

Läkemedelsassisterad behandling av heroin- missbrukare

En kunskapsöversikt

Socialstyrelsen klassificerar sin utgivning i olika dokumenttyper. Detta är en **kunskapsöversikt**. Det innebär att rapporten baseras på vetenskap och/eller beprövad erfarenhet. Kunskapsöversikter skall bland annat kunna ge stöd för en kunskapsbaserad vård och behandling, metodutveckling och annat förbättringsarbete, stimulera och underlätta kvalitetsuppföljning, och/eller belysa fördelningsmässiga effekter. Socialstyrelsen svarar för innehåll och slutsatser.

ISBN 91-7201-867-4

Artikelnr 2004-110-11

Sättning Tiina Laukkanen

Publicerad www.socialstyrelsen.se, juni 2004

Förord

1999 inregistrerade Läkemedelsverket ett nytt läkemedel buprenorfin (subutex) på indikationen heroinnarkomani. I farmakologiskt avseende utgör det ett ersättningspreparat till metadon, som använts i Sverige sedan slutet av 1960-talet. Metadon har spelat en viktig roll, men samtidigt utgjort ett kontroversiellt bidrag vid behandling av narkomaner. Metadonbehandling har under de senaste decennierna varit föremål för omfattande internationell forskning och kunskapsutveckling samtidigt som andra läkemedel introducerats både i Sverige och internationellt.

Med introduktionen av buprenorfin (subutex) väcktes frågor om den framtida behandlingen av opiatmissbrukare. Några uppfattade det nya preparatet som ett hot mot den traditionella behandlingen och pekade på att en ökad okontrollerad förskrivning skulle underminera metadonets roll inom beroendevården.

För att ge en allsidig belysning av kunskapsläget uppdrog Socialstyrelsen åt *Leif Grönbladh*, metadonverksamheten vid Ulleråker, *Lars Gunne*, tidigare chef vid nämnda verksamhet och expert åt Läkemedelsverket, *Åsa Domeij* och *Elisabeth Kantor*, socialtjänsten i Umeå respektive Västerås, *Nadja Eriksson*, metadonverksamheten vid Beroendecentrum i Stockholm samt *Markus Heilig*, Karolinska Institutet, att genomföra en sådan. Markus Heilig har med stöd av expertgruppen ansvarat för de texter som ligger till grund för denna kunskapsgenomgång.

Under arbetets gång har flera omarbetningar genomförts, bl.a. med anledning av att ett drygt trettiotal instanser – statliga myndigheter, organisationer, forskare, kommuner och landsting – fått tillfälle att lämna synpunkter. I en slutbearbetning av texten har även några forskare och praktiker fått tillfälle att yttra sig.

Arbetet i sin helhet har letts av *Abit Dundar* och *Ulf Malmström*, båda vid Socialstyrelsen.

Bo Lindblom
Chef för hälso- och
sjukvårdsavdelningen

Åsa Börjesson
Chef för socialtjänstavdelningen

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	7
Inledning	10
Syfte	10
Målgrupp för dokumentet och åtföljande avvägningar	11
Kliniska ställningstaganden samt deras bakgrund och gradering	12
Sammanhang för läkemedelsanvändning vid heroinberoende	15
Bakgrund	16
Klinik	16
Etiologi och patogenes	19
Heroinberoende är ett tillstånd med hög sjuklighet och dödlighet	21
Diagnostik, bedömning och uppföljning	24
Behovet av diagnostisk precision och strukturerad bedömning vid missbruk	24
Tecken	24
Droganalyser	25
Centrala diagnostiska begrepp: missbruk och beroende	26
Allsidig kartläggning och problemtyngdsbedömning	29
Behandling	31
Patientens mål	31
Mål för abstinensbehandling	31
Strategier för läkemedelsanvändning vid abstinensbehandling	32
Mål och övergripande överväganden för långtidsbehandling	34
Specifika strategier för långtidsbehandling med läkemedel	37
Metadon	37
Levo-acetydyl-alfa-metadol (LAAM)	40
Buprenorfin	40
Naltrexon	41
Övergripande strategi	44
Referenser	46

