

LARO med buprenorfin/metadon – en säker och effektiv behandling

LÄKEMEDELSASSISTERAD REHABILITERING AV OPIOIDBEROENDE – 10 ÅRS ERFARENHET I ESKILSTUNA

Orsolya Hoffmann,
med dr, överläkare,
Beroendecentrum,
Mälarsjukhuset,
Eskilstuna
• magor@magor.se

Tomas Ljungberg,
docent, leg läkare,
psykiatriska kliniken,
Nyköpings lasarett

Opioidberoende är ett allvarligt sjukdomstillstånd med hög överdödlighet och lidande samt kraftig funktionsnedsättning. Psykosociala behandlingsmetoder fungerar inte tillfredsställande, och ca 75 procent av patienterna återfaller i heroinmissbruk inom ett år [1-3]. Läkemedelsassisterad rehabilitering av opioidberoende (LARO) med metadon och buprenorfin är en väldokumenterad och välfungerande behandlingsmetod. Målet med LARO är att öka möjligheterna att uppnå drogfrihet samt att ge ökad psykisk och fysisk hälsa, socialt fungerande samt minska dödlighet [4]. Ettårsretention brukar vara runt 50-84 procent, oavsett vilket av de två läkemedlen som används. Behandlingsutfallet förbättras om läkemedelsbehandling och psykosociala insatser kombineras. Ofrivillig utskrivning från LARO sker oftast på grund av sidomissbruk av andra droger än opioider [5-9]. Dokumenterad drogfrihet från icke-opioider före behandlingsstart förbättrar behandlingsresultatet [10]. Dödligheten hos opioidberoende patienter är hög, och opioider står för största delen av de narkotikarelaterade dödsfallen, även i Sverige [11-13].

LARO i Sverige styrs av Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd, som under de senaste 15 åren gällt i tre olika varianter: SOSFS 2004:8 som trädde kraft i 2005, SOSFS 2009:27 som kom 2010 och 2016 HSLF-FS 2016:1 som har gällt från och med 2016 och som i skrivande stund fortfarande är aktuell [14-16]. Indikation för LARO är opioidberoende, och kontraindikation är svårt beroende av andra substanser som äventyrar den medicinska säkerheten under LARO.

Beroendecentrum i Eskilstuna startade sin verksamhet 2006 och finns i psykiatriska kliniken lokaler på Mälarsjukhuset. Mottagningen består av två delar, varav den ena hör till regionen och den andra till kommunen. Personalen består av läkare, sjuksköterskor, socialsekreterare och på urinprovstagningen undersköterskor. All personal genomgår en av Karolinska institutet anordnad beroendebildning före start.

Patienterna kommer via remiss från annan vårdgivare, via socialtjänsten eller via egenanmälan. När LARO kan bli aktuell görs alltid en utredning på minst två månader utan väntetid. För att säkerställa diagnosen samlar vi under den tiden information från till exempel andra sjukvårdsinrättningar och från kriminalvården om symtomatologi som tyder på beroende, toleransökning, abstinens och eventuella överdoser. Patienten lämnar övervakade urinprov tre gånger i veckan under utredningstiden, där den främsta

målsättningen är att utesluta svårt beroende av andra substanser än opioider [10].

Förstahandspreparatet sedan introduktionen är Suboxone (buprenorfin/naloxon). Inställningen av medicinen sker regelmässigt i öppenvård, men möjlighet till inläggning finns. Vi eftersträvar lägsta effektiva dos, och effekten bedöms primärt genom opioidfrihet samt frånvaro av abstinenssymtom. Efter längre behandling minskar vi doserna i samråd med patienterna. I behandlingen ingår alltid psykosociala stödsatser via socialtjänsten om det behövs. Alla patienter erbjuds vid inträdet i programmet drogfritt boende och minst 50 procent sysselsättning/arbete. Alla patienter

