

KOMPENDIUM

BEHANDLING MED

LÆGEORDINERET HEROIN

2

2017

Lene Caspersen, behandlingsansvarlig overlæge, Heroinklinikken Københavns Kommune

Inge Birkemose, behandlingsansvarlig overlæge, Heroinklinikken Esbjerg Kommune

Indholdsfortegnelse

Forord	4
Referencer	5
Baggrund for anvendelse af metadon i heroinbehandlingen.....	5
Definitioner.....	7
Substitutionspræparater i heroinbehandlingen.....	8
Farmakologi.....	8
Metadon	8
Morfin/Depotmorfin (Contalgin®, Malfin®, m.fl.)	9
Heroin/Diacetylmorfin/DAM.....	9
Buprenorfin +/- naloxon.....	11
Administrationsveje.....	13
Observationstid	13
Tolerans og krydstolerans	14
Receptormætning og dosis-virknings-relation	14
Regimer.....	16
Anvendelse af dosistabeller.....	17
Omstillingstabellen.....	17
Omregningstabellen	17
Udregning af regimer	21
D-regime	21
A-regime	21
B-regime	22
Metode til udregning af B-regime	23
Særligt omkring D-regime	23
Overvåget indtagelse hhv. selvadministration af metadon og depotmorfin	24
Regneeksempel	25
Illustration af A- og B-regimer i relation til indtagelsestidspunkter, intervaller mellem indtagelser og virkning	27
Vurdering af klinisk virkning af opioider.....	29
Opioidscore.....	29
Opioid-score-skema.....	30

Opioidscore som redskab i heroinbehandlingen.....	32
Dosisjustering efter overdosering	34
Regler og anvisninger	35
Omregningsfaktorer ved opioidrotation	36
Iværksættelse af peroral DAM-behandling med tablet Diaphin	40
Øvrige opmærksomhedspunkter i forbindelse med iværksættelse af DAM-behandling	41
Genoptagelse af behandling efter udeblivelse.....	42
Pause fra DAM, uden metadon	42
Pause fra DAM, men med metadon	42
Hjerterytmeforstyrrelser	43
Interaktioner.....	44
Metadon	44
Heroin.....	44
Akutte tilstande og førstehjælp.....	46
Cases fra klinikken til brug for træning	47

FORORD

Heroinbehandling i Danmark startede i 2010. Det var en helt ny behandlingsform i Danmark, og selv om vi var mange med erfaring i substitutionsbehandling af opioidafhængige patienter, var vi helt uerfarne udi behandling med medicinsk heroin. Vi måtte derfor lære fra bunden af. Det gjorde vi ved at samle kyndige folk fra andre lande og lade dem undervise og inspirere os, at læse på den foreliggende litteratur, at nærstudere og diskutere Sundhedsstyrelsens vejledning, at holde møder og kurser på tværs af de 5 heroinklinikker og ikke mindst – at kaste os ud i det.

Blandt andet på baggrund af erfaringsudveksling og samarbejde med hinanden og heroinbrugerne har vi i løbet af de 8 år der er gået, udviklet behandlingen. Vi har alle haft gavn af Sundhedsstyrelsens vejledning, men der viste sig også at være behov for en mere praksisnær vejledning på området.

Derfor skrev vi kompendium i heroinbehandling i 2014. Ud fra den feedback, vi har modtaget og de erfaringer og den viden, vi har opnået siden 1. udgave, har vi fundet anledning til at revidere kompendiet og denne 2. udgave er resultatet.

Formålet med kompendiet er fortsat at give en grundlæggende introduktion til den medicinske del af heroinbehandling og at redegøre for behandlingsprincipperne. Lovgivningen og rammerne for behandlingen er beskrevet i Sundhedsstyrelsens vejledning og er ikke emne for kompendiet.

De 5 heroinklinikker har deres egne, lokale instrukser, som relaterer sig til lokale forhold. De lokale instrukser og praksisser kan variere på områder, hvor Sundhedsstyrelsens vejledning ikke har givet præcise anvisninger, men hvor der så at sige er åbent for lokal fortolkning.

Kompendiet lægger sig således på niveauet mellem Sundhedsstyrelsens vejledning og de lokale instrukser.

Lene Caspersen

København

Oktober 2017

REFERENCER

- Sundhedsstyrelsens Vejledning nr. 9507 af 17/09/2013 om ordination af diacetylmorfin (heroin) ved opioidafhængighed.

Foreligger kun online:

<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=158340>

I kompendiet omtales vejledningen blot som Sundhedsstyrelsens vejledning.

Vejledningen i heroinbehandling supplerer:

- Sundhedsstyrelsens Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin, lovkrav og anbefalinger, 2017

Foreligger kun online, men kan printes i en læsevenlig layoutet version:

<https://www.sst.dk/da/sundhed-og-livsstil/narkotika/~media/796D337DC66D4F72A8991141B88BD699.ashx>

BAGGRUND FOR ANVENDELSE AF METADON I HEROINBEHANDLINGEN

Med henblik på at have et grundlag for at forstå og kunne håndtere heroinbehandling af opioidafhængige patienter, er det vigtigt at kende til konventionel substitutionsbehandling med metadon, herunder at have kendskab til Sundhedsstyrelsens vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin.

At metadon anvendes i heroinbehandlingen har tre indbyrdes afhængige årsager: heroins virkningsvarighed, heroinklinikkernes åbningstid (fra morgen til sen eftermiddag/tidlig aften) og det forhold, at heroin kun må indtages på heroinklinikkerne. Det betyder, at det ikke er muligt at opnå døgndækning på heroin alene og der suppleres derfor med metadon, for at der ikke skal opstå abstinenssymptomer om natten (praksis viser dog, at det hos nogle patienter efter længere tids behandling, er muligt at opnå døgndækning på heroin alene).

Selv om metadon indgår i heroinbehandlingen, er det væsentligt at betragte behandlingen som en heroinbehandling med supplerende metadon og ikke omvendt. Dette har bl.a. betydning for dosis og effekt af heroin.

DEFINITIONER

DAM = diacetylmorfin (= heroin)

IR-DAM = Immediate Release Diacetylmorfin.

SR-DAM = Sustained Release Diacetylmorfin (finder ikke anvendelse aktuelt)

A-regime = indtagelse af DAM to gange daglig: DAM + DAM +/- metadon*

B-regime = indtagelse af DAM én gang daglig: DAM + metadon

D-regime = ingen indtagelse af DAM, men kun metadon.

*) I Sundhedsstyrelsens vejledning nævnes metadon og depotmorfin samtidig. Eftersom depotmorfin kun anvendes i særlige tilfælde har vi valgt kun at nævne metadon i teksten i dette kompendium. I de tilfælde, hvor der er behov for depotmorfin som alternativ til metadon skal "metadon" i teksten, for forståelsens skyld, erstattes med "depotmorfin".

Hvad metadon angår, er der, med mindre andet er angivet, tale om peroral metadon. Sundhedsstyrelsens vejledning anviser mulighed for, i særlige tilfælde, at anvende injicerbar, i stedet for peroral, metadon. I disse tilfælde omregnes peroral metadondosis til IV metadondosis som beskrevet senere i kompendiet.

SUBSTITUTIONSPRÆPARATER I HEROINBEHANDLINGEN

- DAM injektionsvæske (pulver som skal opløses)
- DAM tabletter
- Metadon
- (depotmorfin)
- (buprenorfin)

FARMAKOLOGI

De substitutionspræparater, der anvendes i heroinbehandlingen er alle opioider og bortset fra buprenorfin er de alle rene agonister, dvs. de binder sig til og aktiverer opioidreceptorerne.

Der findes opioidreceptorer i de dybe hjernecentre, i hjernestammen inkl. i respirationscenteret, i rygmarven, men også udenfor nervesystemet, f.eks. i den glatte muskulatur i tarmvæggen.

Alle opioider virker på μ -receptorerne og har nogenlunde samme virkning. Derfor kan man substituere dem med hinanden. Der er dog forskelle, som er vigtige at kende, når man håndterer opioider. Disse forskelle handler især om, hvor hurtigt virkningen indtræder og hvor længe den varer.

Eksempler på rene opioidagonister:

Metadon. Morfin/depotmorfin (Contalgin, Malfin). Diacetylmorfin (DAM, heroin). Kodein. Ketogan. Oxycontin. Oxynorm. Tramadol. Fentanyl. Og flere andre.

Buprenorfin er en partiel opioidagonist og omtales særskilt senere i kompendiet.

Metadon

Metadon findes som tabletter i styrkerne 5 mg og 20 mg. Findes derudover som mikstur 1 mg/ml og injektionsvæske 10 mg/ml (magistrelt fremstillet præparat) til intravenøs (ikke intramuskulær) injektion.

Biotilgængeligheden varierer fra 40 til næsten 100 %.

Halveringstiden varierer fra ca. 2 til 3 døgn. Det betyder at der med daglig dosering er risiko for akkumulering.

Den maksimale koncentration i plasma nås 2-4 timer efter indtagelse og virkningen varer ca. 24 timer.

Den maksimale koncentration i cerebrospinalvæsken nås efter 3-8 timer.

Hvis man ønsker at teste toleransen for metadon og sikre sig mod overdosering som følge af en metadonindtagelse, så er en observationstid på 60 minutter efter indtagelse i praksis tilstrækkelig, også selv om den maksimale metadonkoncentration først nås senere. Eller sagt på en anden måde, så vil patienten på samme metadonindtagelse ikke være klinisk upåvirket efter 1 time og forgiftet efter 3 timer. Dette er under forudsætning af, at der er indtrådt steady state.

Morfin/Depotmorfin (Contalgin®, Malfin®, m.fl.)

Depotmorfin er langtidsvirkende morfin og er ikke registreret til substitutionsbehandling. Det kan kun bruges i substitutionsbehandling i stedet for metadon, hvis der er hjerterelaterede bivirkninger til metadon, langt QT-syndrom/-interval, og det ikke er muligt at anvende buprenorfin (hvad det ikke er i heroinbehandlingen). Almindelig hurtigvirkende morfin finder ikke anvendelse i rusmiddelbehandlingen.