Sammanfattning

Ungefär 0,15 procent av alla svenskar i åldrarna 15–57 år är beroende av heroin. Denna andel tycks öka. Heroinberoende är förenat med kraftig överdödlighet. Under 2001 registrerades 354 dödsfall i Sverige¹. Heroinberoende medför också omfattande sjuklighet och sociala komplikationer, såväl hos missbrukaren själv som hos närstående. Flertalet opiatnarkomaner behandlas inte idag med tillfredsställande resultat. I avsaknad av verksam behandling är det tio procent eller färre bland heroinisterna som är kvar i behandling efter ett år.

Det finns en snabbt växande kunskap om effektiva, specifika behandlingsmetoder vid heroinnarkomani. Läkemedelsassisterad behandling har fått en allt viktigare plats, både vid akuta tillstånd och vid långtidsbehandling. En omfattande dokumentation visar på effektiviteten av metadonunderhållsbehandling. Samtidigt har nya läkemedel introducerats. Utvecklingen aktualiserar ett gemensamt ansvar från socialtjänsten och sjukvården när det gäller behandlingen. För att stödja kunskapsutvecklingen inom området presenteras här en kunskapsöversikt som utifrån tillgänglig evidens och klinisk värdering belyser de centrala frågorna för hälso- och sjukvårdens arbete med heroinberoende personer. Den har i första hand hälso- och sjukvården som målgrupp, men har betydelse även för socialtjänstens arbete.

Behandling av heroinnarkomani utformas regelmässigt som ett samarbete mellan socialtjänst och hälso- och sjukvård, bland annat därför att ordnad bostadssituation, meningsfull sysselsättning och ett fungerande socialt nätverk är viktiga förutsättningar för en framgångsrik behandling. Behandlingsinsatser skall föregås av en strukturerad, kriteriebaserad diagnostik, åtföljd av en systematisk skattning av patientens/klientens problem. Denna information skall ligga till grund för uppföljningsbara, individuella behandlingsplaner som upprättas i samverkan mellan patienten, hälso- och sjukvården, socialtjänsten och eventuella andra vårdgivare. En metodisk, regelbunden, uppföljning bör ingå i behandlingsplanen, och ligga till grund för om behandlingsstrategin kan behöva förändras.

Abstinensbehandling ("avgiftning") kan vara en viktigt inledning till en långsiktig behandling, och kan vara oundgänglig på grund av plågsamma symtom, eller behandlingskrävande komplikationer. Principer för gradering av abstinensen, och dess medicinska behandling på olika intensitetsnivåer anges i denna översikt.

Flera psykosociala behandlingsmetoder är dokumenterat verksamma vid heroinberoende. Samtliga kännetecknas av en hög grad av struktur, och fokus på själva missbruksbeteendet. Positiva effekter av sådan behandling har i vetenskapliga studier endast kunnat påvisas om patienten samtidigt fått verksam läkemedelsbehandling. Psykosocial behandling är ett mycket vik-

¹ Dödstalet har beräknats på avlidna personer där narkomani angivits på dödsorsaksintyget antingen som underliggande eller bidragande dödsorsak.

tigt komplement till läkemedelsbehandling. Bästa resultatet uppnås när dessa två strategier kombineras, d.v.s. det som här benämns läkemedelsassisterad behandling.

Tre grupper av läkemedel, enligt tablån nedan, är aktuella vid läkemedelsassisterad behandling av heroinberoende: medel som till fullo aktiverar opiatreceptorer, men som på grund av sina egenskaper inte ger upphov till drog-eufori av betydelse (fulla agonister, exemplifierade av metadon), medel som delvis aktiverar opiatreceptorerna, men även blockerar dem för heroin (partiella agonister, exemplifierade av buprenorfin) och medel som endast blockerar receptorerna (rena antagonisterna, t.ex. naltrexon).

Tabell 1. Huvudgrupper av läkemedel aktuella för användning vid långtidsbehandling av heroinnarkomani, och schematiserad effektprofil.

