

Bättre effekt av buprenorfin och metadon vid opiatberoende

Krav på drogfrihet från icke-opioider före behandlingsstart gav resultat

ORSOLYA HOFFMANN, med dr, överläkare
orsolya.hoffmann@dll.se
FREDRIK FRISELL, överläkare;
båda Beroendecentrum, psykiatriska kliniken, Mälarsjukhuset, Eskilstuna

TOMAS LJUNGBERG, docent, leg läkare, psykiatriska kliniken, Nyköpings lasarett; Centrum för klinisk forskning, Eskilstuna, Uppsala universitet

Opiatberoende är ett allvarligt sjukdomstillstånd med hög överdödlighet och lidande samt kraftig funktionsnedsättning. Psykosociala behandlingsmetoder fungerar inte tillfredsställande vid opiatberoende, och ca 75 procent av patienterna återfaller i opiatmissbruk inom 1 år [1-3]. Behandlingsutfallet förbättras om läkemedelsbehandling och psykosociala insatser kombineras.

Läkemedelsassisterad rehabilitering av opiatberoende (LARO) med metadon och buprenorfin är en väldokumenterad och välfungerande behandlingsmetod. Ett års retention brukar vara 50-84 procent, oavsett vilket av de två läkemedlen som används. Ofrivillig utskrivning från LARO sker oftast på grund av sidomissbruk av andra droger än opioider [4-10]. Målsättningen med behandlingen är total drogfrihet.

Missbruk under pågående LARO (med opiater, kokain, cannabis, centralstimulantia, bensodiazepiner) är ett betydande problem [6, 9, 11]. Missbruk av andra substanser än opioider före insättning av LARO har visat sig vara en dålig prognostisk faktor och ökar risken för ofrivillig utskrivning från programmen [12, 13].

Det är önskvärt att förbättra behandlingseffekten. Både vetenskapliga utvärderingar och vår kliniska vardag visar att effekten av LARO avtar vid samsjuklighet med missbruk/beroende av icke-opioida droger [12, 13]. Huvudmålsättningen med vår studie var att undersöka om dokumenterad drogfrihet före insättning av behandling påverkar behandlingsresultatet och därmed hitta en faktor som är påverkbar och kan leda till förbättrad behandlingseffekt.

MATERIAL OCH METODER

Samtliga patienter med dokumenterat opiatberoende som påbörjat substitutionsbehandling med buprenorfin eller metadon i Landstinget Sörmland under åren 2006 till och med första halvåret 2011 ingick i studien. Enligt under studieperioden gällande författning fick LARO inte ges till den som var beroende av alkohol eller andra narkotiska preparat än opiater på ett sätt som innebar en påtaglig medicinsk risk [14]. För att utesluta missbruk/beroende av icke-opioider, som kunde utgöra en medicinsk risk, fick alla dokumentera

»Missbruk av andra substanser än opioider före insättning av LARO har visat sig vara en dålig prognostisk faktor ...«

drogfrihet från icke-opioider innan de blev accepterade till behandlingen.

Längden av dokumenterad drogfrihet varierade väsentligt under dessa år, huvudsakligen på grund av att olika behandlare, med olika behandlingstraditioner, varit verksamma vid länets tre beroendecentra vid olika tidpunkter. I ett praktiskt hänseende kan därför perioden av drogfrihet för den enskilda patienten betraktas som en pseudorandomisering till någon av grupperna 1, 2 eller 3 beskrivna nedan.

Datansamling gjordes genom en retrospektiv journalgenomgång, med som högst 12 månaders uppföljning per patient. Data som hämtades ur journalerna var kön, ålder vid inträde i programmet, antal år med dokumenterat regelbundet opiatmissbruk vid inträdet, tagna och positiva urinprov före inträdet i programmet och efter insatt behandling samt antal månader som patienten stannade kvar i programmet. Urinproven analyserades för opiater, centralstimulantia, cannabis och bensodiazepiner. Eftersom huvudfrågeställningen var om inslussningskriteriet påverkade behandlingsframgången, delades patienterna in i tre grupper:

1. Patienter som uppvisat <1 månads dokumenterad drogfrihet före start.
2. Patienter som uppvisat 1-2 månaders dokumenterad drogfrihet före start.
3. Patienter som uppvisat >2 månaders dokumenterad drogfrihet före start.

