Sig. 95 % (2tailed)	Redusert bruk (n/ %)	Uendret bruk (n/ %)	Økt bruk etter behandling (n/ %)
Dempende medisin siste 30 d N= 56	8.57 (SD11.552) N= 17 over H ₁	6.23 (SD10.103) N=10 over H ₁	2.339 (SE 1.645)	.161	N= 20 (35.7 %) N= 11 (19.6 %) over H ₁	N= 20 (35.7 %)	N= 16 (28.6 %) N= 3 (5.4 %) over H ₁
Dempende medisin kategori 0-3 N= 55	1.38 (SD1.147) N= 12 over H ₁	1,11 (SD1.012) N= 7 over H ₁	-.273 (SE .152)	.079	N= 21 (38.2 %) N= 7 (12.7 %) over H ₁	N= 22 (40 %)	N=12 (21.8 %) N= 2 (3.6 %) over H ₁

Resultat fra variansanalysen (ANOVA) viser, som eneste rusmiddel, en liten nedgang i gjennomsnittlig bruk av dempende medisin målt siste 30 dager etter behandling. Spredningen er imidlertid stor, noe som kan tyde på at det er på stor variasjonsbredde i rapportert bruk. Nedgangen er ikke signifikant. Det er også nedgang, men mindre markant ved rapportering av dempende medisin brukt siste 6 måneder etter behandling. Her er spredningen vesentlig lavere og indikerer mer entydige svar. Også her er resultatet en indikasjon på at behandling med naltreksonimplantat ikke har medført skifte til dempende medisin som foretrukket ikke- opioid rusmiddel, og det anbefales at H₀ beholdes.

Wilcoxon Signed- Rank Test anbefaler å beholde H₀ om ingen endring i bruk av dempende medisin etter behandling med naltreksonimplantat målt siste 30 dager og siste 6 måneder. Den ikke- parametriske testen angir signifikans .187 ved måling 30 dager og .061 ved måling av rusbruk siste 6 måneder, begge ved signifikansnivå 95 %.

H_1 , bytte av foretrukket rusmiddel, forutsetter bruk i størrelsesorden 16 dager eller kategori 3. Til sammen 5 av 55 har brukt dempende medisin over nivå for H_1 , siste 30 dager og siste 6 måneder etter behandling. Det kan se ut som at beregningen av H_0 og H_1 er for lavt siden få oppgir å bruke dempende medisin i denne størrelsesorden. Gjennomsnittlig bruk av dempende medisin ved begge målepunkt er under nivå for H_1 . Nedgangen i gjennomsnittlig bruk av dempende medisin fra første til andre målepunkt ser ut til å være resultat av at $N=16$ personer har økt bruken mellom 1-30 dager og $N=20$ har redusert mellom 1-30 dager. Jeg følger anbefalingen om å forkaste H_0 .

4.5 Oppsummering og kjennetegn ved de som bytter rusmiddel ved opioidblokkade.

Forholdsvis mange øker eller reduserer bruken av ulike rusmidler i løpet av måleperioden, henholdsvis $N=13$ og $N=19$ av 54 personer. For de fleste er det snakk om små endringer, som kan forklares med variasjon i rusbruken som kan henge sammen med etterspørsel, pris, tilgang med mer. Det er relativt sett mange som rapporterer bruk av amfetamin, cannabis og dempende medisin før og etter behandling, også over H_1 , dette samsvarer godt med andre studier som dokumenterer samtidig bruk av flere rusmidler. $N=6$ har unnlatt å svare ved ulike målepunkter og er utelatt. Noen veldig få, $N=5$ av 60 ser ut til å ha en ukritisk rusbruk med daglig bruk av amfetamin, dempende medisin og cannabis. Disse har hatt et pågående rusbruk på de respektive rusmidlene før behandling. Alkohol ser ut til å være lite utbredt blant rusavhengige som har tilgang på (og bruker) illegale rusmidler. Det er få personer som endrer sin rusbruk tilstrekkelig til at det kvalifiserer som bytte av foretrukket rusmiddel etter behandling, men mange har kombinasjonsbruk av flere rusmidler uten at bruken tilsvare H_1 . Det er særlig bruken av cannabis og amfetamin som har økt etter behandling med naltrekson implantat.

Alkohol: $N=2$ personer øker bruken av alkohol, en øker cannabisbruken tilsvarende og reduserer bruken av dempende medisin. Den andre øker bruken av samtlige rusmidler over nivå for H_1 . Ingen opprettholder et daglig eller nesten daglig forbruk av alkohol. En øker bruken av alkohol fra sporadisk til over H_1 , vedkommende øker bruken av dempende medisin

og amfetamin over H_1 , også økning i bruk av cannabis, men til kategori 2. En øker til daglig bruk av alkohol og cannabis, vedkommende reduserer bruken av dempende medisin fra daglig til sporadisk bruk.