Typ av läkemedel	Blockad av craving	Blockad av heroin-eufori	Toxicitet (andnings-depression) ^{*2}	Missbrukspotential (street value ³) ³
Full agonist (t.ex. metadon)	Ja	Ofullständig	Hög	Måttlig
Partiell agonist (t.ex. buprenorfin)	Ja	Ja	Låg	Låg – måttlig
Ren antagonist (t.ex. naltrexon)	Nej	Ja	Ingen	Ingen

Dokumentationen är mest omfattande för metadon. Goda effekter uppnås med detta medel vad gäller retention (kvarstannande) i behandling, minskat missbruk, och förbättrad social funktion. Medlet har även en dokumenterad effekt vad gäller att minska dödlighet. För buprenorfin finns en till omfattningen mer begränsad men samstämmig dokumentation med avseende på samma effektmått. Medlet erbjuder en attraktiv farmakologisk profil, då dess partiella agonistegenskaper begränsar överdosrisken och risken för att utveckla ett beroende. Dokumentationen för naltrexon är splittrad, och även om positiva effekter beskrivits på kort sikt förefaller få genomföra behandlingen. Medlet kan sannolikt få betydelse för patienter i en tidig fas av beroendet, eller för socialt stabila patienter där det sociala trycket att stanna kvar i behandlingen är stor.

Behandling med agonister medför en viss risk för läckage ut till andra missbrukare. Vid genomtänkt användning i högkvalitativa verksamheter kan dessa risker minimeras, samtidigt som de positiva behandlingseffekterna kan komma patienterna till del. Här rekommenderas en graderad behandlingsstrategi, som i varje enskilt fall söker uppnå bästa möjliga effekt på lägsta möjliga risknivå.

² Värderingen är för buprenorfin baserad på tillförsel enligt avsett administrationsätt, d.v.s. sublingualt. Vid intravenös injektion och/eller i kombination med andra droger, t.ex. bensodiazepiner, tillkommer en något högre grad av toxicitet.

³ Gradering av missbrukspotential i absoluta termer är inte möjlig, då den är avhängig både av individfaktorer och subjektiva värderingar. Vad som anges är relativ potential, baserad på jämförelse av respektive preparats "street value" i förhållande till heroin. Värderingen är även här baserad på tillförsel enligt avsett administrationsätt. Vid parenteral tillförsel, och/eller i kombination med andra droger tillkommer en högre eufori, och därmed beroendepotential.

Patienter som befinner sig tidigt i beroendutvecklingen och/eller med hög grad av social stabilitet kan således försöksvis behandlas på en lägsta nivå, som innebär fokus på psykosocial metodik, med eventuellt tillägg av naltrexon. Vid strukturerad, regelbunden uppföljning av det slag som rekommenderas här blir det snabbt uppenbart för vilka av patienterna denna behandling är tillräcklig, men också vilka som bör fortsätta till nästa nivå. Denna nivå innefattar psykosocial behandling understödd av medicinering med buprenorfin. Tillräckligt långvarig, konsekvent genomförd behandling, åtföljd av strukturerad utvärdering, kommer även på denna nivå att utvisa om strategin är ändamålsenlig. Om så inte är fallet representerar metadon- underhållsbehandling den idag bäst dokumenterade och sannolikt mest effektiva behandlingen för att minska riskerna för sjuklighet och dödlighet.

Strukturen för läkemedelsassisterad behandling är viktig. För såväl metadon- som buprenorfin-assisterad behandling finns omfattande och mycket positiva erfarenheter av integrerade kombinationer av läkemedel och psykosocial behandling.

Inledning

Syfte

Det finns en omfattande klinisk erfarenhet och vetenskaplig evidensbas kring användning av läkemedel vid behandling av heroinnarkomani, och evidensläget är idag klarare än tidigare. Utvecklingen har också inneburit att nya medel introducerats utöver metadon, vilket innebär fler möjligheter, men samtidigt föranleder fler kliniska ställningstaganden. Ett flertal meta-analytiska sammanställningar av behandlingsforskningen (1–6), och tongivande konsensusdokument finns (7).