Uanset virkningsvarighed er morfins biotilgængelighed, ved peroral indtagelse, 20-60 %.

Depotmorfin (Contalgin® eller Malfin®, som er billigere) findes i to tabletformer:

Depottablet Contalgin® eller Malfin®, virkningsvarighed ca. 12 timer, skal derfor doseres x 2 daglig. Maks. Plasmakoncentration indtræder efter ca. 4 timer. Findes i 5-10-30-60-100-200 mg. Synkes hele, må ikke tygges eller knuses.

Contalgin Uno® er depotkapsler har en virkningstid på ca. 24 timer, og kan derfor doseres x 1 daglig, men er dyrere end depottabletter.

Heroin/Diacetylmorfin/DAM

Findes i følgende former:

- Pulver, som opløses til injektionsvæske med styrken 100 mg/ml.

Det mindste dosisinterval for DAM som injektion er 10 mg = 0,1 ml.

- Tabletter (Diaphin), hvoraf der findes to typer:

- Diaphin IR (Immediate Release). Styrke 200 mg. Har delekærv og mindste dosisinterval er derfor 100 mg i den perorale heroinbehandling. Kan knuses og tygges og går hurtigt i opløsning ved kontakt med hud/slimhinder.
Der opleves et mindre sus på Diaphin IR ca. 20 minutter efter indtagelse og den maksimale plasmakoncentration nås ca. 2½ time efter indtagelse.
- Diaphin SR (Sustained Release). Styrke 200 mg. Ingen kærv og kan derfor ikke deles. Må ikke knuses eller tygges, men skal sluges hele. Anvendes kun sjældent.
Der opnås ikke egentlig rusvirkning efter Diaphin SR og den maksimale plasmakoncentration nås først efter ca. 4½ time.
Diaphin SR anvendes ikke i heroinklinikkerne på nuværende tidspunkt.

Biotilgængeligheden ved intravenøs injektion er 100 %, ved intramuskulær injektion ca. 80 % og ved peroral indtagelse ca. 50 %. Derfor skal tabletdosis være ca. dobbelt så høj som injektionsdosis (i praksis lidt højere). Se senere i kompendiet.

DAM (di-acetyl-morfin) er et prodrug, hvilket vil sige, at det ingen virkning har i sig selv, men den kemiske struktur med to acetylgrupper gør, at DAM meget hurtigt bevæger sig over blod-hjernebarrieren. Halveringstiden for DAM er ca. 3 minutter. Det omdannes meget hurtigt til 6-monoacetylmorfin = 6-MAM.

6-MAM er 3-10 gange stærkere end morfin, og er ansvarlig for rusvirkningen, "suset". Halveringstiden for 6-MAM er ca. 30 minutter.

6-MAM omdannes videre til morfin-3-β-glucoronid og morfin-6-β-glucoronid, som menes at være ansvarlige for den fortsatte eufori og sedation.

Både 6-MAM og morfin-3-β-glucoronid og morfin-6-β-glucoronid er rene opioid-agonister, som binder sig til og aktiverer μ-receptorerne.

Samlet set kan man sige, at virkningen af DAM (med nedbrydningsprodukter) indtræder næsten momentant efter injektion og ophører efter minimum 4-6 timer.

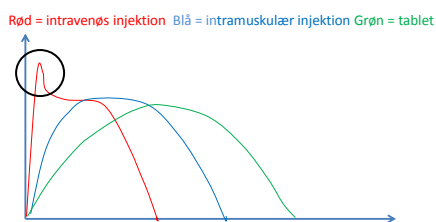
Diacetylmorfin i tabletform træder kun i beskedent omfang over blod-hjerne barrieren, og omsættes også til morfin.

Administrationsmåden af DAM har betydning for, hvor hurtigt virkningen indtræder: virkningen efter intravenøs injektion indtræder hurtigere end efter intramuskulær injektion, som igen indtræder hurtigere end efter peroral indtagelse, selv ved ækvipotente doser.

Ved et interval på 30 minutter mellem to intravenøse injektioner er der ikke fare for akkumulering af 6-MAM.

Ved intravenøs injektion af DAM, og i mindre grad ved intramuskulær injektion, forekommer der et peak i opioidkoncentrationen i hjernen (illustreret ved cirklen på nedenstående figur). Det er især dette peak, der stiller krav til den tætte observation i tiden lige efter injektion, idet det er under peaket at DAM især medfører respirationshæmning.

Illustration af forløb (tiden på X-aksen) af virkning (effekten på Y-aksen) i relation til indtagelsesmåden



Buprenorfin +/- naloxon

Buprenorfin er en partiel agonist, dvs. at virkningen er antagonistisk, hvis præparatet indtages sammen med en ren agonist. Derfor kan buprenorfin ikke anvendes i heroinbehandlingen. Af og til ønsker en patient dog at afslutte behandlingen med heroin og overgå til buprenorfin. Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning bør omstillingen fra heroinbehandling til konventionel substitutionsbehandling foregå på heroinklinikken. Derfor er det væsentligt, at læger og sygeplejersker på heroinklinikken også har kendskab til buprenorfin og til opmærksomhedspunkter ved skift fra behandling med rene agonister til behandling med partielle agonister. Det vil føre for vidt at redegøre for dette her, og der henvises i stedet til

Sundhedsstyrelsens vejledning til læger der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin.

ADMINISTRATIONSVEJE

Injicerbar DAM er registreret til indtagelse ved intravenøs injektion (iv). Som udgangspunkt skal perifere vener anvendes. "Injektion i lyskere region og armhule skal som hovedregel undgås og må som udgangspunkt kun foregå efter konkret lægelig vurdering. Injektion i halsvener må ikke finde sted" (Sundhedsstyrelsens vejledning).

Vejledningen skriver om intramuskulær injektion (im): "ved fravær af egnede vener og ved fortsat indikation for injicerbar DAM kan man efter konkret lægelig vurdering undtagelsesvis anvende intramuskulær injektion". Inden tabletbehandlingen blev introduceret i 2013 har en del patienter i heroinbehandling, pga. fravær af egnede vener, været nødt til at injicere DAM intramuskulært. Der er derfor i heroinklinikkerne oparbejdet en stor erfaring med denne administrationsvej, som har vist sig at være et brugbart alternativ til intravenøs og peroral indtagelse hos de patienter, der fortsat ønsker at indtage DAM ved injektion, men som ikke har veneadgang. Senere i kompendiet redegøres for forskelle i ækvivalente doser og observationstid mellem intravenøs og intramuskulær injektion.

OBSERVATIONSTID

Observationstiden efter intravenøs injektion af DAM er indtil opioid-score er 2, dog minimum 20 minutter.

Observationstiden efter intramuskulær injektion af DAM er indtil opioid-score er 2, dog minimum 30 minutter ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning. I praksis anvendes i flere klinikker en observationstid på 20 minutter som efter intravenøs injektion, hvilket har vist sig at være tilstrækkeligt sikkert, forudsat at opioid-score ikke overstiger 2.

Observationstiden efter peroral indtagelse af tablet Diaphin er indtil opioid-score er 2 (opioidscore bør aldrig overstige 2 ved peroral behandling), dog minimum 60 minutter (ved iværksættelse og efter dosisøgninger). Ved stabil behandling er der ikke krav om observation, ud over at overvåge indtagelse af tabletterne.

TOLERANS OG KRYDSTOLERANS

Tolerans er sammen med abstinenssymptomer et udtryk for afhængighed og er afgørende for, hvor meget stof (f.eks. opioid), en person kan tåle uden at blive forgiftet. Alle opioider giver toleransudvikling.

Toleransen tabes hurtigt, når indtagelse ophører. Det går hurtigst for de hurtigvirkende opioider, så som DAM, og lidt langsommere for de længerevirkende som f.eks. metadon.

Ud fra hvad vi har lært om toleransudvikling, skulle man tro, at toleransen bliver ved med at stige og at dosis derfor skal øges gradvist og vedvarende med tiden. Det viser sig dog, både i den konventionelle substitutionsbehandling og i heroinbehandlingen, at dette ikke er tilfældet. Når dosis er indstillet, vil der typisk ikke være behov for at foretage særlige dosisøgninger.

Der er krydstolerans mellem opioider. Det betyder, at hvis man har udviklet tolerans for et opioid, så vil man også have en vis tolerans overfor andre opioider. Det er ikke muligt at forudsige, i hvor høj grad, der er krydstolerans mellem opioider hos den enkelte opioidafhængige person. Som udgangspunkt kan man regne med 50 % krydstolerans mellem de forskellige opioider.

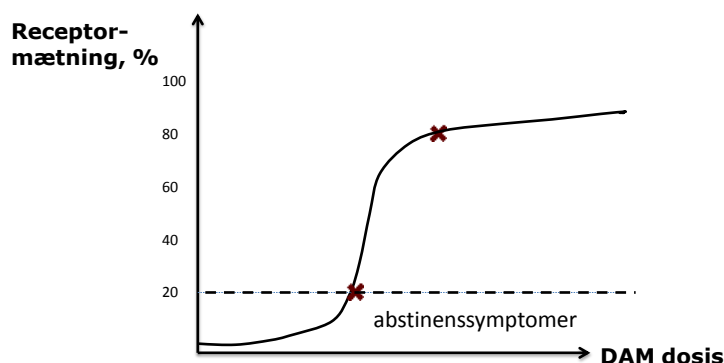
Toleransen går bl.a. på, hvor høj dosis, respirationscenteret kan tåle, før end der indtræder respirationssvigt. Alle opioider er respirationsdeprimerende og medfører derfor hypoxi og ultimativt respirationsstop ved overdosis.