Amfetamin: $N= 11$ oppgir amfetamin over nivå for H_1 etter behandling og bytter til amfetamin som foretrukket rusmiddel. Bruken varierer fra ingen bruk/kategori 1, til daglig bruk. To personer har et høyt forbruk som opprettholdes. Felles for de som har daglig bruk er tilnærmet daglig forbruk av dempende medisin og cannabis. En slutter med dempende medisin men begynner med cannabis.

Cannabis: $N= 5$ oppgir bruk av cannabis over nivå for H_1 etter behandling og bytter til cannabis som foretrukket rusmiddel. De går fra ingen bruk til bruk daglig. 3 kombinerer cannabis med amfetamin og dempende medisin, 2 bruker øvrige rusmidler sporadisk.

Dempende medisin: $N= 4$ oppgir bruk av dempende medisin over nivå for H_1 etter behandling og bytter til dempende medisin som foretrukket rusmiddel, alle oppgir daglig bruk, en reduserer bruken av amfetamin fra daglig til ingen bruk. En reduserer bruken av cannabis til bruk i størrelsesorden kategori 1.

5 Drøfting av resultatene på bakgrunn av teori og empiri

Deltakerne i denne studien kommer enten fra fengsel eller behandlingsinstitusjon, og har dermed hatt en periode der de har vært rusfri. De har søkt behandling etter først å ha blitt informert om tilbudet, og har tatt et aktivt valg i forhold til å delta i studien og motta behandling med naltreksonimplantat. Det kan tenkes at pasientene har vært særlig motivert sammenlignet med pasienter direkte fra gaten. 6 pasienter møtte ikke til oppfølgingsintervjuet, data for disse pasientene ble hentet fra sekundærkilder som familie eller behandlingspersonale. All informasjonsinnhenting har skjedd ved hjelp av personlig intervju og standardiserte spørreskjema som brukes mye i forskning.

Økt dopamin i Nucleus Accumbens fører til økt rusvirkning ved samtidig bruk av opioider og andre psykoaktive stoffer. Det innebærer at et hvilket som helst rusmiddel vil kunne dekke sug eller craving når avhengighet først er etablert (Mørland, 2010). Forutsatt at denne antagelsen er riktig, vil man kunne ha forventninger om økning i ikke-opioid rusbruk siden nær sagt «alle» rusmidler vil kunne dekke rusuget.

5.1 Alkohol.

Resultatene fra min undersøkelse viser signifikant økning i gjennomsnittlig total bruk av alkohol etter behandling med naltreksonimplantat, målt siste 30 dager og siste 6 måneder. For bruk av alkohol til beruselse er resultatet også økning i bruken, men ikke signifikant. Opioider, benzodiazepin og alkohol er alle sedativer, og har en fellesvirkning i form av økt dopamin i Nucleus Accumbens (Koob & Le Moal, 2008). Sammen utgjør de en svært potent blanding med forhøyet fare for intox. Alkohol kan fremstå som et mer attraktivt og aktuelt rusmiddel når opiodreseptorene er blokkert og faren for intox redusert, og kan derfor være en mulig forklaring på økningen i alkoholbruken. En økning i bruk av alkohol fremkommer i oppfølgingsstudie av heroinavhengige i Australia, her avdekkes et stort antall med daglig bruk av alkohol eller illegale rusmidler (Hser et al, 2001). Tilsvarende i en metaanalyse av 5 longitudinelle studier der pasienter ble fulgt opp over 10 år. Her finner man at heroinavhengige som har vært heroinabstinent siste 5 år har et moderat forbruk av alkohol, men ikke evidens for at det skjer et bytte av rusmiddel (Brecht et al, 2008).

Økning i alkoholbruk kan være resultat av at alkohol er et sosialt akseptert rusmiddel som gir mindre stigma. I den norske oppfølgingsstudien av narkotikabrukere i behandling (Lauritzen et al, 2012) oppgir over halvparten å ha foreldre med betydelige alkoholproblemer. Det kan tenkes at eventuell eksponering i svangerskapet kan medføre sensitivisering og sårbarhet for alkoholavhengighet. Det er også mulig at etablert avhengighet til et annet rusmiddel medfører permanent sensitivisering for alle rusmidler (Robinson & Berridge, 2008), og dermed økt bruk. Det foreligger foreløpig lite kunnskap om eventuelle endringer i hjernens motivasjonssenter hos foster som eksponeres for rusmidler, men det er rimelig å anta at det

kan skje funksjonelle og strukturelle endringer som kan øke sårbarheten (Kalivas & O'Brien, 2008).