En övergripande målsättning måste vara att heroinberoende patienter får del av effektiv, evidensbaserad behandling, som utformas i samarbete med patienten, och med respekt för dennes autonomi. Enligt hälso- och sjukvårdslagen bör så ske för alla patientgrupper och så även för heroinnarkomaner. Samtidigt måste behovet av att minimera eventuella risker för såväl individen som samhället beaktas. För att uppnå detta övergripande mål finns ett stort behov av att sammanfatta och analysera kunskapsläget, formulera eventuella intressekonflikter som måste avvägas, och ange modeller som representerar en sådan integration. Detta måste följas av kunskapsspridning, implementering och kvalitetssäkring.

Det specifika syftet med detta dokument är därför att

- utifrån den tillgängliga evidensbasen förmedla kliniskt relevant och praktiskt tillämplig kunskap om effektiv läkemedelsanvändning vid heroinnarkomani
- stödja implementering av sådan läkemedelsanvändning på ett sätt som integrerar tillgänglig evidens, klinisk erfarenhet, genomtänkt etik, och narkotikapolitiska mål
- ange, på ett översiktligt sätt, det multidisciplinära sammanhang i vilket läkemedelsanvändningen normalt bör ingå
- analysera risker med läkemedelsbehandlingen, och anvisa vägar för att minimera dessa
- ange rimliga avvägningar i de fall där det kan finnas målkonflikter, t.ex. mellan strävan efter behandlingseffekt hos den enskilde, och risker för negativa konsekvenser till följd av läckage av medel med beroendepotential ut ur sjukvårdssystemet
- ge underlag till riktlinjer, verksamhetsuppföljning och tillsyn, så att hög kvalitet i läkemedelsanvändningen kan säkerställas.

Några övergripande principer har legat till grund för utformningen av dokumentet. Enligt dessa eftersträvas att

- allsidig, dokumenterat verksam vård görs tillgänglig för alla som behöver den
- vården kan komponeras flexibelt med ett innehåll av evidensbaserade insatser, så att den vid varje tidpunkt bäst motsvarar patientens behov
- sådan vård görs lika tillgänglig för patienter oavsett geografisk hemvist
- vården för en patient över tiden kan anpassas efter föränderliga behov, utan att detta leder till destruktiva kontinuitetsbrott orsakade av att olika insatser ges av olika vårdinrättningar.

Målgrupp för dokumentet och åtföljande avvägningar

Dokumentets syfte är att förmedla kliniskt relevant och användbar kunskap om rationell läkemedelsanvändning vid heroinnarkomani. Den primära målgruppen utgörs därmed av hälso- och sjukvårdspersonal i verksamheter där sådan läkemedelsanvändning förekommer eller där den kan bli aktuell. För dessa är texten avsedd att bilda en helhet, som anger en kliniskt relevant kunskapsbas och anvisar rimliga kliniska ställningstaganden.

Behandling av patienter med heroinnarkomani är som regel multidisciplinär. Dokumentet blir därmed av intresse även för andra grupper som deltar i samverkan runt patienten. Viktigast bland dessa är socialtjänsten, som enligt socialtjänstlagen har ett övergripande ansvar för att missbrukaren får den vård han eller hon behöver. Socialtjänsten har också ett mera specifikt och direkt ansvar för andra viktiga komponenter i behandlingsarbetet, framför allt för att uppnå en god situation avseende boende, sysselsättning och försörjning. Dessa dimensioner är i flertalet fall centrala för att läkemedelsbehandlingen skall fungera på optimalt sätt. I ett längre perspektiv är de också viktiga i sig, eftersom de är avgörande för missbrukarens möjligheter att integreras i samhället, och uppnå god livskvalitet.

Ytterligare andra insatser i arbetet runt den heroinberoende patienten är av sådan art att de med fördel kan utföras av kompetent personal inom sjukvården, socialtjänsten, eller andra aktörer. Exempel på sådana insatser är

- att med strukturerade skattningsinstrument kartlägga tyngden och omfattningen av patientens problem, och med detta stöd planera behandlingen
- att ge patienten evidensbaserad psykosocial behandling, t.ex. med hjälp av manualbaserad återfallspreventiv terapi
- att följa upp behandlingen över tid med strukturerade skattningar.