RECEPTORMÆTNING OG DOSIS-VIRKNINGS-RELATION

I tilstrækkelig høj dosis vil både metadon, DAM og andre opioider medføre en mætning af receptorerne. Da opioiderne binder sig til de samme μ -receptorer, vil der blive konkurrence om receptorerne, når to eller flere opioider indtages sammen. Det hænger dog sammen med dosis. I relativt små doser vil opioiderne potentielt hinanden, både med hensyn til sedation og respirationsdepression. Men hvis ca. 80 % eller flere af opioidreceptorerne er mættede, så vil opioiderne så at sige blokere for sig selv og hinanden og der vil ikke indtræde yderligere rusvirkning. For metadon kan man nogenlunde regne med, at receptormætning indtræder ved døgn dosis på > 80 mg. Det betyder, at der skal relativt høje doser DAM til at give en rusvirkning,

hvis metadondosis er højere end dette niveau. Dette forhold udnyttes i den konventionelle substitutionsbehandling med metadon, hvor der netop stiles efter en dosis metadon, der både holder patienten fri for abstinenssymptomer og blokerer for effekten af andre opioider. I heroinbehandlingen, hvor rusvirkningen ofte indgår som en del af behandlingsmålet, er det derimod u hensigtsmæssigt at behandle med så høje doser metadon, at receptormætning indtræder. Tilsvarende bør DAM-dosis også holdes på et niveau, der ikke blokerer unødigt for rusvirkning.

I heroinbehandlingen bør dosis af både metadon og DAM bør indstilles således, at patienten holdes fri for abstinenssymptomer samtidig med at der ikke indtræder receptormætning. Dette kan illustreres ved figuren nedenfor. Med reference til figuren kan man sige, at man skal undgå at dosere helt op på "det flade stykke" på kurven. Hvis dette sker, vil patienten typisk opleve det som om, at dosis er for lav og den naturlige reaktion vil være et ønske om at få øget dosis. Hvis man øger dosis, vil man blot bevæge sig endnu længere ud til højre på kurven og patienten vil alligevel ikke opleve at få den ønskede rusvirkning, men derimod flere bivirkninger. Hvis ønsket i disse situationer er en rusvirkning, skal DAM-dosis reduceres, hvilket forståeligt nok kan forekomme ulogisk. Der bør stiles efter den dosis, der for den enkelte patient ligger mellem krydserne på kurven.



REGIMER

”Substitutionsbehandling med DAM og metadon skal tilrettelægges så fleksibelt, at patienterne fra dag til dag kan vælge om de ønsker en, to eller slet ingen doser DAM. De fravalgte doser DAM konverteres i sådanne tilfælde til metadon” (Sundhedsstyrelsens vejledning).

For alle patienter kan beregnes et A-, B- og D-regime, som ækvivalerer i dosis, således at opioid-døgndosis holdes konstant.

Det kan lette forståelsen at tage udgangspunkt i metadon og regne ud fra ”metadon-ækvivalenter”.

Et regime skal forstås som behandlingen i ét behandlingsdøgn, regnet fra morgen til morgen.

Der findes følgende typer af regimer i heroinbehandling:

- A-regime = DAM to gange om dagen + supplerende metadon.
- B-regime = DAM en gang om dagen + supplerende metadon.
- D-regime = Udelukkende metadon.

Med de tilgængelige præparater og administrationsveje er det muligt at individualisere regimerne yderligere, f.eks. DAM til injektion om formiddagen og DAM tablet om eftermiddagen eller Regime A uden supplerende metadon. Det er i særlige situationer desuden muligt at ordinere en opdeling af for- og/eller eftermiddagens DAM dosis i f.eks. 2 refrakte intravenøse doser, eller som en kombination af intravenøs og intramuskulæt injektion. Der er også mulighed for at anvende en kombination af DAM IR formiddag og DAM SR eftermiddag, men generelt er der kun sparsom erfaring med DAM SR i de danske heroinklinikker.

ANVENDELSE AF DOSISTABELLER

For at kunne fastlægge og udregne regimerne skal man bruge de to dosis-tabeller:

Omstillings-tabellen og omregnings-tabellen.

Omstillingstabellen

I praksis bruges omstillingstabellen kun til at omstille et D-regime til et A-regime. Omstillingstabellen tager hensyn til, at ca. 30 % af metadondosis fra D-regime bibeholdes som metadon, således at kun de resterende ca. 70 % omregnes til DAM. Omregningen af de 70 % metadon foregår i princippet ud fra omregningstabellen.

DAM til injektion kan administreres i intervaller på 10 mg, mens DAM tabletter kan administreres i intervaller på 100 mg.

På de næste sider ses omstillingstabel for "omstilling fra metadon til kombination af injicerbar DAM iv og metadon" og "omstillingstabel for omstilling fra metadon til kombination af tablet DAM (Diaphin) og metadon".

Derudover findes der:

Omregningstabellen

Omregningstabellen bruges til at finde ækvivalente doser i konverteringen metadon-DAM eller DAM-metadon og er essentiel i håndteringen af heroinbehandlingen.

Omregningstabellen er suppleret med kolonner for tablet Diaphin og for depotmorfin. Vær opmærksom på, at det er kompliceret at omregne mellem metadon og depotmorfin, da dosisrelationen ikke er lineær. Omregning mellem depotmorfin og DAM er mere simpel, da man kan regne med en vis lineær relation. Der henvises til afsnittet om omregningsfaktorer til brug for opioidrotation.

Omstillingstabel fra metadon til DAM injektion iv

Anvendes i starten af behandlingsforløbet, når der omstilles fra udelukkende metadon til kombination af DAM og metadon

D-regime	A-regime		
Metadon døgndosis (mg)	Inj. DAM iv (mg)		Tbl. Metadon supplerende til DAM (mg) (sv.t. 30 % bevaret)
	Formiddag	Eftermiddag	
50	50	60	15
60	60	60	20
70	70	70	20
80	80	80	25
90	80	90	30
100	90	90	35
110	100	100	40
120	120	120	40
130	140	140	45
140	160	160	45
150	170	170	50
160	200	200	50
170	230	230	55
180	250	250	60
190	270	270	65
200	300	300	70

Omstillingstabel fra metadon til Tablet Diaphin (peroral DAM)

Anvendes i starten af behandlingsforløbet, når der omstilles fra udelukkende metadon til kombination af DAM og metadon

D-regime	A-regime		
Metadon døgndosis (mg)	Tablet Diaphin (mg)		Tbl. Metadon supplerende til DAM (mg)
	Tabellen tager højde for at mindste doserbare dosisinterval for tabletter er 100 mg		(sv.t. 30 % bevaret)
	Formiddag	Eftermiddag	
50	100	100	15
60	100	100	20
70	100	200	20
80	100	200	25
90	200	200	30
100	200	200	35
110	200	200	40
120	200	300	40
130	300	300	45
140	300	400	45
150	300	400	50
160	400	400	50
170	400	500	55
180	500	500	60
190	500	600	65
200	600	600	70

Omregningstabel			
Tbl. Metadon	Inj. DAM iv	Tbl. Diaphin "doserbare doser"	Tbl. Depotmorfin (OBS – se tekst for opmærksomhedspunkter)
mg	mg	mg	mg
20	20-60	100	100
25	61-80	100	125
30	81-100	200	150
35	101-120	200	175
40	121-140	300	200
50	141-160	300	250
60	161-180	400	300
65	181-200	400	325
70	201-220	500	350
75	221-240	500	375
80	241-280	600	400
85	281-300	600	425
90	301-320	700	450
95	321-340	700	485
100	341-360	800	500
105	361-400	800	525
110	401-460	900	550
115	461-500	1000	575
120	501-550	1100	600
125	551-600	1200	625
130	601-650	1300	650
135	651-700	1400	675
140	701-750	1500	700
145	751-800	1600	725
150-170	801-900	1800	750-850

UDREGNING AF REGIMER

Der er 3 trin i indstilling af regimer:

1. fastsættelse af D-regime
2. fastsættelse af A-regime
3. fastsættelse af B-regime

D-regime = intet fremmøde: Metadon

Udgangspunktet for fastsættelse af alle regimerne er den dosis metadon, som patienten har indtaget overvåget i stabiliseringsfasen ved indskrivning eller efter pauser i heroinbehandlingen. Denne metadondosis er patientens D-regime. D-regimet kan siden justeres ved behov.

Efter stabiliseringsfasen, når heroinbehandlingen er iværksat, vil D-regimet være det regime, som benyttes, når patienten ikke kan møde i heroin klinikken. Det betyder at metadon i D-regime overvejende vil skulle udleveres til selvadministration.

A-regime = fremmøde 2 gange om dagen

DAM + DAM + metadon (metadon gives som supplement for at sikre døgndækning).

På baggrund af D-regime fastsættes A-regime. Til dette brug anvendes **Omstillingstabellen** (må ikke forveksles med **Omregningstabellen**).

I tabellen findes den dosis metadon, som patienten dagligt har indtaget overvåget i stabiliseringsfasen. Ud fra denne metadondosis aflæses den tilhørende DAM-dosis. Tabellen tager højde for, at ca. 1/3 af metadondosis beholdes som supplerende metadon, og at kun ca. 2/3 konverteres til DAM (det er dette forhold, der adskiller omstillingstabellen fra omregningstabellen).

Nogle patienter kan med tiden aflægge den supplerende metadon, men under fastsættelse af regimer, skal Omstillingstabellen anvendes, og der skal fastsættes en supplerende metadondosis.

Ofte vil for- og eftermiddagsdosis af DAM være lige store, men dette er ikke altid tilfældet.

Ved iværksættelse af heroinbehandling, dvs. første dag for heroinbehandling, må første DAM-injektionsdosis ikke overstige 200 mg, og den aflæste formiddagsdosis- hhv. eftermiddagsdosis af DAM bør ikke indtages som én samlet dosis, men bør deles i 50 % + 50 % og indtages med 30 minutters interval. Dette skyldes sikkerhedsmæssige hensyn, idet man ikke kan være sikker på total krydstolerans mellem metadon og DAM.

Når A-regimet er fastsat skal Omstillingstabellen ikke anvendes yderligere. Herefter anvendes kun Omregningstabellen.

Det vil ofte være nødvendigt at optitrere DAM-dosis før end passende virkning opnås. Det anbefales, at patienten møder to gange om dagen i starten af behandlingsforløbet, indtil DAM-doserne er indstillet og at der ventes med at etablere et B-regime til dette er sket.

B-regime = fremmøde 1 gang om dagen

Metadon gives som erstatning for den dosis DAM, der "mangler" i forhold til A-regimet og den supplerende metadon fra A-regimet beholdes.