Å vokse opp i et hjem med alkoholmisbruk kan bidra til sosialisering, i tillegg er alkohol et legalt og sosialt akseptert rusmiddel. Rus er kulturelt betinget og rusvaner kan overføres til neste generasjon via sosiale mekanismer og aktivere latent psykisk sykdom (Evjen, Kielland og Øiern, 2012). Barn bruker voksne som rollemodeller, og lærer at alkohol kan være en måte å håndtere stress, være løsning på emosjonelle problemer eller belønning. Noen som kommer fra familier med problematisk rusbruk ønsker å bryte den sosiale arven og bruker muligheten naltreksonbehandlingen gir til å slutte med rusmidler. Flere studier både nasjonalt og internasjonalt finner ikke økning i bruk av alkohol ved naltreksonbehandling (Krupitsky et al, 2011; Waal, 2006; Kranzler et al, 2005).

Noen familier er mer belastet med alkohol- og opioidavhengighet. En metaanalyse av 13 studier peker i retning av sammenheng mellom SNP A118G og generell sårbarhet for rusmisbruk, særlig opioid og alkohol (Haerian & Haerian, 2013), mens andre finner evidens for at A118G har moderat beskyttende effekt på generell rusmiddelavhengighet (Schwantes-An et al, 2015). Eventuelle sammenhenger mellom genetisk disposisjon og sårbarhet for rusavhengighet er ikke entydige, og det er behov for mer kunnskap.

Endringer i HPA aksene som følge av stress påvirker følelsesmessig og atferdsmessig regulering og dermed også sårbarhet for tilbakefall. Studie fra Tyskland avdekker at redusert følsomhet i HPA aksene kan påvirke evnen til å holde seg nøktern (Adinoff et al, 2005). Hypotesen støttes av Junghanns som finner at redusert respons av ACTH eller kortisol ved eksponering for stressorer eller alkohol, kan predikere tilbakefall (Adinoff et al, 2005). Mange rusavhengige lever stressende liv med dårlige økonomiske vilkår og vanskelige relasjoner. Behandling med naltreksonimplantat kan også oppleves som en stressor i form av endringer i livssituasjon og forventningspress fra omgivelsene.

Min undersøkelse finner signifikant økning i alkoholbruken, og støtter ikke antagelsen om at blokkering av opioidreseptorene medfører redusert sug og dermed redusert bruk som følge av at alkohol (og amfetamin) moduleres av opioidreseptorene (Widdowson & Holmann, 1992; Wise & Bozarth, 1987). Mange studier finner imidlertid redusert alkoholbruk ved behandling med naltrekson (Volpicelli, 1992; O'Malley et al, 2002). Nevrobiologiske endringer som følge av opioidbruk kan ta lang tid å normalisere, i mellomtiden kan rusavhengige ha sterk motivasjon og få motforestillinger mot og ruse seg, noe som kan forklare en eventuell dreining i retning av alkohol eller andre rusmidler ved opioidblokkade. Motsatt funn fremkommer imidlertid i undersøkelse hvor alkoholavhengige behandlet med peroral naltrekson og utsatt for eksponering med påfølgende måling av alkoholbruk og sug. Resultatet var mindre sug og langsommere drikking som tillegges aktivert HPA akse og høyere kortisolnivå.

Alkohol er et forholdsvis dyrt rusmiddel som det er restriksjoner knyttet til i forhold til tilgjengelighet. For mennesker som ikke er vant til å forholde seg til klokkeslett og stengetider kan det være stressende å få fatt i alkohol siden det i liten grad finnes på det illegale markedet, og det kreves at man ikke er synlig beruset for å få mulighet til å kjøpe alkohol både i butikk og på skjenkesteder.

5.2 Amfetamin

Resultatene fra min undersøkelse viser økning men ikke signifikant i gjennomsnittlig bruk av amfetamin før og etter behandling med naltreksonimplantat, målt siste 30 dager og siste 6 måneder. Rusavhengige som er «sensitivisert» som følge av repeterende rusbruk vil være motivert for handlinger som aktiverer belønningssenteret i hjernen (Robinson & Berridge, 2008), og kan således bidra til å øke gjennomsnittlige forbruk av amfetamin. Endringer i dopaminerge baner med nedsatt kognitiv funksjon predikerer også økt gjennomsnittlig forbruk ved at tidligere rusbruk opprettholdes. Studie fra Australia finner en nedgang i bruk av heroin og antall heroinmisbrukere, men økning i bruk av sentralstimulerende ved mangel på heroin i New South Wales (Degenhardt et al, 2005;) Et nedregulert SNS og nevroadaptasjon kan gi tapsfølelser og depresjon (Carter, Capps & Hall, 2009), og kan derfor

være medvirkende faktor til økning for å kompensere for lavt stemningsleie, depresjon og anhedoni. Også endringer i HPA-aksen som virker inn på håndtering av blant annet emosjoner og stressregulering vil kunne føre til økning i amfetaminbruken som følge av nedregulert følsomhet i HPA-aksen.