Patienterna lämnade oftast urinprov i öppenvård före behandlingsstart. I några fall lades dock patienten in för abstinensbehandling, och läkemedelsbehandling sattes in direkt efter avslutad abstinensbehandling med patienten inlagd och med negativa urinprov endast från tiden på avdelningen.

Utfallsmått

Det vanligaste utfallsmåttet vid LARO är 12 månaders retention. Eftersom retentionen i programmet i landstinget Sörmland är hög (se nedan), ger dock detta utfallsmått inte en fullständig bild av behandlingen. Utskrivningskriterierna varierar på olika behandlingscentra, det finns verksamhet där patienterna blir utskrivna från LARO efter första positiva urinprov [12].

För att få ett bättre och mer rättvisande utfallsmått kombinerades detta kriterium med ett samtidigt mått på drogfrihet (och då definierades 3 procent eller lägre andel prov positiva för någon substans under 12 månader som »drogfrihet«). Vi valde gränsen 3 procent utifrån vår kliniska vardag. Vår erfarenhet är att 3 procent eller lägre andel positiva prov är förknippat med framsteg vad gäller rehabilitering och yrkesverksamhet etc och ofta med ett mer begränsat återfall.

Vi sammanställde även kön, ålder och antal år av opiatberoende i relation till utfallsmåttet liksom relationen mellan be-

■ SAMMANFATTAT

Läkemedelsassisterad rehabilitering av opiatberoende (LARO) med metadon eller buprenorfin är en väldokumenterad och välfungerande behandlingsmetod. **Sidomissbruk** av icke-opioida droger har tidigare visats försämra prognosen av behandlingen.

Det är inte tidigare undersökt hur inslussningsrutiner påverkar behandlingsutfallet.

Våra resultat visar att kravet på en längre period med dokumenterad drogfrihet från icke-opioider före påbörjad läkemedelsbehandling förbättrar prognosen.

TABELL I. Behandlingsframgång för män och kvinnor i respektive inslussningskategori samt medelålder respektive medeltid och tid av opiatberoende i relation till behandlingsframgång och inslussningskategori. En logistisk regression visar signifikans enbart för kategori i relation till behandlingsutfall (framgång/ingen framgång; $P < 0,05$). Kön, ålder och tidslängd av tidigare opiatmissbruk påverkade inte behandlingsutfallet signifikant ($P > 0,05$).

Kategori	Kön, procent (antal)		Medelålder, år (åldersspann)		Opiatberoende, antal år (spann år)	
	Framgång, män	Framgång, kvinnor	Framgång	Ingen framgång	Framgång	Ingen framgång
0–1 mån	12 (26)	25 (4)	31 (22–40)	37 (19–56)	11 (4–19)	14 (1–38)
1–2 mån	29 (7)	100 (3)	37 (29–45)	34 (25–45)	13 (5–22)	13 (7–19)
>2 mån	67 (6)	60 (5)	30 (26–36)	34 (30–40)	6 (3–16)	8 (5–10)
Totalt	23 (39)	58 (12)	33 (22–45)	36 (19–45)	9 (3–22)	13 (1–38)

handling med buprenorfin och/eller metadon och behandlingsframgång.

Statistik

Medelvärden användes för att beskriva resultaten på grupp-nivå, och en logistisk regression utfördes för att undersöka hur de ingående parametrarna påverkade behandlingsframgången. Som förklarande variabler användes kön, ålder och antal år av opiatberoende samt inslussningskategori, där ålder och antal år av opiatberoende användes som kontinuerliga variabler och kön och inslussningskategori som kategoriska. För kompletterande signifikansprövning användes χ^2 -test.

Etik

Etiskt tillstånd har sökts och erhållits från regional etikprövningsnämnd (i form av ett sk rådgivande yttrande; dnr 2011/572-31/4).

RESULTAT

Sammanfattningsvis visar våra resultat att behandlingsframgången signifikant ökar i relation till perioden med dokumenterad drogfrihet före behandlingsstarten.