»Patienten erbjuds att stanna kvar i programmet, dock utan läkemedel, ett år efter utsättning av preparat.«

har en egen sjuksköterska inom opioidprogrammet som träffar dem, vanligtvis i början av behandlingen, varje vardag för medicindelning och uppföljning av mående. Behandlingsföljsamhet monitoreras bland annat med S-buprenorfin alternativt S-metadon. För välfungerande patienter erbjuder vi uttrappning av buprenorfin/metadon under längre tid. Patienterna erbjuds att stanna kvar i programmet, dock utan läkemedel, ett år efter utsättning av preparat. Under tiden besöker de oss en gång i månaden för att följa upp måendet och för att lämna övervakat urinprov för dokumenterad drogfrihet. Under denna period har de

HUVUDBUDSKAP

- LARO med buprenorfin/metadon är en säker och effektiv behandling. Vi använde noggrann diagnostik, tillhandahöll samtidiga psykosociala insatser, följde upp behandlingseffekten fortlöpande samt skötte doseringen enligt principen lägsta effektiva dos. Den totala ettårsretentionen var 75 procent.
- Tidigt förekommande sidomissbruk inom LARO-programmet var den viktigaste prediktorn för ofrivillig utskrivning, och bensodiazepiner var de vanligaste sidomissbrukade preparaten.

möjlighet att återuppta läkemedelsbehandlingen om de känner att de inte klarar fortsatt drogfrihet utan läkemedel.

Vid återfall skrivs inte patienten ut i första hand, utan vi försöker hjälpa dem tillbaka till drogfrihet. De kommer då dagligen till mottagningen och intar läkemedlet på plats. Vid klinisk påverkan delar vi inte ut några läkemedel. Vid återfall i opioidmissbruk under pågående behandling byter vi Suboxone tablett till film för att säkerställa behandlingsfölsamhet. (Suboxone film är ett licenspreparat som omöjliggör avlägsnandet av läkemedlet från munnen.) Om opioidmissbruk fortsätter ökas dosen successivt tills missbruket upphör. Vid återfall i missbruk av icke-opioider erbjuder vi olika behandlingsmöjligheter, till exempel inläggande avgiftning eller behandlingshemvistelse i samarbete med socialtjänsten. Om behandlingarna inte hjälper mot pågående missbruk sammankallar vi Utskrivningsgruppen, som består av behandlande läkare, sjuksköterska, ansvarig socialsekreterare samt verksamhetschefen på psykiatriska kliniken och chefen för kommunens missbruksenhet. Där diskuterar vi om det finns fler behandlingsmöjligheter att erbjuda. Finns inget mer att erbjuda skrivs patienten ut ur programmet men erbjuds fortsatt behandling utan LARO på Beroendecentrum.

Den vetenskapliga frågeställningen i denna artikel är retention, och vi har inkluderat både ett- och treårsretention. Retention – andelen personer som kvarstår i behandling efter en viss tid – är det oftast använda måttet på hur väl substitutionsprogram fungerar. Oftast kommer dock publicerade resultat från kliniker i storstäder, och naturalistiska studier av hur väl mottagningar fungerar i mindre städer saknas. Där fyller denna studie en lucka. Våra sekundära frågeställningar har gällt prediktorer för retention, och vi har undersökt 1) skillnader mellan män och kvinnor, 2) skillnader mellan buprenorfin och metadon, 3) skillnader mellan övertagna/av oss inställda patienter, och 4) förekomst av sidomissbruk. Vi har också dokumenterat använd medeldos av buprenorfin och metadon under den studerade 10-årsperioden.

MATERIAL OCH METODER

Som kvalitetssäkring vid den psykiatriska kliniken vid Mälarsjukhuset i Eskilstuna (MSE) skrevs en sammanfattning av LARO årligen. Denna artikel är baserad på den avidentifierade statistiken från dessa årsredovisningar under åren 2007–2016, och etisk prövning bedömdes därför inte nödvändig. Resultaten redovisas som antal patienter i olika undergrupper. Som »positivt urinprov« har räknats dels när ett första positivt urinprov upptäcktes för en enskild patient under det första året av behandlingen (se Tabell 1 och 2), dels under hur många av de undersökta månaderna/patient som ett positivt urinprov upptäcktes (för alla patienter så länge de var inskrivna i LARO). Dessutom redovisas hur många positiva urinprov totalt som upptäcktes gällande opioider, amfetamin, cannabis och bensodiazepiner. Prövning av statistisk signifikans har gjorts med χ^2 -test (SPSS).