Effekten av amfetamin og alkohol moduleres av opioidreseptorer, man skulle derfor kunne forvente redusert sug og redusert bruk av amfetamin. Dette er ikke tilfelle i min undersøkelse, men andre studier finner redusert sug og redusert bruk av amfetamin ved naltreksonblokkerende behandling (Jayaram–Lindstrøm et al, 2008; Kranzler et al, 2005; O`Malley et al, 2002, Tiihonen et al, 2012).

Endring i amygdala og hippocampus som følge av stress, og manglende forståelse og sammenheng i opplevelser kan gjøre det vanskelig å skape mening i livshendelser og tilværelsen generelt, og bidra til angst og depresjon som så lindres ved bruk av sentralstimulerende stoffer.

Det kan tenkes at noen pasienter og pårørende har hatt høye forventinger og stort håp om at opioidblokkerende behandling skal få de ut av en vanskelig livssituasjon. Å erfare at det ikke skjer kan føre til fortvilelse og raseri og føre til økt rusbruk for å håndtere en overveldende følelse av hjelpeløshet som også skaper sinne over at man ikke har evne til å kontrollere eget liv (Dodes, 2009). Selvmedisinerer med amfetamin kan være en måte å takle slike vonde følelser av nederlag og skuffelse. Andre faktorer som sårbarhet i forhold til psykisk sykdom og sosial situasjon kan da være aktuelle som prediktorer for bytte av rusmiddel. Hvis hypotesen om at naltreksonbehandling reverserer skader i Nuculeus Accumbens og frontallen slik at kontakt med frontallappen, det vil si fornuften gjenoppstår, må man vel kunne forvente mindre ukritisk rusbruk og reversert kognitiv svikt. Disse spørsmålene har forskerne enda ikke funnet svarene på.

5.3 Cannabis

Resultatene fra min undersøkelse viser økning men ikke signifikant, i gjennomsnittlig bruk av cannabis før og etter behandling med naltreksonimplantat, målt siste 30 dager og siste 6 måneder. For mange rusmiddelavhengige er cannabis ikke er «ordentlig» rusmiddel, men som «sovemedisin», «kos» og appetittvekker å regne, og burde vært legalisert. Mange offentlige personer, blant annet presidenten i USA og tidligere statsminister i Norge har innrømmet bruk av cannabis. I tillegg er det sterke krefter med stor mediedekning som arbeider for legalisering. Det kan derfor være mange rusavhengige som ikke er motivert til å redusere bruken av cannabis, både fordi det oppfattes som et lettere rusmiddel og fordi det kan ha god effekt på blant annet matlyst og søvn. I tillegg er det mer utbredt og vanlig, og dermed mindre stigmatiserende.

Bruk av cannabis kan fylle flere formål, blant virke dempende på psykiske symptomer, generell uro, smertedempende og maskerende i forhold til andre somatiske plager. Mange i aktiv rus opplever mye stress knyttet til livsstilen og kan bruke cannabis som en demper for opplevd stress. Også stress, uro og tankekjør som tidligere har blitt dempet av opioidbruk kan bidra til økt forbruk av cannabis. Den generelle trenden er allikevel en nedgang i bruk av cannabis etter 6 måneders behandling med naltrekson implantat. Dette kan som med de andre rusmidlene som viser nedgang i bruken også skyldes at redusert dopaminfyring i Nucleus Accumbens gir mindre sug og dermed mindre behov for å bruke ikke opioide rusmidler.

Sammenhengen mellom SNP A118G og sårbarhet for generell rusmiddelavhengighet er undersøkt i flere metaanalyser. Spesifikk avhengighet for cannabis finner at A118G har en moderat beskyttende effekt på generell rusavhengighet, samt tilsvarende effekt men ikke signifikant for cannabis (Schwantes- An ete al, 2015), man skulle derfor muligens kunne forvente en nedgang i bruken av cannabis, men det er ikke tilfelle i min undersøkelse.

Det er svært få som vil ha effekt av å bytte foretrukket rusmiddel til cannabis ved opioidblokkade siden cannabis er et mildt rusmiddel og vanskelig vil kunne erstatte virkningen av heroin, men det er ofte brukt i tillegg til andre primærrusmidler når en person har utviklet avhengighet.