Totalt 51 inträden i opiatprogrammet via öppenvården identifierades under perioden: 12 kvinnor (24 procent) och 39 män (76 procent). 8 män och 2 kvinnor hann skrivas ut under observationsperioden och återkomma en andra gång till programmet. De huvudsakliga beräkningarna har gjorts för samtliga inträden ($n = 51$). För att säkerställa att huvudfrågeställningen inte påverkades av dessa återinträden gjordes den statistiska beräkningen för denna även på enbart förstagsinträden ($n = 41$).

Av samtliga patienter behandlades 34 med buprenorfin och 14 med metadon. Tre av behandlingarna inleddes med buprenorfin men ändrades under året till metadon. Ingen statistisk säkerställd skillnad i behandlingsframgång vid användning av buprenorfin eller metadon vid behandlingsstart hittades mellan de tre inslussningskategorierna (22 vs 8, 6 vs 4 respektive 9 vs 2 för lyckad respektive misslyckad behandling i kategori 1–3 för buprenorfin respektive metadon; $\chi^2 = 1,275$; NS).

Den totala 12-månadersretentionen i programmet var 86 procent (44 av 51), och behandlingsframgång – mätt som kombinationen av 12 månaders retention tillsammans med som högst 3 procent positiva urinprov – var för samtliga patienter 31 procent (16 av 51). Ingen statistisk säkerställd skillnad hit-

tades mellan behandlingsframgång och inledning av behandlingen med buprenorfin eller metadon (13 av 37 framgångsrika behandlingar med buprenorfin och 3 av 14 för metadon; $\chi^2 = 0,886$; NS).

Ålder för män och kvinnor i respektive inslussningskategori liksom ålder och längd av opiatberoende i relation till behandlingsframgång och inslussningskategori visas i Tabell I. Den logistiska regressionen visar ett signifikant utfall ($P < 0,05$) men endast gällande kategori i relation till behandlingsframgång och inte för de andra ingående parametrarna (kön, ålder och antal år med opiatberoende). Inslussningskategori 2 och 3 skilde sig båda signifikant från kategori 1 ($P < 0,05$). Den sammanräknade behandlingsframgången i relation till inslussningskategori för samtliga patienter tillsammans med erhållna oddskvoter visas i Tabell II.

Ett uppföljande signifikantest med χ^2 -test på det primära utfallsmåttet gentemot kategori gav också ett signifikant resultat ($\chi^2 = 11,464$; $P < 0,01$). Oddskvoten för kategori 2 respektive 3 jämfört med inslussningskategori 1 var 6,4 respektive 6,8. Som en kontroll utfördes även ett χ^2 -test för enbart förstagsinträden. Resultaten visade på motsvarande sätt en ökad behandlingsframgång vid mer strikta inslussningskrav (kategori 1 gav behandlingsframgång i 17 procent av fallen [4 av 19], kategori 2 gav framgång i 63 procent av fallen [5 av 8] och kategori 3 i 70 procent av fallen [7 av 10]; Fishers exakta test = 10,306; $P < 0,01$).

DISKUSSION

Det saknas vetenskaplig utvärdering av avkrävd dokumenterad drogfrihet från icke-opioider före insättning av LARO och vilken betydelse detta har för behandlingseffekten. Sidomissbruk av andra droger än opiater ska behandlas lika väl som opiatberoende, dels för att uppnå maximal funktionsnivå genom total drogfrihet, dels för att behandling av opiatberoende ska kunna fortgå utan medicinska risker. Under 2006–2011 användes i Landstinget Sörmland olika förhållningssätt vid insättning av LARO. Detta gör att det i efterhand är möjligt att utvärdera hur inslussningskriteriet som använts påverkat behandlingsutfallet.

Inslussningskriteriet har betydelse

Vår studie visar att inslussningskriteriet är av betydelse för att nå en framgångsrik behandling. Ju längre tids dokumenterad frihet från andra droger än opioider i öppen vård, desto bättre behandlingsresultat (Tabell II). Detta är ett viktigt fynd, eftersom längden av uppvisad drogfrihet från icke-opioider före behandlingsstart är en påverkbar faktor som kan användas i behandlingen.