RESULTAT

Totalt antal igångsatta behandlingar under 2007–2016 var 85 stycken, 21 kvinnor (25 procent) och 64 män (75

TABELL 1. Faktorer som påverkar ett- och treårsretentionen. Tabellen visar andel patienter per aktuell kategori som är kvar i programmet, efter ett respektive tre år, i relation till totalt antal patienter i den kategorin.

Ettårsretentionen för:				
Kvinnor	81 procent (17/21)	Män	73 procent (47/64)	ns
Inställda på MSE	73 procent (24/33)	Övertagna	77 procent (40/52)	ns
Buprenorfin	81 procent (47/58)	Metadon	67 procent (37/55)	ns
Negativt urinprov 1:a året	90 procent (27/30)	Positivt	67 procent (37/55)	p = 0,02
Treårsretentionen för:				
Kvinnor	36 procent (23/64)	Män	48 procent (10/21)	ns
Inställda på MSE	36 procent (12/33)	Övertagna	40 procent (21/52)	ns
Buprenorfin	41 procent (24/58)	Metadon	33 procent (9/27)	ns
Negativt urinprov 1:a året	67 procent (20/30)	Positivt	24 procent (13/55)	p < 0,001

procent). 33 patienter ställdes in på Beroendecentrum (39 procent), och 52 (61 procent) blev övertagna efter insättning på annat ställe. 58 patienter (68 procent) erhöll buprenorfin och 27 (32 procent) metadon.

Den totala ettårsretentionen var 75 procent (64/85), och den totala treårsretentionen var 39 procent (33/85). Det fanns ingen statistiskt säkerställd skillnad i retention mellan män och kvinnor, mellan dem som ställts in på Beroendecentrum och övertagna patienter eller mellan dem som behandlats med buprenorfin respektive metadon. Detta gällde för både ett- och treårsretentionen (se Tabell 1).

Totalt 55 patienter av de 85 (65 procent) uppvisade positivt urinprov för narkotika någon gång under det första året. Det var signifikant fler patienter som gick ur programmet bland dem som uppvisat positivt urinprov under det första året än bland dem som inte gjort det, både för ett- och treårsretentionen (se Tabell 1). Det var positiva urinprov tidigt under behandlingen som var viktiga (se Tabell 2). Vi fann inga signifikanta skillnader mellan missbrukat substans och risk för avslut av behandlingen (data ej redovisade). Bland alla upptäckta positiva urinprov (2754 st) var bensodiazepiner den vanligast förekommande substansen (52,2 procent), följt av cannabis (24,7 procent), amfetamin (15,7 procent) och opioider (7,5 procent). Doserna kunde under perioden sänkas utan att detta ledde till ökande andel av sidomissbruk (se Tabell 3).

TABELL 2. Betydelsen av när första positiva urinprovet upptäcktes för ett- och treårsretentionen.

Ettårsretention			
Första positiva U-provet	inom 12 mån	inom 6 mån	inom 3 mån
Ettårsretention vid negativa U-prov	90 procent (27/30)	90 procent (38/42)	88 procent (46/52)
Ettårsretention vid positivt U-prov	67 procent (37/55)	60 procent (26/43)	51 procent (18/33)
Signifikans	p = 0,02	p = 0,001	p = 0,001
Treårsretention			
Första positiva U-provet	inom 12 mån	inom 6 mån	inom 3 mån
Treårsretention vid negativa U-prov	67 procent (20/30)	57 procent (24/42)	50 procent (26/52)
Treårsretention vid positivt U-prov	24 procent (13/55)	21 procent (9/43)	21 procent (7/33)
Signifikans	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,008

TABELL 3. Medelålder, genomsnittlig dos samt medelvärde för andelen helt drogfria månader redovisas för samtliga patienter som ingick i LARO-programmet vid respektive år.