5.4 Dempende medisin

Resultatene fra min undersøkelse viser nedgang men ikke signifikant i gjennomsnittlig bruk av dempende medisin før og etter behandling med naltreksonimplantat, målt siste 30 dager og siste 6 måneder. Dette selv om man som eneste rusmiddel ser en nedgang i bruken. Nedgangen i bruk av dempende medisin kan skyldes at pasientene generelt opplever mindre sug etter rus som følge av at naltrekson blokkerer opioidreseptorene, og dermed også effekten av fellesvirkningene i Nucleus Accumbens (Koob & LeMoal, 2006). Det kan også tenkes at de euforiske virkningene av blant annet dempende medisin (liking) er redusert, og at motivasjonen til å skulle innta rusmiddelet (wanting) avtar som en naturlig følge av dette (Robinson & Berridge, 2008). Når et kronisk mønster av rusmiddelmisbruk opphører ved opioidblokkerende behandling kan det tenkes at behovet for dempende medisin for behandling av abstinens og håndtering av stresset livsstilen medfører blir mindre og derfor redusert bruk.

Dempende medisin er ofte brukt i kombinasjon med amfetamin eller heroin for å dempe bivirkninger og dersom behandling med naltrekson reduserer bruken av nevnte stoffer vil man muligens kunne se mindre bruk av rusmidler med dempende virkning. Motsatt funn ble gjort i Australia hvor man fant økning men ikke signifikant i bruken av dempende medisin ved lite tilgang på heroin (Degenhardt et al, 2005). Det kan tenkes at personer som har hatt forbruk av dempende medisin opplever mindre stress og mindre angst dersom de slipper å oppsøke et rusmiljø for å skaffe seg opioider og derfor vil kunne ha mindre behov for demping/regulering ved hjelp dempende medisin.

6 Avslutning

Jeg har i denne studien undersøkt om det skjer en endring i foretrukket rusmiddel ved opioidblokkerende behandling med naltrekson implantat. Jeg har undersøkt bruk av de ikke-opioide rusmidlene alkohol, både til beruselse og samlet bruk, amfetamin, dempende medisin og cannabis rapportert av pasienten selv i Europ- ASI `s inntaks- og oppfølgingsintervju. Jeg har forsøkt å finne indikasjoner på om behandling med naltreksonimplantat er virksom behandling for ikke-opioid rusbruk, dette særlig med tanke på at naltrekson har vist seg å være effektiv behandling både ved opioidavhengighet og annen avhengighet.

Mine funn viser at det skjer en signifikant endring i total bruk av alkohol fra første til andre målepunkt, altså etter behandling med naltreksonimplantat. Øvrige rusmidler, alkohol til beruselse, amfetamin, cannabis viser økning, men ikke signifikant. Dempende medisin viser nedgang men ikke signifikant fra første til andre målepunkt.

Forskningen tilstreber alltid klare problemstillinger og klare svar, noe som ikke alltid er lett når det er mennesker med komplekse problemer og store personlige utfordringer som er gjenstand for forskningen. Gullstandard er RCT studier som gir klare svar. Det er mange dimensjoner og komplekse problemer som skal undersøkes. Mange pasienter har levd mange år i aktiv rus, og er svekket kognitivt. De kan derfor ha vansker med å forstå spørsmål eller misforstå hva det spørres om. I tillegg er det en liten populasjon som her er undersøkt så det kan være vanskelig å generalisere funn. Europ ASI er et forholdsvis langt kartleggingsverktøy som tar tid å gjennomføre. Denne pasientgruppen har ofte konsentrasjonsvansker eller er ruspåvirket og kan derfor miste fokus underveis, noe som kan medføre bias.

Jeg finner at mine kriterier for bytte av rusmidler ikke har vært tilstrekkelig nøyaktig estimert, særlig med tanke på at naltrekson i noen grad demper russug. Det hadde vært ønskelig med flere pasienter i populasjonen for å ha et større materiale å arbeide med, dette ville også gitt en bedre belysning av problemstillingene. Dersom andre skal undersøke samme forhold kan det være relevant å sette lavere verdier for vanlig bruk.

Litteraturliste

Adinoff, B., Junghanns, K., Kiefer, F., & Krishnan- Sarin, S. (2005). Suppression of the HPA Axis Stress Response: Implication for Relapse. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 29 (7), 1351-1355.

Ainslie, G. (2000). A research-based theory of addictive motivation. *Law and philosophy*, 19(1), 77-115.

Amato, L., Davoli, M., Perucci, C. A., Ferri, M., Faggiano, F., & Mattick, R. P. (2005). An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *Journal of substance abuse treatment*, 28(4), 321-329.