Fremmødet kan være formiddag eller eftermiddag:

B-fremmøde formiddag: DAM + metadon + metadon (metadon vil her typisk adderes til én samlet dosis)

B-fremmøde eftermiddag: metadon + DAM + metadon

B-regimet udregnes på baggrund af A-regimet. Princippet i udregningen af B-regimet er, at den ene DAM-dosis i A-regimet beholdes (formiddagsdosis ved B-formiddag hhv. eftermiddagsdosis ved B-eftermiddag), og den anden DAM-dosis omregnes til metadon.

OBS - selv om det kun er den ene dosis DAM, der skal omregnes, er det meget vigtigt, at det er den samlede *døgndosis* DAM, der anvendes i omregningerne.

Som nævnt kan B-regime bestå af enten DAM formiddag eller eftermiddag og afhængig af, hvornår på dagen DAM indtages, skal der i ordinationen tages stilling til, om den supplerende

metadondosis skal opdeles i det pågældende behandlingsdøgn. Ved DAM eftermiddag kan en del af metadondosis indtages om formiddagen, hvor pt. ikke møder til DAM behandling, eller tillægges det forudgående døgn's aftendosis. Ved fast B regime kan metadon samles til en dosis.

Metode til udregning af B-regime

Når erstatningsdosis metadon skal udregnes, anvendes Omregningstabellen (ikke Omstillingstabellen), hvor *døgn*dosis DAM aflæses. Ud fra denne aflæses den ækvivalerende dosis metadon. Den andel DAM (ud af døgn*dosis* DAM), som skal omregnes til metadon, beregnes, og den fremkomne brøk (vil ofte være $\frac{1}{2}$) ganges med den aflæste metadondosis. Resultatet vil være den metadondosis, som erstatter den dosis DAM, som patienten må undvære ved kun at møde én gang om dagen. Derfor kaldes den ofte "erstatningsdosis".

Den supplerende metadondosis fra A-regimet indgår ikke i udregningen af "erstatningsdosis", men beholdes uændret. Derved kommer døgn-metadon-dosis i B-regimet til at bestå af den supplerende dosis metadon (fra A-regimet) og "erstatningsdosis".

Særligt omkring D-regime

Det vil ofte være nødvendigt at øge doserne af DAM under behandlingsforløbet. Ved tilbagekonvertering til metadon i D-regime (ud fra Omregningstabellen) vil man i disse situationer få en metadondosis, der overstiger patientens oprindelige metadondosis. Da der ikke kan forventes fuld krydstolerance mellem DAM og metadon, og da metadon har en betydelig længere halveringstid end DAM, skal der udvises forsigtighed ved tilbagekonvertering fra DAM til metadon, dvs. fra A- eller B-regime til D-regime.

Ved ændringer i A- eller B-regime skal hhv. B- og A-regime tilpasses, så der vedvarende er balance; ligeledes skal der ved ændringer i graden af overvåget metadonindtagelse i ét regime, tages stilling til om dette også skal gælde det andet regime. D-regimet skal som udgangspunkt ikke ændres, med mindre der er tale om dosisreduktion (jvf. de nævnte forsigtighedsbetragtninger).

OVERVÅGET INDTAGELSE HHV. SELVADMINISTRATION AF METADON OG DEPOTMORFIN

Hvorvidt metadon indtages overvåget eller ved selvadministration beror på en konkret vurdering, og afhænger i høj grad af patientens compliance. Bl.a. pga. den hyppige opioidrotation, som finder sted i heroinbehandlingen, er det væsentligt, at lægen vedvarende har et kendskab til den enkelte patients opioidtolerance. Som udgangspunkt indtages metadon overvåget i heroinklinikken, med undtagelse af metadon i D-regime, som oftest vil være til selvadministration. Der vil hos nogle patienter være behov for at en del af metadondosis, især i B-regime, såfremt patienten sædvanligvis får A-regime, medgives til selvadministration. Hos patienter, der anvender B-regime fast, vil det oftest være tilstrækkeligt at indtage metadondosis som en samlet døgndosis i tilslutning til DAM-indtagelse.

Det er indeholdt i den lægelige ordination at tage stilling til om metadondosis skal indtages overvåget eller ved selvadministration.

Depotmorfin har en virkningsvarighed på ca. 12 timer og indtages derfor 2 gange i døgnet. Depotmorfindosis vil derfor altid være delt og derfor kan kun den ene dosis indtages overvåget. I øvrigt gør de samme forhold, som nævnt for overvåget metadonindtagelse, sig gældende for depotmorfin.

REGNEEKSEMPEL - A-regime skal omregnes til B-regime:

A-regime: 300 mg DAM IV + 350 mg DAM IV + 40 mg metadon

B-regime med fri morgen udregnes til: 60 mg metadon + 350 mg DAM IV + 40 mg metadon

Metadondosis er fundet således:

Døgndosis DAM = 650 mg DAM IV sv.t. 130 mg metadon (fundet via omregningstabellen)

300 mg DAM IV ønskes omregnet til metadon:

$300/650 \times 130 \text{ mg metadon} = 60 \text{ mg metadon}$ ("erstatningsmetadondosis")

B-regime med fri eftermiddag udregnes til: 300 mg DAM IV + 70 mg metadon + 40 mg metadon =
300 mg DAM IV + 110 mg metadon

Metadondosis er fundet således:

Døgndosis DAM = 650 mg DAM IV sv.t. 130 mg metadon (fundet via omregningstabellen)

350 mg DAM IV ønskes omregnet til metadon:

$350/650 \times 130 \text{ mg metadon} = 70 \text{ mg metadon}$ ("erstatningsmetadondosis")

Udregning af erstatningsmetadondosis er uafhængig af D-regime, som i dette tilfælde vil beregnes til 170 mg metadon (og som bør reduceres med 25 %, som beskrevet under omregningsfaktorer ved opioidrotation).

Metoden til udregning af erstatningsmetadondosis kan også anvendes i andre situationer, hvor der er behov for at erstatte (noget af) DAM-dosis med metadon.

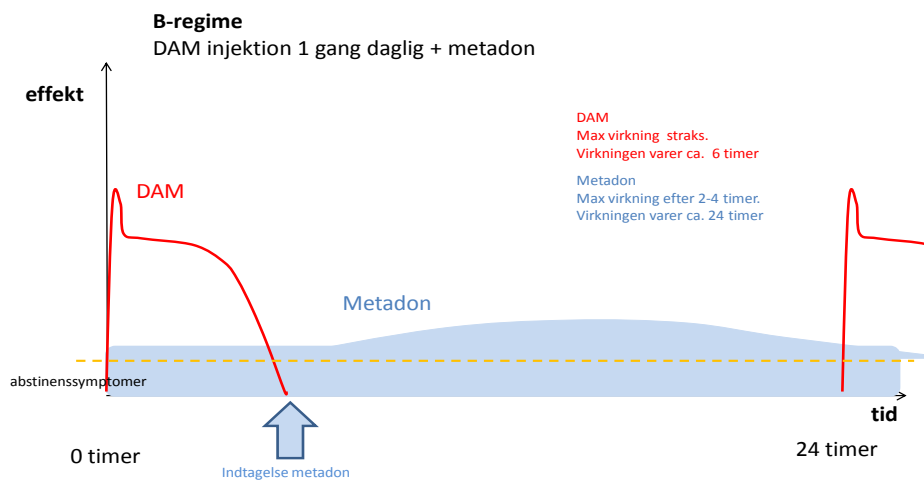
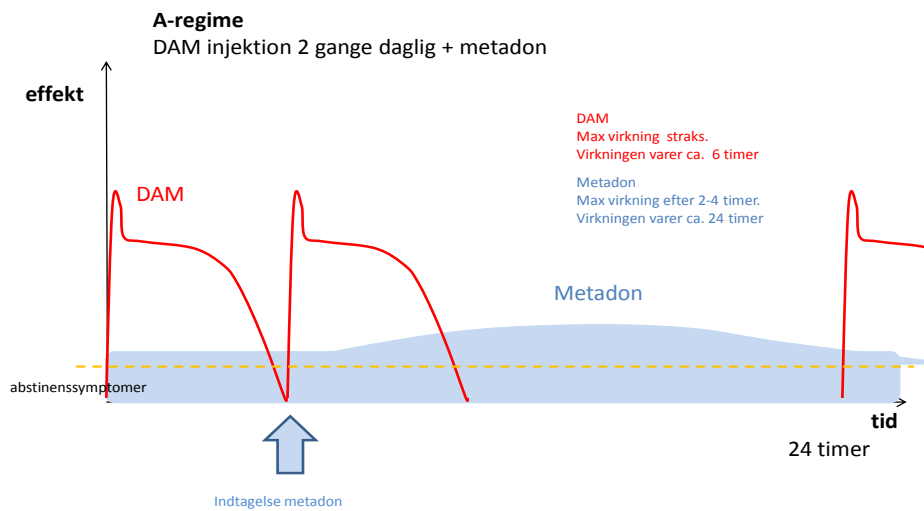
Som beskrevet er det, pga. den ikke-lineære dosisrelation mellem DAM og metadon, vigtigt at tage udgangspunkt i *døgndosis* DAM, når metadondosis skal udregnes.