Buprenorfin	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Medelålder	33,9	33,5	33,6	33,9	34,4	35,7	35,6	34,9	36,1	37,7
Dos (mg/dygn)	16,7	11,6	9,3	8,5	8,1	6,9	6,6	7,5	7,7	7
Total drogfrihet (procent)	73	84	85	89,5	82	86	86	87,9	85	84
Metadon	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Medelålder	40,5	43,1	47,6	44,7	43,7	45	48,3	53,4	54,4	56,4
Dos (mg/dygn)	110	93	90,5	69,2	87	80,9	84,5	84	79	79
Total drogfrihet (procent)	51	66,5	75	94,4	92	84	82	91,3	87	93

Fyra patienter avled efter att ha tagits in i programmet, och tre patienter kunde trappas ner planerat under behandlingen och kunde skrivas ut ur programmet utan återfall i missbruk under den ett år långa uppföljningsperioden.

DISKUSSION

Beroendecentrum i Eskilstuna har arbetat med noggrann diagnostik av beroendetillstånd, noggrann information före insättning av läkemedel om regler och rutiner under LARO, noggrann uppföljning av effekt genom regelbundna samtal med patienten samt regelbundna provtagningar. Socialtjänsten, Missbruksenheten i Eskilstuna arbetar mycket aktivt med att erbjuda patienterna erforderligt psykosocialt stöd i form av bostad och sysselsättning/arbete. I denna artikel har vi jämfört våra resultat med andra svenska rapporterade resultat, eftersom programmen i Sverige är ganska lika vad gäller psykosocialt stöd. Vi är medvetna om att de slutsatser som kan dras begränsas av det låga antal patienter som ingår i subgruppsanalyserna. Vi anser att vissa intressanta slutsatser trots detta kan dras.

Ettårsretentionen i vårt program är på samma nivå som i tidigare publicerade svenska studier [5, 8, 17, 18]. Skillnaden i urvalet var att man i Kakkos studie 2003 [5] utslöt svårt heroinberoende samt blandberoende av alkohol, amfetamin, cannabis och bensodiazepiner, medan vår patientgrupp är oselekterad, förutom att de som blev inställda på MSE fick visa dokumenterad drogfrihet från icke-opioida substanser i två månader före behandlingsstart [10]. Retentionen är densamma för kvinnor och män. I Davstads studie [8] och i Kakkos studie 2007 [17] var pågående opioidmissbruk betydligt vanligare än hos oss. Retentionen hos oss skilde sig inte mellan gruppen som fick LARO via oss med våra intagningskriterier och gruppen vars behandling vi tog över. Vår bedömning är inte att våra goda resultat med hög drogfrihet och sysselsättning skulle bero på hård selektion vid intaget [10].

Av de faktorer vi undersökte var det bara positiva urinprov under första året som hade betydelse för både ettårs- och treårsretentionen (se Tabell 1 och 2). Detta överensstämmer med Davstads tidigare redovisade resultat [8].

Vad gäller drogfrihet är det svårt att jämföra siffror, eftersom de rapporteras på olika sätt. Kakko et al [5] rapporterade att 74,8 procent av alla urinprov var ne-

gativa för alla analyserade substanser i slutet av behandlingen. Vi har redovisat statistik av positiva urinprov på två olika sätt. Våra resultat visar att samtliga patienter som ingick i LARO var helt drogfria under 51-94,4 procent av de månader som de ingick i programmet (se Tabell 3) och att 36 procent av patienterna var helt drogfria under det första året. Våra resultat visar också att tidigt uppträdande sidomissbruk är

»... tidigt uppträdande sidomissbruk är den enskilt största riskfaktorn för avslut av behandlingen ...«

den enskilt största riskfaktorn för avslut av behandlingen (se Tabell 1 och 2).

I Davstads studie [8] visade 50 procent av positiva urinprov opioider, 49 procent bensodiazepiner, 16 procent amfetamin och 9 procent tetrahydrocannabinol (cannabis). Våra resultat visar betydligt lägre andel positiva opioidprov (7,5 procent). Andelen positiva prov med bensodiazepiner (52,2 procent) stämmer bättre överens med Davstads resultat och visar att bensodiazepiner är den vanligaste substansen vid sidomissbruk, även om THC är den mest använda illegala drogen i Sverige [19].

Ostrukturerade metadonprogram där den lägsta effektiva dosen samt uppföljning av följsamhet inte iaktas minskar inte dödligheten [20, 21]. Målsättningen med LARO är att hjälpa patienterna till stabil drogfrihet.