Anchersen, K., Clausen, T., Gossop, M., Hansteen, V., & Waal, H. (2009). Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction*, 104(6), 993-999.

Balldin, J., Berglund, M., Borg, S., Månsson, M., Bendtsen, P., Franck, J., & Willander, A. (2003). A 6-Month Controlled Naltrexone Study: Combined Effect With Cognitive Behavioral Therapy in Outpatient Treatment of Alcohol Dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27(7), 1142-1149.

Bart, G., Kreek, M. J., Ott, J., LaForge, K. S., Proudnikov, D., Pollak, L., & Heilig, M. (2005). Increased attributable risk related to a functional μ -opioid receptor gene polymorphism in association with alcohol dependence in central Sweden. *Neuropsychopharmacology*, 30(2), 417-422.

Binder, S. (2012). Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *British Journal of Ophthalmology*, 96(1), 1-2.

Brecht, M. L., Huang, D., Evans, E., & Hser, Y. I. (2008). Polydrug use and implications for longitudinal research: ten-year trajectories for heroin, cocaine, and methamphetamine users. *Drug and alcohol dependence*, 96(3), 193-201.

Bretteville-Jensen, A. L., Lillehagen, M., Gjersing, L., & Andreas, J. B. (2015). Illicit use of opioid substitution drugs: Prevalence, user characteristics, and the association with non-fatal overdoses. *Drug and Alcohol Dependence*, 147, 89-96.

- Bretteville-Jensen, A.L., & Bjørn, E. (2003). Heroin Consumption, Prices and Addiction: Evidence from Self-reported Panel Data*. *The Scandinavian Journal of Economics*, 105(4), 661-679.
- Byqvist, S. (2006). Patterns of drug use among drug misusers in Sweden. Gender differences. *Substance use & misuse*, 41(13), 1817-1835.
- Carreno, J.E., Alvarez, C.E., Narciso, G.I., Bascaran, M.T., Diaz, M., Bobes, J. (2003). Maintenance treatment with depot opioid antagonist in subcutaneous implants: an alternative in the treatment of opioid dependence. *Addiction biology* 8(4), 429-438.
- Carter, A., Capps, B., & Hall, W. (2009). *Addiction neurobiology: Ethical and social implication*. Luxembourg: European Monitoring Centre for Drugs and Drugs Addiction.
- Clausen, T., Anchersen, K., & Waal, H. (2008). Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study. *Drug and Alcohol Dependence*, 94(1), 151-157.
- Darke, S., Ross, J., & Teeson, M. (2007). The Australian Treatment Outcome Study (ATOS): What have we learnt about treatment for heroin dependence? *Drug and alcohol review*, 26 (1), 49-54.
- Darke, S., Kaye, S., & Ross, J. (1999). Transitions between the injection of heroin and amphetamines. *Addiction*, 94(12), 1795-1803.
- Darke, S., & Hall, W. (1995). Levels and correlates of polydrug use among heroin users and regular amphetamine users. *Drug and alcohol dependence*, 39(3), 231-235.
- Degenhardt, L., C., Dietze, P., Poingter, S., Conroy, E., Collings, L., & Hall, W. (2005). Effects of a sustained heroin shortage in three Australian States. *Addiction*, 100(7), 908-920.
- Digiusto, E., Shakeshaft, A., Ritter, A., O'Brien, S., & Mattick, R. P. (2004). Serious adverse events in the Australian national evaluation of pharmacotherapies for opioid dependence (NEPOD). *Addiction*, 99(4), 450-460.
- Dodes, L. M. (2009). Addiction as a psychological symptom. *Psychodynamic practice*, 15(4), 381-393.
- Evjen, R., Kielland, K.B., & Øiern, T. (2012): *Dobbelt opp. Om psykiske lidelser og rusmisbruk* (3.utg.). Oslo: Universitetsforlaget.

Fekjær, H. O. (2011). *Rus* (3. utg.). Oslo: Gyldendal Akademisk.

Garbutt, J. C., Kranzler, H. R., O'Malley, S. S., Gastfriend, D. R., Pettinati, H. M., Silverman, B. L., Loewy, J.W., Ehrich, E.,W. & Vivitrex Study Group. (2005). Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Jama*, 293(13), 1617-1625.

Gossop, M., Marsden, J., & Stewart, D. (2002). Dual dependence: assessment of dependence upon alcohol and illicit drugs, and the relationship of alcohol dependence among drug misusers to patterns of drinking, illicit drug use and health problems. *Addiction*, 97(2), 169-178.

Gossop, M., Marsden, J., Stewart, D., Lehmann, P., Edwards, C., Wilson, A., & Segar, G. (1998). Substance use, health and social problems of service users at 54 drug treatment agencies. Intake data from the National Treatment Outcome Research Study. *The British Journal of Psychiatry*, 173(2), 166-171.