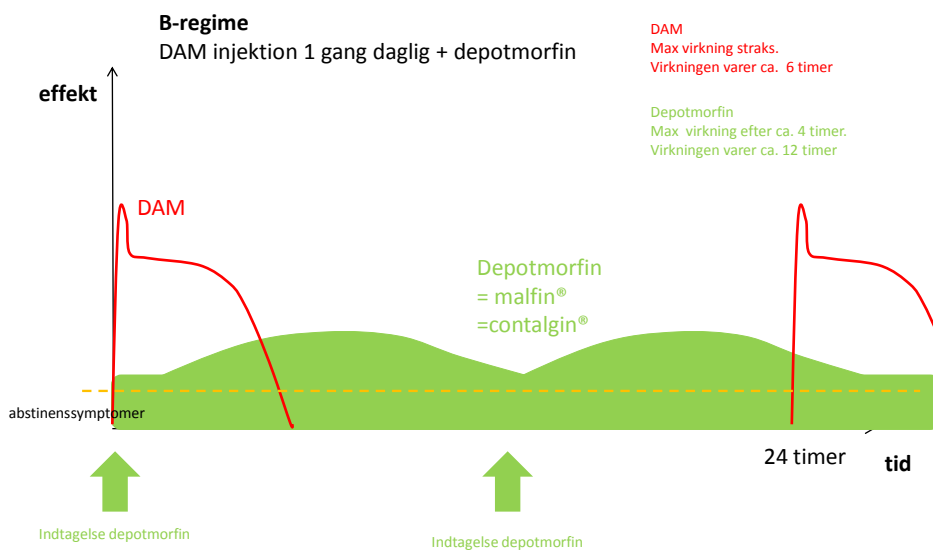
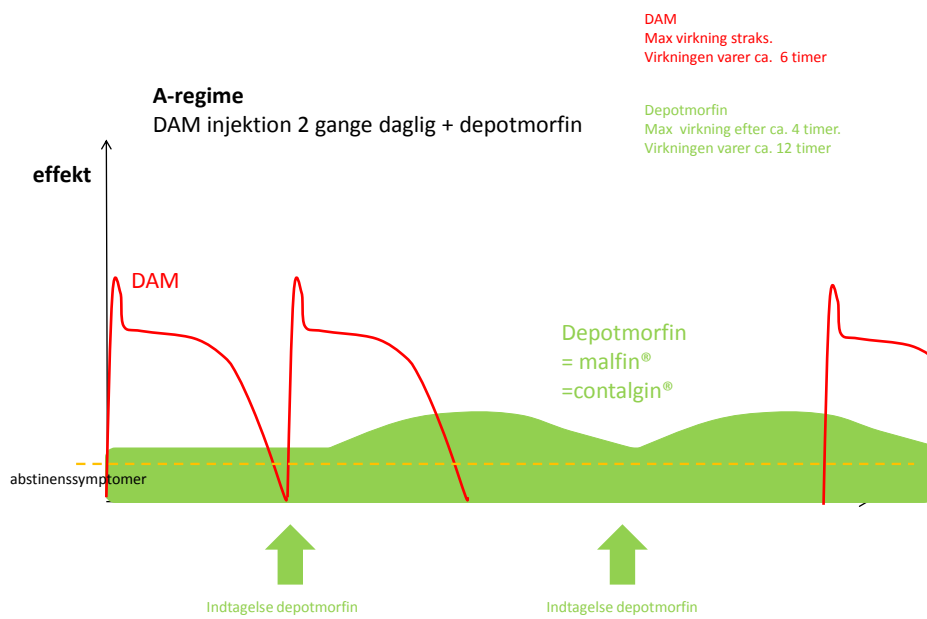
Dette kan illustreres ved følgende eksempel, hvor A-regime er: 400 mg DAM IV + 400 mg DAM IV + 60 mg metadon.

Døgndosis DAM IV = 800 mg sv.t. 150 mg metadon. D-regime vil i dette, korrekte, tilfælde blive $150 + 60 = 210 \text{ mg metadon}$ (minus 20 - 25 %).

Hvis hver DAM dosis derimod omregnes separat til metadon, fås: 400 mg DAM IV sv.t. 105 mg metadon. D-regime vil i dette tilfælde, blive $105 + 105 + 60 = 270$ mg metadon (minus 20 - 25 %)

ILLUSTRATION AF A- OG B-REGIMER I RELATION TIL INDTAGELSESTIDSPUNKTER, INTERVALLER MELLEM INDTAGELSER OG VIRKNING





VURDERING AF KLINISK VIRKNING AF OPIOIDER

Opioidscore

I etableringen af heroinbehandling har vi udviklet begrebet opioidscore, som har vist sig at være nyttig til flere formål. Opioidscore er et udtryk for graden af bevidsthedspåvirkning, typisk forårsaget af opioider, enten alene eller i kombination med andre bevidsthedspåvirkende stoffer.

Opioidscoren kan bruges:

1. til at vurdere effekten af opioid-indtagelse – DAM, metadon, depotmorfin, ”gadeheroin”
2. til at vurdere effekten af interaktion med medicin, fx benzodiazepiner, eller rusmidler
3. som grundlag for korrekt dosering
4. som markør for patientsikkerhed
5. til at forventningsafstemme med patienten om graden af acceptabel rusvirkning
6. som kommunikationsværktøj
7. pædagogisk overfor patienterne
8. som monitorering af behandlingen

I heroinbehandling er det muligt at indstille dosis af DAM ret præcist ud fra patientens ønske om graden af bevidsthedspåvirkning. Patientens ønsker til virkning af heroinen bør indgå i den lægelige behandlingsplan, som igen bør være afstemt med patientens overordnede mål med behandlingen. I grove træk kan man sige, at patienten kan vælge mellem at få en rusvirkning eller blot blive abstinensfri – mellem ”rask” eller ”rus”. Omskrevet til opioidscore svarer dette til score 2 (rask) henholdsvis score 3 (rus). Alt over score 3 er ikke at betragte som behandling, men som overdosering, der skal håndteres.

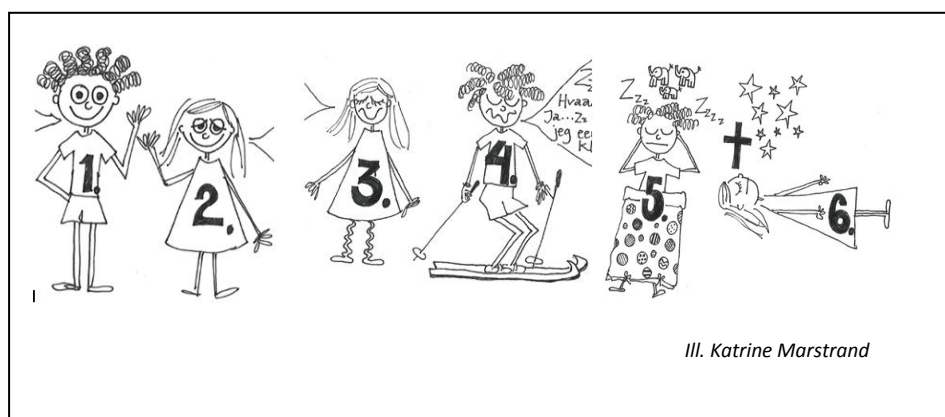
For patienter, hvis mål med heroinbehandling er at blive abstinensfri/rask, bør dosis justeres hvis opioidscore kommer over 2.

Opioid-score-skema

Opioidscoren tager udgangspunkt i vurdering af personens *øjne, motorik og bevidsthedsniveau*.

Der er tale om et kontinuum fra 1, som er upåvirket, til 6, som er komatøs. Scores der forskelligt på øjne, motorik eller bevidsthedsniveau, gælder højeste score som opioidscore. Skemaet anvendes også i den konventionelle substitutionsbehandling.

Øjne	Bevægelse Vejrtrækning	Bevidsthed Tale - Orientering	Score
Øjne er åbne	Normal kropsholdning og bevægemønster	Vågen, klar og orienteret Svarer adækvat, normal tale	1
Øjne er åbne, åbnes og lukkes langsomt	Lidt langsommere kropsbevægelser	Vågen, klar og orienteret, men langsommere i tale/opfattelse	2
Øjne er lukkede, åbnes ved tiltale	Langsomme bevægelser Synker sammen i kroppen, men lader sig straks korrigere	Vågen, klar og orienteret, men tydeligt cerebralt påvirket. Langsom tale, svarer adækvat	3
Øjne forbliver lukkede efter tiltale, åbne i højst 10 sekunder.	Tydeligt langsomme bevægelser Synker lidt sammen i benene Går i stå Skal korrigeres flere gange Nedsat finmotorik	Vågen, men ikke klar og orienteret Snøvlet tale	4
Øjne forbliver lukkede ved tiltale	Kan ikke rejse sig Ukoordineret grovmotorik Trækker vejret overfladisk med lange pauser	Falder hen, men kan vækkes kortvarigt Snøvlet, usammenhængende tale Nedsat orienteringsevne	5
Ingen reaktion på tiltale	Ingen spontane bevægelser Svag eller ingen spontan vejrtrækning	Svarer ikke Komatøs	6



Opioid-score er som nævnt et udtryk for graden af bevidsthedspåvirkning og er betinget dels af dosis, dels af hvor meget stof, den enkelte person kan tåle (stof skal her forstås bredt, dvs. som både rusmidler og medicin).

Forholdet kan udtrykkes som Opioid-score = mængde bevidsthedspåvirkende stof/tolerance. Deraf fremgår, at hvis mængden af bevidsthedspåvirkende stof øges og/eller tolerancen nedsættes, vil opioid-scoren øges og modsat, hvis mængden af bevidsthedspåvirkende stof nedsættes og/eller tolerancen øges vil opioid-score reduceres.

Administrationsmåden har også betydning for graden af påvirkning. Indtagelse intravenøst vil f.eks. alt andet lige give en højere grad af påvirkning, end indtagelse per os.

Sammenhængen kan udtrykkes som en brøk:

$$\text{OPIOID-SCORE} = \frac{\text{mængde bevidsthedspåvirkende stof} \times \text{administrationsvej}}{\text{tolerance}}$$

Det er ikke opioid-dosis alene, der spiller ind i brøkens tæller, men den samlede mængde af indtaget bevidsthedspåvirkende stof, dvs. af alkohol, benzodiazepiner og anden sederende medicin. Tilsvarende er tolerancen påvirkelig af f.eks. temperaturforhøjelse, somatisk sygdom som f.eks. influenza og KOL-eksacerbationer, træthed, manglende søvn og pauser i behandlingen/stofindtagelsen.

Med hensyn til kokain og andre centralstimulerende stoffer kan disse i kombination med opioider give en uforudsigelig virkning.

Ud over at være et produkt af mængde, administrationsvej og tolerance, varierer opioidscore med tiden efter indtagelse og derfor skal opioidscore og tidspunkt altid noteres som samhørende værdier. Ved to eller flere scoringer er det væsentligt at notere sig, om opioidscore er stigende, som udtryk for udsigt til en yderligere forværring af bevidsthedspåvirkningen eller faldende som udtryk for at risikoen for forgiftning er i aftagende.