Gränsdragningen mellan ”medicinska” och ”sociala” insatser för heroinister är därför delvis artificiell, och föranledd av organisatoriska snarare än av rationella skäl. Det kliniska arbetet måste emellertid utgå från dagens delade huvudmannaskap, i kombination med stora lokala variationer i resurstill-

gång, tillgång på kompetens, och gränsdragningstraditioner. Dokumentet har därför utgått från ett patientperspektiv och haft ambitionen att översiktligt visa vilka komponenter som bör ingå i en god, allsidig vård av heroinister, samtidigt som utrymme lämnas för stor flexibilitet vad gäller lokala organisatoriska modeller.

För att vara praktiskt användbart för det som är dokumentets huvudsyfte, nämligen stöd för en rationell och effektiv användning av läkemedel, ligger fokus och metodologisk fördjupning just på läkemedelsanvändningen, och i viss mån på psykologiska mekanismer och tekniker som är nära relaterade till denna. Komponenter i behandlingsarbetet som hör till den sociala sfären anges för att sätta in läkemedelsanvändningen i ett sammanhang, och erbjuda en för såväl sjukvården som socialtjänsten tillgänglig beskrivning av den önskvärda helheten. Metodfördjupning och praktiska råd vad gäller de sociala behandlingskomponenterna har däremot inte ingått i uppdraget, och får av detta skäl mera översiktlig karaktär. Detta får inte missförstås som en nedtoning av de sociala insatsernas betydelse.

Att hantera språket och terminologin blir mot ovanstående bakgrund en särskild utmaning. Å ena sidan måste dokumentet vara ett praktiskt användbart arbetsredskap för sjukvårdspersonalen, varför avkall inte kan göras på vedertagen och stringent medicinsk terminologi. Å andra sidan finns enligt ovan ett värde i att materialet är tillgängligt även för personer utanför sjukvården. Av dessa skäl har försök gjorts att i största möjliga omfattning undvika snäv medicinsk terminologi. När användning av sådana facktermer ändå ansetts oundviklig har dessa kort definierats och förklarats.

Kliniska ställningstaganden samt deras bakgrund och gradering

Detta dokument utgör inte en systematisk översikt av empiriska studier. Ett flertal sådana finns redan tillgängliga, bl.a. från The Cochrane Collaboration och Statens Beredning för medicinsk Utvärdering (SBU), men även från andra källor (för referenser se respektive avsnitt). Det har varken ingått i expertgruppens uppdrag, eller ansetts meningsfullt att replikera dessa arbeten, som istället refereras. I de fall det är väsentligt för att belägga eller lyfta fram en enskild fråga, t.ex. inom bakgrunds- och diagnostikavsnitten, anges relevanta originalreferenser, men för övrigt hänvisas läsaren till översikterna där det finns fullständiga referenslistor av bakomliggande primärpublikationer samt gradering av styrkan i evidens avseende enskilda behandlingsval.

En genomgående princip har varit att rapporter med empiriska data för att komma i fråga för citering skall vara publicerade i referentgranskade tidskrifter, eller på annat sätt ha underkastats en etablerad internationell vetenskaplig kvalitetsgranskning. Detta leder oundgängligen till att en övervägande andel av den citerade litteraturen blir amerikansk, som en avspegling av att den internationellt referent granskade kliniska forskningen på detta område helt domineras av amerikanska studier och samtidigt har mycket liten omfattning i Sverige. Således har oss veterligen till dags dato endast två kontrollerade studier av läkemedelsbehandling vid narkomani genomförts i Sverige.

Expertgruppens uppdrag har alltså inte varit att producera ytterligare en systematisk litteraturöversikt, utan istället att ta nästa steg i en evidensbaserad process, d.v.s. ta fram kliniska ställningstaganden baserade på en integration av (kvalitetsgraderad) evidens med en risk/nytta-analys och andra relevanta faktorer. För detta finns en etablerad metodik ((8); http://ugi.usersguides.org/usersguides/hg/hh_start.asp), som summeras i följande tabell⁴. Den skall dock inte sammanblandas med den evidensgradering för systematiska kunskapsöversikter som SBU, Läkemedelsverket och Socialstyrelsen träffat överenskommelse om.