Gould, E., & Tanapat, P. (1999). Stress and hippocampal neurogenesis. *Biological psychiatry*, 46(11), 1472-1479.

Helsedirektoratet (2010). *Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved Opioidavhengighet* (IS-1701/2010), 3 utgave. Oslo: Helsedirektoratet.

Helsedirektoratet (2015): *ICD-10: Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer 2015*. Hentet 10.05.2015 fra: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/743/Icd-10-den-internasjonale-statistiske-klassifikasjonen-av-sykdommer-og-beslektede-helseproblemer-2015-IS-2277.pdf>

Hernandez-Avila, C. A., Wand, G., Luo, X., Gelernter, J., & Kranzler, H. R. (2003). Association between the cortisol response to opioid blockade and the Asn40Asp polymorphism at the μ -opioid receptor locus (OPRM1). *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 118(1), 60-65.

Hulse, G. K., Morris, N., Arnold-Reed, D., & Tait, R. J. (2009). Improving clinical outcomes in treating heroin dependence: randomized, controlled trial of oral or implant naltrexone. *Archives of General Psychiatry*, 66(10), 1108-1115.

Hser, Y. I., Hoffman, V., Grella, C. E., & Anglin, M. D. (2001). A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Archives of general psychiatry*, 58(5), 503-508.

- Jayaram-Lindström, N., Konstenius, M., Eksborg, S., Beck, O., Hammarberg, A., & Franck, J. (2008). Naltrexone attenuates the subjective effects of amphetamine in patients with amphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology*, *33*(8), 1856-1863.
- Kalivas, P. W., & O'Brien, C. (2008). Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, *33*(1), 166-180.
- Kelly, A. B., Evans-Whipp, T. J., Smith, R., Chan, G. C., Toumbourou, J. W., Patton, G. C., Hemphill, S.A., Hall, W.D., & Catalano, R. F. (2015). A longitudinal study of the association of adolescent polydrug use, alcohol use and high school non-completion. *Addiction*, *110*(4), 627-635.
- Koob GF, LeMoal M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol* (59), 29–53.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2006). *Neurobiology of addiction*. London Elsevier Academic.
- Kokkevi, A., & Hartgers, C. (1995). EuropASI: European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *European Addiction Research*, *1*(4), 208-210.
- Kranzler, H. R., Wesson, D. R., & Billot, L. (2004). Naltrexone Depot for Treatment of Alcohol Dependence: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *28*(7), 1051-1059.
- Kreek, M. J., LaForge, K. S., & Butelman, E. (2002). Pharmacotherapy of addictions. *Nature reviews Drug discovery*, *1*(9), 710-726.
- Krupitsky, E., Nunes, E. V., Ling, W., Illeperuma, A., Gastfriend, D. R., & Silverman, B. L. (2011). Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *The Lancet*, *377*(9776), 1506-1513.
- Kunøe, N., Lobmaier, P.P., Kornør, H. (2015) Sustained- release naltrexone for opioid dependence: A cochrane review and meta- analysis. *Drug & Alcohol Dependence*, *146*, e165-e166.
- Kunøe, N., Lobmaier, P.P., Vederhus, J.-K., Hjerkin, B., Gossop, M., Hegstad, S., Kristensen, Ø., & Waal, H. (2010). Challenges to antagonist blockade during sustained-release naltrexone treatment. *Addiction*, *105*(9), 1633-1639.

doi.org10.1111/j.1360-0443.2010.03031.x

- Kunøe, N., Lobmaier, P.P., Vederhus, J. K., Hjerkin, B., Hegstad, S., Gossop, M., Kristensen, Ø., & Waal, H. (2009). Naltrexone implants after in-patient treatment for opioid dependence: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 194(6), 541-546.
- Lauritzen, G. O., Ravndal, E., & Larsson, J. L. (2012). *Gjennom 10 år. En oppfølgingsundersøkelse av narkotikabrukere i behandling.* (SIRUS-rapport .måned/2012). Oslo: Statens institutt for rusmiddelforskning.
- Lauritzen, G. (2010). *European addiction severity index (EuropASI) i en oppfølgingsstudie av narkotikabrukere i behandling: refleksjon om kvaliteter ved instrumentet for forskning og praksisformål.* SIRUS.
- Lobmaier, P. P., Kunøe, N., Gossop, M., & Waal, H. (2011). Naltrexone depot formulations for opioid and alcohol dependence: a systematic review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(6), 629-636.
- Lobmaier, P. P., Kunøe, N., & Waal, H. (2010). Treatment research in prison: Problems and solutions in a randomized trial. *Addiction Research & Theory*, 18(1), 1-13.
- Martin, W. R., Jasinski, D. R., & Mansky, P. A. (1973). Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence: Effects in man. *Archives of General Psychiatry*, 28(6), 784-791.
- McEwen, B. S. (2003). Mood disorders and allostatic load. *Biological Psychiatry*, 54(3), 200-207.
- McLellan, A. T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., Pettinati, H., & Argeriou, M. (1992). The fifth edition of the Addiction Severity Index. *Journal of substance abuse treatment*, 9(3), 199-213.
- Minozzi, S., Amato, L., Vecchi, S., Davoli, M., Kirchmayer, U., & Verster, A. (2011). Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *The Cochrane Library*. Hentet 01.11.16: DOI: 10.1002/14651858.CD001333.pub4