Vi kan här visa att man med ett välstrukturerat LARO-program vid ett mindre sjukhus, där det läggs stora resurser för att ge psykosocialt stöd till patienterna och att läkemedelsdoserna hålls på lägsta effektiva nivå, kan uppnå samma retention som i de tidigare rapporterade svenska studierna. Återfall i missbruk under första året predicerar oplanerad utskrivning från LARO. Framtidens forskning bör ge kunskap om hur vi kan minimera dessa återfall och därmed ytterligare förbättra behandlingsresultaten. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2021;118:20049

REFERENSER

- Hunt WA, Barnett LW, Branch LG. Relapse rates in addiction programs. *J Clin Psychol.* 1971;27(4):455-6.
- Hoffmann O. Opiater och opioider. I: Franck J, Nylander I (redaktörer). *Beroendemedicin.* Lund: Studentlitteratur; 2011. p. 195-204.
- Grönbladh L. Heroinberoende. I: Franck J, Nylander I (redaktörer). *Beroendemedicin.* Lund: Studentlitteratur; 2011. p. 205-18.
- Läkemedelsassistenterad behandling vid opioidberoende. *Kunskapsstöd - i hälso- och sjukvård och socialtjänst.* Stockholm: Socialstyrelsen; 2020. Artikelnr 2020-3-6607.
- Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, et al. 1 year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9358):662-8.
- Soyka M, Zingg C, Koller G, et al. Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: results from a randomized study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(5):641-53.
- Kreek MJ, Borg L, Ducat E, et al. Pharmacotherapy in the treatment of addiction: methadone. *J Addict Dis.* 2010;29(2):200-16.
- Davstad I, Stenbacka M, Leifman A, et al. Patterns of illicit drug use and retention in a methadone program: a longitudinal study. *J Opioid Manag.* 2007;3(1):27-34.
- Gerra G, Borella F, Zaimovic A, et al. Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome. *Drug Alcohol Depend.* 2004;75(1):37-45.
- Hoffmann O, Frisell F, Ljungberg T. Bättre effekt av buprenorfin och metadon vid opiatberoende. *Läkartidningen.* 2014;111:CML7.
- Hser Y, Evans E, Grella C, et al. Long-term course of opioid addiction. *Harv Rev Psychiatry.* 2015;23(2):76-89.
- Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2017;357:j1550.
- Grönbladh L, Öhlund LS, Gunne LM. Mortality in heroin addiction; impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 1990;82(3):223-7.
- SOSFS 2004:8. Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om läkemedelsassistenterad underhållsbehandling vid opiatberoende.
- SOSFS 2009:27. Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om läkemedelsassistenterad behandling vid opiatberoende.
- HSLF-FS 2016:1. Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om läkemedelsassistenterad behandling vid opiatberoende.
- Kakko J, Grönbladh L, Svanborg KD, et al. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007;164:797-803.
- Bråbäck M, Ekström L, Troberg K, et al. Malmö treatment referral and intervention study - High 12-month retention rates in patients referred from syringe exchange to methadone or buprenorphine/naloxone treatment. *Front Psychiatry.* 2017;8:161.
- Sweden. Country Drug Report 2017. Lissabon/Östersund: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)/Folkhälsomyndigheten; 2017.
- Fugelstad A, Johansson LA, Thiblin I. Allt fler dör av metadon. *Läkartidningen.* 2010;107:18.
- Tjagvad C, Skurtveit S, Linnet K, et al. Methadone-related overdose deaths in a liberal opioid maintenance treatment programme. *Addict Res.* 2016;22(5):249-58.

SUMMARY

Methadone and buprenorphine maintenance therapy of opioid dependence – 10 years of experience

Methadone and buprenorphine maintenance therapy of opioid dependence is an effective and safe treatment method. We used careful diagnostics, simultaneous psychosocial efforts were given, the outcome was continuously evaluated and the dosage was administered according to the principle of lowest effective dose. The overall retention was 75 percent.

Early occurrence of side substance use during treatment was the most important predictor of involuntary discharge. Benzodiazepines were the most commonly illegally used addictive drugs during treatment.