Opioidscore som redskab i heroinbehandlingen

Vejledende skema til sygeplejefagligt personales handling på baggrund af opioid-score FØR indtagelse af lægeordineret heroin	
Opioid-score før behandling	Handling
1	Medicin som ordineret
2	Giv ikke medicin, men spørg patienten hvad han/hun har indtaget. Ny vurdering efter 15 minutter (da det er væsentligt at vide, om påvirkningen er under ud- eller afvikling): <ul style="list-style-type: none">- Opioid-score er ≤ 2: medicin som ordineret. OBS- Hvis patienten plejer at score 2 ved ankomst og DAM-dosis er indstillet efter dette (jf. rus som behandlingsmål) kan dosis gives umiddelbart
3	Giv ikke medicin, men spørg patienten, hvad han/hun har indtaget. Ny vurdering efter 30 minutter (da det er væsentligt at vide, om påvirkningen er under ud- eller afvikling): <ul style="list-style-type: none">- Opioid-score ≤ 2: medicin som ordineret.- Opioid-score > 2: konferer med læge.
4	Giv ikke medicin, men spørg hvad patienten, hvad han/hun har indtaget og konferer med læge.
5 eller 6	Giv ikke medicin, men opstart akut behandling efter akut-instruks

Vejledende skema til sygeplejefagligt personales handling på baggrund af opioid-score EFTER indtagelse af lægeordineret heroin

Opioid-score efter behandling	Handling
1 (20 min efter indtagelse)	Patienten kan forlade klinikken. Planlagt behandlingsregime følges resten af døgnet.
2 (20 min efter indtagelse)	Patienten kan forlade klinikken. Planlagt behandlingsregime følges resten af døgnet.
3 (20 min efter indtagelse)	Patienten forbliver til observation. Har patienten ikke rettet sig efter 1 time konfereres med læge omkring den fortsatte behandling.
4, 5 eller 6 (uanset tid efter indtagelse)	Følg lokal instruks for behandling af opioid-overdosering

DOSISJUSTERING EFTER OVERDOSERING

Det er patientens behandlingsmål, der afgør hvornår der er tale om overdosering. Dvs. hvis målet er "rask" sv.t. score 2, så er score ≥ 3 at betragte som for høj og kræver tiltag. Derimod hvis målet er "rus" sv.t. score 3, så skal der først handles, hvis score er 4 eller mere.

I tilfælde af overdosering, dvs. mere end hhv. score 2 og 3, bør næste DAM dosis reduceres. Hensigten med dosisreduktionen er at finde den dosis, der i én indtagelse kan give den tilsigtede virkning samt at reducere det koncentrations-peak, som medfører respirationsdepression. Årsagen til overdoseringen bør afdækkes og indgå i beslutningen om graden af dosisreduktion ved næste fremmøde. Hvis overdoseringen f.eks. skyldes indtagelse af benzodiazepin (hvilket oftest er tilfældet) bør halveringstiden af benzodiazepin-præparatet tages i betragtning. I de fleste tilfælde vil det være tilstrækkeligt at reducere dosis med 25 %. Medfører den reducerede dosis den tilsigtede score, kan dosis fastholdes ved næste behandling. Er score derimod under tilsigtet værdi, kan dosis øges ved næste behandling. Med henblik på at fastholde døgn-opioiddosis uændret, kan den fratrukne dosis DAM omregnes til metadon. Patienten bør orienteres om, at en evt. dosisreduktion sker af sikkerhedshensyn for vedkommende og at det på trods af reduktionen tilstræbes at opnå den ønskede virkning, og at der ikke er tale om en sanktion.

I nogle situationer kan det være hensigtsmæssigt at dele dosis af DAM, frem for at reducere dosis. Det kan fx være, når en patient skal genoptage DAM-behandling efter pause med metadon, hvor man ikke er sikker på tolerancen for DAM, eller hvis patienten f.eks. har en infektionstilstand. I disse situationer vil der oftest være tale om 50 % + 50 % med 20 minutters interval hvis iv-injektion og 30 minutters interval hvis im-injektion. Det er væsentligt, at patienten på forhånd oplyses om, at anden halvdel forudsætter at patienten ikke er for påvirket.

Ved iværksættelse af heroinbehandling kan det være hensigtsmæssigt at give flere doser om dagen med henblik på at få indstillet dosis hurtigt.

REGLER OG ANVISNINGER

- Maks. dosisøgning DAM inj = 10 % ad gangen op til 50 mg DAM inj daglig (så stor dosisøgning bør dog kun forekomme ved skift fra meget høje metadondoser)
- Maks. dosisøgning DAM tbl = 100 mg per døgn (som også er mindst mulig dosisøgning)
- Maks. dosisøgning metadon = 10 % op til 10 mg per døgn (gælder kun for patienter i DAM behandling; for andre gælder maks. 10 mg hver anden dag). For alle gælder maks. dosisøgning på 30 mg per uge.
- Maks. anbefalet dosis DAM IV = 450 mg per dosis og 900 mg per døgn.
- Maks. anbefalet dosis metadon = 200 mg som døgndosis (sv.t. D-regime).
- Startdosis af DAM inj bør ikke overstige 200 mg per dosis.
- Startdosis af DAM tbl bør ikke overstige 600 mg per dosis.
- Observationstiden efter indtagelse af DAM IV skal være minimum 15 minutter. Da anbefalingen i første udgave af Sundhedsstyrelsens vejledning var 20 minutter, er det stadig praksis i flere klinikker.
- Observationstiden efter indtagelse af DAM IM anbefales i Sundhedsstyrelsens Vejledning at være 30 minutter, men i praksis viser det sig, at 20 minutter er forsvarligt under forudsætning af stabil behandling.
- Observationstiden efter indtagelse af DAM tbl er 60 minutter efter dosisændring eller efter udeblivelse. I stabil behandling ordineres observationstiden individuelt og erfaringer fra Schweiz viser, at observation ved stabil behandling ikke er nødvendig og derfor ikke finder sted. Det vurderes derfor tilstrækkeligt også under danske forhold, hos stabile brugere i DAM tbl-behandling, at begrænse observationstiden til blot at kunne sikre korrekt tabletindtagelse, idet det dog skal anføres at der i Schweiz ikke anvendes så høje DAM doser som i Danmark, hvorfor længere observationstid kan være relevant.
- Doseringsinterval: Minimum 30 minutter efter DAM inj før ny dosis DAM inj eller tbl. I praksis har 20 minutter vist sig at være tilstrækkeligt interval.
- Doseringsinterval: Minimum 3 timer efter DAM tbl før ny dosis DAM inj eller tbl.
- Metadon kan indtages i umiddelbar sammenhæng med DAM inj eller tbl.
- Omstilling fra metadon til DAM kan ske på én dag.
- Omstilling fra DAM til metadon skal foregå langsomt.

- Ved metadondoser omkring 80 - 100 mg daglig indtræder en vis receptorblokade, hvorfor der skal relativt høje doser DAM til at give en virkning. Det anbefales derfor, at holde den supplerende metadondosis under dette niveau.

OMREGNINGSFAKTORER VED OPIOIDROTATION

Opioidrotation betyder at skifte mellem forskellige opioider. I heroinklinikkerne forekommer opioidrotation hyppigt.

Det er derfor væsentligt at have kendskab til omregningsfaktorer mellem de forskellige opioider og administrationsformer, som indgår i heroinbehandlingen.

Nedenstående skal ses som vejledende omregningsfaktorer.

- Fra peroral metadon til DAM intravenøst

Denne relation er ikke lineær. Omregningen foregår ud fra omregningstabellen, se senere i kompendiet.

- Fra peroral metadon til DAM peroralt

Denne relation er ikke lineær. Omregningen foregår ud fra omregningstabellen, se senere i kompendiet.

- Fra DAM intravenøst til DAM intramuskulært

I Sundhedsstyrelsens vejledning sættes omregningsfaktoren til [1 : 1]. I realiteten er det snarere sådan, at den ækvivalente DAM-dosis ved im-injektion er 20 % højere end ved iv-injektion, og tilsvarende at DAM-dosis ved iv-injektion er 80 % af dosis ved im-injektion.

Hos patienter, der udelukkende injicerer intramuskulært vil dosis derfor være indstillet relativt højt. Sker det at patienten injicerer intravenøst, er der således risiko for overdosering. Der bør udvises forsigtighed ved skift fra intramuskulær til intravenøs injektion, ligesom DAM-dosis hos de patienter, der ofte skifter mellem intramuskulær og intravenøs injektion, bør dosisindstilles ud fra virkningen af den intravenøse DAM-dosis.

- Fra DAM intravenøst til DAM peroralt

Her er der tale om en lineær dosisrelation og der kan tages udgangspunkt i en omregningsfaktor på [1 : 2]. I praksis har det dog vist sig, at den ækvivalente dosis for peroral DAM er lidt mere end 2, snarere 2½ eller helt op til 3. Senere i kompendiet anvises, hvorledes man konkret kan omstille en injektionsbehandling til en tabletbehandling.

- Fra DAM intramuskulært til DAM peroralt

Det anbefales at tage udgangspunkt i en omregningsfaktor på [1 : 1,5] idet DAM-doser ved intramuskulær injektion typisk er relativt høje. I øvrigt foregår omstillingen som beskrevet under punktet fra DAM intravenøst til DAM peroralt, samt senere i kompendiet.

- Fra DAM peroralt til DAM intravenøst eller intramuskulært

Der bør ikke gives højere injektions-dosis af DAM end sv.t. 1/3 af den perorale DAM-dosis.