Mørland, J. (2010). Neurobiologisk perspektiv på rus og avhengighet. I Bramnes, J. G., Blindheim, M., Clausen, T., Mørland, J., Ravndal, E., & Welle-Strand, G. (Red.), *Følelser og fornuft. Festskrift til Helge Waal* (s. 121-138). Oslo: Seraf.

Ngo, H. T., Tait, R. J., & Hulse, G. K. (2008). Comparing drug-related hospital morbidity following heroin dependence treatment with methadone maintenance or naltrexone implantation. *Archives of General Psychiatry*, 65(4), 457-465.

Nestler, E. J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(2), 119-128.

O'Malley, S. S., Krishnan-Sarin, S., Farren, C., Sinha, R., & Kreek, M. (2002). Naltrexone decreases craving and alcohol self-administration in alcohol-dependent subjects and activates the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. *Psychopharmacology*, 160(1), 19-29.

Oslin, D. W., Berrettini, W., Kranzler, H. R., Pettinati, H., Gelernter, J., Volpicelli, J. R., & O'Brien, C. P. (2003). A functional polymorphism of the μ -opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*.

Ravndal, E., & Lauritzen, G. (2015). Rusmisbruk, angst og depresjon etter 10 år: En prospektiv undersøkelse av stoffmisbrukere med og uten LAR-behandling. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*, 32(5), 495-508.

Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2002). Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78(3), 625-636.

Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2008). The incentive sensitization theory of Addiction: some current issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 363(1507), 3137-3146.

Ross, J., Teesson, M., Darke, S., Lynskey, M., Ali, R., Ritter, A., & Cooke, R. (2005). The characteristics of heroin users entering treatment: findings from the Australian treatment outcome study (ATOS). *Drug and alcohol review*, 24(5), 411-418.

Schwantes-An, T. H., Zhang, J., Chen, L. S., Hartz, S. M., Culverhouse, R. C., Chen, X., ... & Kovanen, L. (2015). Association of the OPRM1 Variant rs1799971 (A118G) with Non-

Specific Liability to Substance Dependence in a Collaborative de novo Meta-Analysis of European-Ancestry Cohorts. *Behavior genetics*, 1-19.

Shaygani, S., & Waal, H. (2009). Treatment of opioid withdrawal. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 129(2), 114-15. Hentet 15.05.16 fra *doi: 10.4045/tidsskr.09.32466*.

Scott, N., Caulkins, J. P., Ritter, A., & Dietze, P. (2015). Patterns of drug preference and use among people who inject drugs in Melbourne, Australia. *Addiction Research & Theory*, 23(6), 459-468.

Tiihonen, J., Krupitsky, E., Verbitskaya, E., Blokhina, E., Mamontova, O., Föhr, J., Tuomola, P., Kuoppasalmi, K., Kiviniemi, V., & Zwartau, E. (2012). Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 169(5), 531-536.

Volpicelli, J. R., Alterman, A. I., Hayashida, M., & O'Brien, C. P. (1992). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, 49(11), 876-880. Hentet fra *doi:10.1001/archpsyc.1992.01820110040006*

Waal, H., Frogopsahl, G., Olsen, L., Christophersen, A. S., & Mørland, J. (2006). Naltrexone implants—duration, tolerability and clinical usefulness. *European Addiction Research*, 12(3), 138-144.

Wand, G. S., McCaul, M., Yang, X., Reynolds, J., Gotjen, D., Lee, S., & Ali, A. (2002). The mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) alters HPA axis activation induced by opioid receptor blockade. *Neuropsychopharmacology*, 26(1), 116-114.

Widdowson, P. S., & Holman, R. B. (1992). Ethanol-Induced Increase in Endogenous Dopamine Release May Involve Endogenous Opiates. *Journal of neurochemistry*, 59(1), 157-163.

Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature reviews neuroscience*, 5(6), 483-494.