Vad kan då mekanismen vara bakom detta fynd? I de fall 2 månaders dokumenterad drogfrihet krävdes före insättning av behandling innebär detta inte bara att allvarlig sidoberoendeproblematik utslöts, utan också att patienten gavs behandling för sådan problematik under utredningstiden. En förklaring kan alltså vara att vi effektivare behandlat patienternas sidomissbruk före insättning av LARO. En bidragande

TABELL II. Behandlingsframgång i relation till inslussningskategori för samtliga patienter samt oddskvoten, där kategori 1 (0–1 mån) är jämförelsekategorin ($\chi^2 = 11,464$; $P < 0,01$).

Kategori	Samtliga patienter, procent (antal)		Oddskvot
	Framgång	Ingen framgång	
0–1 mån	13 (4)	87 (26)	–
1–2 mån	50 (5)	50 (5)	6,4
>2 mån	64 (7)	36 (4)	6,8

KLINIK & VETENSKAP ORIGINALSTUDIE

orsak till resultatet kan också vara att patienterna flyttar fokus från läkemedlet och dosen till att deras egna handlingar är av betydelse för drogfriheten. LARO innebär inte bara läkemedelsdispensering utan även betydande psykosociala insatser, och många patienter behöver hjälp med att förstå och acceptera detta.

Skulle våra resultat kunna bero på att patienter med svårare sidomissbruk sållats bort genom inslussen? Detta är en uppföljningsstudie och vår journalgenomgång kunde inte ge svar på denna fråga. Vår kliniska erfarenhet är dock att patienter med svårare sidomissbruk också kunde klara insluskingskriteriet om 2 månader, men att det tog längre tid att komma dit. Under tiden fick patienterna frivilligt eller enligt LVM (lagen om vård av missbrukare i vissa fall) behandling för sidomissbruk, och därmed blev behandlingseffekten bättre.

Finns det då några risker med att vänta med läkemedelsbehandling? De flesta av patienterna använde illegala opioider under utredningstiden, trots att de uppmanades att vara helt drogfria. Patienterna kom till mottagningen 3 gånger/vecka för stöd- och motivationssamtal samt för provtagningar, vilket minskade deras missbruk och därmed även minskade risken för överdos och övriga komplikationer. Knappt två tredjedelar av dem som klarade en inslussningsperiod om 2 månader var drogfria det kommande året jämfört med lite drygt en på tio av dem som inslussats utan krav på längre dokumenterad drogfrihet. Av dessa var det också många som helt lämnade programmet, med alla de risker som detta innebär. Riskerna med en inslussningsperiod bedömer vi vägs upp av de fördelar som en sådan sedermera ger i behandlingsframgång.

Mekanismerna bakom resultatet måste förstås

Vår studie visar således att kravet på dokumenterad frihet från andra droger än opioider kan påverka behandlingsresultat positivt vid läkemedelsassisterad rehabilitering vid opiatberoende. Med tanke på att denna faktor går att påverka innan behandlingen inleds, är det viktigt att förstå mekanismerna bakom resultatet. Ytterligare forskning bör belysa faktorerna bakom negativt utfall (att man inte klarar av 2 månaders drogfrihet) och vilka behandlingsmetoder som kan hjälpa patienterna att klara av minst 2 månaders frihet från allt sidomissbruk.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

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.
- Kreek MJ. Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;909:186-216.
- 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.
- 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(5):797-803.
- Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, et al. Office-based treatment of opiate addiction with sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med.* 2003;349:949-58.
- Öhlin L, Hesse M, Fridell M, et al. Poly-substance use and antisocial personality traits at admission predict cumulative retention in a buprenorphine programme with mandatory work and high compliance profile. *BMC Psychiatry.* 2011;11:81.
- Marsch LA, Stephens MA, Mudric T, et al. Predictors of outcome in LAAM, buprenorphine and methadone treatment for opioid dependence. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2005;13(4):293-302.
- Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om läkemedelsassisterad behandling vid opiatberoende. SOSFS 2009:27.

SUMMARY

Methadone and buprenorphine maintenance therapy of opiate dependence has been shown to be an effective and safe treatment method. Illicit non-opioid drug abuse before treatment is a risk factor for poor treatment outcome. How the outcome is affected by a non-opioid drug free period before treatment start has not been previously examined. Our results show that the demand for a longer drug-free period from non-opioids before treatment improves the outcome.