- Fra peroral metadon til depotmorfin

Denne relation er dosisafhængig. I lave doser er metadon ikke så potent, som i højere dosis. Det vil sige, at man skal gange med et lavere tal, når metadondosis er lav, end når metadondosis er høj. Samtidig metaboliseres metadon og morfin forskelligt og har forskellige interaktioner, hvilket gør at omstillingen skal foregå individuelt. Ved lave metadondoser kan anvendes en omregningsfaktor på omkring [1 :2]. Med stigende metadondosis skal der anvendes en højere omregningsfaktor. Det kan anbefales at omregne med en faktor [1 : 2] eller [1 : 2½], og så øge dosis af depotmorfin gradvist afhængig af behov. Patienten bør møde hyppigt, gerne dagligt, indtil dosis er indstillet. Sundhedsstyrelsen anviser, i sin vejledning om heroinbehandling, en omregningsfaktor på [1 : 5] for metadon:depotmorfin, uanset dosis. Dels er forholdet som beskrevet ikke lineært, dels vil denne omregningsfaktor erfaringsmæssigt være for højt ved mindre og almindelige metadondoser.

- Fra injicerbar metadon (intravenøst) til depotmorfin

Dosis af injicerbar metadon omregnes til peroral metadon ud fra forholdet [0,8 : 1] inden der videre omregnes til depotmorfin som beskrevet ovenfor.

- Fra peroral metadon til intravenøs metadon

Omregningen sker ud fra forholdet: peroral metadon x 0,8 (mg) = injicerbar metadon (mg).

- Fra intravenøs metadon til peroral metadon

Omregningen sker ud fra forholdet: injicerbar metadon x 1,2 (mg) = peroral metadon (mg).

- Fra DAM til metadon

Her anvendes omregningstabellen med de forbehold, som beskrives i det følgende.

Det er væsentligt, at tage udgangspunkt i den samlede døgndosis af DAM, når man skal omstille til metadon, og ikke i de enkelte DAM-doser hver for sig.

Omstilling fra DAM, som er et opioid med kort halveringstid, til metadon, som har en lang halveringstid, skal ske forsigtigt af hensyn til forgiftningsrisikoen. Hvis der er tid til det, kan omstillingen ske over flere dage, men ofte er der behov for at omstille på kort tid.

Omstillingen kan gøres på to forskellige måder, der dels afhænger af, hvor god til man har til at gennemføre omstillingen, dels af, i hvor høj grad patienten er i stand til at samarbejde omkring omstillingen.

I begge situationer omregner man aktuelle døgndosis til metadon i henhold til omregningstabellen og adderer supplerende metadondosis. Derfra er de to metoder forskellige.

I den ene metode, hvor der er behov for en hurtig omstilling, reduceres den fremkomne dosis metadon med 25 %. I den anden metode, giver man den fremkomne dosis metadon dag 1 og 2, som en slags mætningsdosis. Dag 3 giver man kun 50 %. Fra og med dag 4 kan metadondosis øges med 10 mg daglig til passende dosis, dog ikke til højere niveau end på dag 1 og 2.

- Fra depotmorfin til metadon

Der skal her udvises de samme principielle forsigtighedsregler som ved omstilling fra DAM til metadon. Det anbefales at starte med en metadondosis på 1/5 af depotmorfindosis og ved behov øge dosis efter almindelige regler for dosisøgning. Omregningen skal tage udgangspunkt i den samlede døgndosis depotmorfin og ikke i de enkelte doser.

- Fra DAM peroralt til depotmorfin

Her er der tale om en mere lineær relation og man kan tage udgangspunkt i en omregningsfaktor på $[1 \sim 1 (0,8-1,2)]$. Der er i disse tilfælde ikke grund til at regne via metadon.

- Fra DAM intravenøst til depotmorfin

Der er tale om en lineær relation og man kan tage udgangspunkt i en omregningsfaktor på $[1 \sim 2]$. Der er heller ikke i disse tilfælde grund til at regne via metadon.

- Fra depotmorfin til DAM intravenøst

Her kan der tages udgangspunkt i at depotmorfin $\times 0,4$ nogenlunde ækvivalerer med DAM-dosis intravenøst.

IVÆRKSÆTTELSE AF PERORAL DAM-BEHANDLING MED TABLET DIAPHIN

Nogle patienter starter direkte på tablet Diaphin fra metadon, mens andre overgår fra behandling med injicerbar heroin til tabletbehandling. I begge tilfælde anbefales det, at give en "testdosis" i form af tbl Diaphin IR 100 mg (en halv tablet) med efterfølgende 60 minutters observation.

Hvis patienten forinden har været i behandling med metadon, anvendes omstillingstabellen til at finde rette dosis. Denne dosis fratrækkes de 100 mg, som er givet som testdosis. Tidligst 3 timer efter testdosis kan der gives den første "rigtige" dosis Diaphin, som ikke må overstige 300 mg. Ved næste fremmøde kan der gives den dosis Diaphin, som er udregnet ud fra omregningsfaktoren, DAM IV:DAM tbl = 1:2. Dvs. den maksimalt anbefalede dosisøgning på 100 mg peroral DAM per døgn kan fraviges på dette tidspunkt i omstillingsprocessen. Er der behov for yderligere dosisøgning gælder det, at dosis maks. kan øges med 100 mg DAM tbl per døgn.

Hvis patienten skifter fra injicerbar DAM til peroral DAM, Diaphin, omregnes efter faktoren 1 : 2 og de 100 mg Diaphin gives som testdosis. Patienten observeres i en time og efter 3 timer kan der gives resten af dosis, som ikke må overstige 600 mg. Ved næste fremmøde kan der gives den dosis Diaphin, som er udregnet ud fra omregningsfaktoren, 1 : 2, dvs. den maksimalt anbefalede dosisøgning på 100 mg Diaphin per døgn kan fraviges i omstillingsprocessen.

Er der behov for yderligere dosisøgning gælder det, at dosis maks. kan øges med 100 mg Diaphin per døgn.

Som inspiration til behandling med herointabletter i Danmark i 2013 fik vi denne vejledning fra Schweiz. Det er ikke en fremgangsmåde, som Sundhedsstyrelsen anviser, men den er medtaget for fuldstændighedens skyld.

Schweizisk fremgangsmåde ved omstilling fra metadon til DAM-behandling:

1. Omstilling fra metadondosis < 80 mg daglig (tolkes som om, at patienter ikke har fået metadon forinden)

DAM tbl:	dag 1:	100 mg + 100 mg (+ evt. 100 mg)
	dag 2:	200 mg + 200 mg (+ evt. 200 mg)
	dag 3:	300 mg + 300 mg (+ evt. 300 mg)
	dag 4 osv.:	øge med 100 mg per dosis, til maks. 600 mg + 600 mg

2. Omstilling fra metadondosis ≥ 80 mg daglig:

DAM tbl:	dag 1:	100 mg + 200 mg
	dag 2:	200 mg + 200 mg
	dag 3:	300 mg + 300 mg
	dag 4 osv.:	øge med 100 mg per dosis, til maks. 600 mg + 600 mg

Når passende dosis er nået, fortsættes denne, stadig med indtagelse x 2 daglig. Ved behov for højere dosis end 600 mg x 2 fordeles døgndosis på 3 doser, adskilt af minimum 3 timer mellem doserne. Hos meget stabile patienter med høj tolerance for opioider og uden brug af andre sederende midler, kan der undtagelsesvist gives op til 900 mg x 2 daglig. Denne fremgangsmåde kan ikke anvendes for DAM inj, idet maks. grænse for daglig dosisøgning vil overstiges.

Øvrige opmærksomhedspunkter i forbindelse med iværksættelse af DAM-behandling

Da DAM, ligesom morfin, kan medføre histaminfrigivelse med anafylaktisk reaktion, anbefales det, at patienterne behandles med antihistamin ca. 30 minutter før første dosis DAM. Kan evt. forlænges til første uge af behandlingen.

Endvidere anbefales det, at der er både sygeplejerske og læge tilstede i heroinklinikkens behandlingsrum ved patientens første DAM-indtagelse.

GENOPTAGELSE AF BEHANDLING EFTER UDEBLIVELSE

Pause fra DAM, uden metadon

Udeblivelse fra behandling i	DAM (% af tidligere dosis)	Metadon (% af tidligere dosis)
1 dag (= møder på 2.dagen)	100	100
2 dage (= møder på 3.dagen)	75	100
3 dage (= møder på 4.dagen)	50	50
4 dage (= møder på 5.dagen)	Toleransniveauet ukendt; DAM og metadon behandling kan derfor kun genoptages ved gradvis dosisøgning under klinisk kontrol.	
5 dage (= møder på 6.dagen)		
6 dage (= møder på 7.dagen)		
7 dage (= møder på 8.dagen)		
≥ 8 dage	0	Almindelig opstart med superviseret metadonindtagelse; siden skifte til DAM.

Når dosis skal indstilles, gælder de almindelige regler for dosisøgning af DAM og metadon, som beskrevet tidligere.

Pause fra DAM, men med metadon

Patienter, der har holdt pause fra DAM, men indtaget metadon superviseret dagligt kan starte direkte på DAM ud fra omstillingstabellen; hvis denne DAM dosis er utilstrækkelig, trappes op til passende DAM dosis efter almindelige regler for dosisøgning.

Patienter, der har holdt pause fra DAM, men fået metadon til selvadministration, bør man informere grundigt om risikoen for genoptagelse af DAM-behandling, hvis toleransniveauet er usikkert. Der bør udvises forsigtighed og det anbefales at opdele den omregnede DAM-dosis i to med 30 minutters interval mellem injektionerne, dog således at sidste dosis afhænger af responset på første dosis. Ved længerevarende selvadministration af metadon kan anbefales nogle dages overvåget indtag af metadon før omstilling til DAM.

HJERTERYTMEOFORSTYRRELSER

Forlænget QTc-interval, kan optræde som komplikation til behandling med metadon, men ikke til behandling med DAM og depotmorfin. Risikoen for forlænget QTc-interval stiger med stigende metadondosis og alle patienter i behandling med metadon i en dosis på mere end 100 mg daglig og/eller med hjertesymptomer (svimmelhed, besvimelse, uafklarede anfaldsfænomener el. lign.) skal have taget EKG mhp. diagnosticering af evt. QTc-forlængelse og uanset metadondosis skal der foreligge et aktuelt EKG ved indskrivning i heroinbehandling.

Det er ikke alle patienter i heroinbehandling, der har været i behandling med metadon i doser på mere end 100 mg dagligt. Nogle har, før de blev indskrevet i heroinbehandling, været i behandling med en relativ lav dosis ordineret metadon og har sideløbende haft et betragteligt forbrug af illegal heroin. Når en sådan patient overgår til behandling med lægeordineret heroin vil der typisk være behov for en forholdsmæssig større DAM dosis end beregnet ud fra metadon-stabiliseringsdosis og DAM dosis vil derfor øges. Når samme patient på et senere tidspunkt vil have behov for metadon i en periode og bliver omstillet fra DAM til ækvivalent metadondosis kan den nye metadondosis være meget højere, end hvad patienten tidligere har fået og det vides derfor ikke, om patienten hjertemæssigt kan tolerere dosis.

Ved forekomst af forlænget QTc-interval beror det på en konkret lægelig vurdering, om metadon skal udskiftes helt eller delvist til depotmorfin. Eftersom risikoen for forlænget QTc stiger med metadondosis, vil nogle patienter tåle metadon i de doser, der indgår i et A- og evt. også i et B-regime, men udvikle forlænget QTc-interval under påvirkning af metadondosis i D-regime, hvorfor D-regimet kan bestå af en kombination af metadon og depotmorfin, mens A- og B-regimerne udelukkende består af metadon. I andre tilfælde kan det være indiceret at omstille hele metadondosis, i alle 3 regimer, til depotmorfin.

INTERAKTIONER

Metadon

Virkningen af hypnotika og tricykliske antidepressiva samt antipsykotika - specielt højdosisantipsykotik kan forstærkes. Den sederende virkning forstærkes af benzodiazepiner. Bevidstheds- og respirationssvækkelse forstærkes af alkohol, benzodiazepiner og barbitursyrederivater.

Der skal udvises forsigtighed, når klienter overføres fra metadon til heroin, hvis disse også får medicin, der påvirker metadonstofskifte. En patient, der er i behandling med Rifampicin mod TB, kan for eksempel være på en stor dosis metadon for at kompensere for den øgede nedbrydning af Metadonen. Heroinens nedbrydning påvirkes derimod ikke.

Ved omregning fra Metadon til Heroin skal man være opmærksom på disse forhold og det kan være nødvendigt at give en mindre dosis af heroin end det umiddelbart fremgår af omregningstabellen.

Medicin der øger omsætningen af metadon:

Antiepileptika:	Carbamazepin, Phenytoin
Middel mod TB:	Rifampicin
Anti-virale:	Ribavirin (HCV), Ritonavir, Nevirapin (HIV)
SSRI præparater:	Fluoxetin og Fluvoxamin

Heroin

- Interaktioner med metadon:

Der kan opstå kumulativ sedering og respirationsdepression. Vær opmærksom ved mistede doser og tab af tolerance.

- Interaktioner med alkohol:

Alkohol kan i teorien hæmme hydrolyse af DAM til 6-MAM, og fra 6-MAM til morfin, hvorved den akutte virkning af heroin forlænges. Alkohol kan også hæmme glucuronidation af morfin. Den væsentlige interaktion med alkohol synes at være farmakodynamisk med kumulativ sedering og respirationsdepression.

- Interaktioner med benzodiazepiner:

Den væsentlige interaktion med benzodiazepiner synes at være farmakodynamisk med kumulativ sedering og respirationsdepression. Vær særlig opmærksom på benzodiazepiner med lang halveringstid.

- Interaktioner med centralstimulerende stoffer:

Kokain kan i teorien hæmme hydrolyse af DAM til 6-MAM, og fra 6-MAM til morfin, hvorved den akutte virkning af heroin forlænges. Interaktionen mellem centralstimulerende stoffer og heroin er uforudsigelig. Klinisk kan observeres at patienter der har taget centralstimulerende kort før injektion af DAM får rykninger i ekstremiteter (nedsat krampetærskel?) Der kan også ses en form for rebound effekt hvor der umiddelbart efter injektion indtræder agitation og tab af impuls kontrol.

- Interaktioner med cannabis:

Der er ikke betydende interaktioner mellem heroin og cannabis. Cannabis virker sløvende, men ikke respirationsdeprimerende. Opioid-scorer på 3 eller derover efter injektion af DAM, kan ikke forklares med forbrug af cannabis før injektion af DAM

- Interaktioner med antipsykotika:

Kan reducere tærsklen for krampeanfald og kan have farmakodynamisk interaktion med kumulativ sedering og respirationsdepression.

AKUTTE TILSTANDE OG FØRSTEHJÆLP

Sundhedsstyrelsen tilsiger at der skal foreligge instrukser og at sundhedspersonalet i heroinklinikkerne skal være uddannede i at kunne varetage akut behandling af potentielt livstruende tilstande som:

- Overdosis
- Anafylaktisk shock
- Krampeanfald (obs tænk altid på hjertestop ved kramper. Kokain)
- Perforation af arterie

Der skal forefindes nødvendig medicin med henblik på initial behandling af disse tilstande herunder relevante former for antidot. Heroinklinikkerne skal være udstyret med udstyr til assisteret ventilation samt hjertestarter.

CASES FRA KLINIKKEN TIL BRUG FOR TRÆNING

I det følgende er fremstillet nogle cases, som afspejler realistiske situationer, man kan komme ud for i heroinklinikken, uanset om man er sygeplejerske eller læge.

Det er intentionen, at du ud fra informationerne i kompendiet og dit kendskab til substitutionsbehandling og heroinbehandling, kan bruge casene til at gøre dig nogle relevante overvejelser om hyppigt forekommende situationer i den kliniske hverdag. Det er også tanken, at casene kan bruges som udgangspunkt for at drøfte behandlingstilgangen klinikkerne imellem.

Det er de samme cases, som anvendes på de nationale grundkurser i heroinbehandling

Ud over at gennemgå casene vil det også være god selvtræning at udregne regimer for forskellige metadondoser, og at øve sig i at omregne A-regimer, hvor formiddags- og eftermiddags-DAM-doser er forskellige, til B-regimer.

CASE 1

Ny patient i heroinklinikken.

Henvist med forbrug af ca. 1 gram heroin iv de fleste dage og op til 200 mg metadon i alt daglig. Intet misbrug i øvrigt.

Medicinstatus ved henvisningen:

Tbl metadon 120 mg daglig, udlev. x 2 per uge med superviseret indtagelse på udleveringsdagene.

Øvrig medicin: minus.

Hvordan vil du tilrettelægge behandlingen?

i stabiliseringsfasen?

ved start på DAM?

CASE 2

En patient med rimeligt stabilt fremmøde bliver påvirket sv.t. score 4 efter formiddagsinjektion af DAM. Da han er klar til at forlade klinikken, fortæller han, at han aftenen forinden har taget 6 tbl Bromam.

Hvilke overvejelser gør du dig?

Ville du gøre noget anderledes, hvis det var gadeheroin, som patienten havde taget umiddelbart før han mødte i klinikken?

CASE 3

En patient i behandling med intravenøs heroinbehandling møder op i heroinklinikken om eftermiddagen med henblik på DAM behandling og puster 0,5 ‰.

Hvilke overvejelser gør du dig?

Hvordan vil du konkret håndtere denne situation?

som sygeplejerske?

som læge?

CASE 4

En patient med medicinstatus:

A: inj DAM 300 mg IV + inj DAM 400 mg IV + tbl metadon 40 mg

B: inj DAM 300 mg IV + tbl metadon 120 mg

D: tbl metadon 175 mg

udebliver i 2 dage. Møder om formiddagen på 3. dagen.

Hvad gør du? som sygeplejerske?

som læge?

CASE 5

En patient er på ferie i 3 uger medbringende metadon til hele perioden sv.t. D-regime = tbl metadon 180 mg daglig

Kommer planmæssigt retur og skal starte DAM behandling.

Hvordan gør du?

som sygeplejerske?

som læge?

CASE 6

En patient har før opstart i DAM behandling aldrig fået metadondoser på over 70 mg daglig, som er den dosis metadon, han indskrives med.

Er under sit behandlingsforløb i heroinklinikken mødt meget stabilt til A-regime = inj DAM 300 mg IV + inj DAM 300 mg IV + tbl metadon 50 mg daglig.

Patienten varetægtsfængsles, fængslet beder om en medicinstatus.

Hvad vil du skrive i medicinstatus?

Kunne fængslet have behov for yderligere oplysninger om pt?

Hvilke overvejelser gør du dig?

CASE 7

En patient er for nyligt startet i DAM behandling. Stabiliseringsdosis var 120 mg metadon

Aktuel medicinstatus er:

A-regime = inj DAM 120 mg IV + inj DAM 120 mg IV + tbl metadon 40 mg

Han fortæller dig, at han har abstinenssymptomer om morgenen.

Opioid-score har de sidste 3 dage været 1 både før og efter DAM injektion

Hvad vil du gøre?

som sygeplejerske?

som læge?

CASE 8

En patient, som har været indskrevet i heroinbehandling siden 2012, skal snart på ferie i 3 uger. Er mødt stabilt 2 gange dagligt siden indskrivning.

Medicinstatus: A-regime = inj DAM 230 mg IV + inj DAM 230 mg IV + tbl metadon 50 mg.

Metadonstabiliseringsdosis var 110 mg daglig.

Hvordan vil I tilrettelægge patientens medicinering under ferie?

Han kommer retur som planlagt efter 3 uger. Hvad gør du?

Ville du gøre noget anderledes, hvis han først kom retur efter 4 uger?

CASE 9

En patient med medicinstatus: A-regime = inj DAM 200 mg IV + inj DAM 300 mg IV + 60 mg metadon, har problemer med at injicere og noget af eftermiddagsmedicinen går til spilde, så der er kun 1 ml tilbage i sprøjten, når han skal til at injicere.

Han er nu bange for at blive abstinent inden næste morgen.

Hvad gør du? _____

som sygeplejerske?

som læge?

CASE 10

En patient, som er stabil i behandling uden misbrug, er i behandling med inj. DAM 400 mg im.

Umiddelbart i forbindelse med injektion bliver han mere påvirket end han plejer.

Hvad kan det skyldes?

Hvordan vil du håndtere situationen?