Tabell 2. Gradering av kliniska ställningstaganden enligt (8).

Graden av rekommendation	Nytta el. risk	Metodologisk styrka i bakomliggande evidens	Implikationer
1A	Klar	Randomiserade studier utan viktiga begränsningar	Stark rekommendation; tillämplig för de flesta patienter i de flesta omständigheter utan reservation
1B	Klar	Randomiserade studier med viktiga begränsningar (inkonsistenta resultat, icke-avgörande metodologiska svagheter)	Stark rekommendation; sannolikt tillämplig för de flesta patienter
1C+	Klar	Inga randomiserade studier för denna specifika patientpopulation, men resultat från randomiserade studier med andra patienter kan med säkerhet extrapoleras; eller överväldigande evidens från observationsstudier	Stark rekommendation; tillämplig för de flesta patienter i de flesta omständigheter
1C	Klar	Observationsstudier (inkl. kohort och fall-kontrollstudier)	Måttligt stark rekommendation; kan komma att ändras när starkare evidens blir tillgänglig
2A	Oklar	Randomiserade studier utan viktiga begränsningar	Måttligt stark rekommendation; bästa åtgärd kan vara olika beroende på omständigheter eller patientens/samhällets värderingar
2B	Oklar	Randomiserade studier med viktiga begränsningar (heterogena resultat, metodologiska svagheter)	Svag rekommendation; alternativa åtgärder sannolikt bättre för vissa patienter och/eller vid vissa omständigheter
2C	Oklar	Observationsstudier	Mycket svag rekommendation; andra alternativ kan vara lika rimliga

Vid användning av läkemedel i behandlingen av heroinnarkomani kan evidensbaserade ställningstaganden, enligt ovan, göras vad gäller ett flertal

⁴ Vidareutvecklingar av denna metodik har publicerats sedan den angivna referensen, se t.ex. kanadensiska Centre for Health Evidence (<http://www.cche.net/usersguides/recommend.asp>). Dessa utgör dock i huvudsak strategier för att inkorporera kvantitativa mått av risker och effektstorlekar, på ett sätt som dels skulle göra här aktuella rekommendationer alltför svårtillgängliga, dels för att underlag ännu inte finns för på det aktuella området.

centrala, tydligt avgränsbara kliniska frågor, som är av sådan art att de låter sig besvaras med empirisk metodik, d.v.s. ”sökbara frågor” med terminologin inom evidensbaserad medicin. Exempel på sådan ställningstaganden kan vara: ”Om målet är att öka sannolikheten för att en heroinberoende patient kvarstannar i behandling (alternativt minskar sitt missbruk, alternativt förbättrar sin sysselsättningssituation), bör patienten då erbjudas metadon eller inte?”

När det gäller det mer övergripande system som används för att ge behandling och erbjuda det helhetssammanhang den ingår i är kunskapen mera fragmentarisk och omogen. Vissa komponenter, som enligt klinisk erfarenhet och patienters subjektiva upplevelser ter sig viktiga – t.ex. kontinuiteten i behandlarkontakten – kan vara etiskt och praktiskt omöjliga att studera. Behandlingssystemen är vidare sammansatta av ett stort antal mer eller mindre standardiserade och explicit beskrivna komponenter, varvid möjligheterna att isolera betydelsen av en enskild del är mycket begränsade. Antalet möjliga kombinationer är då alltför stort för att den optimala utformningen på ett rimligt sätt skall kunna identifieras i empiriska studier inom överskådlig framtid, eller kanske någonsin.

Till sist ingår i varje behandlingsupplägg ställningstaganden och komponenter som till sin natur är normativa snarare än empiriska. Detta kan gälla åtgärder som är uttryck för etiska överväganden. Till exempel anser vi det vara ett värde i sig att patienten bemöts med respekt, och att hans/hennes autonomi i största möjliga omfattning bejakas. Samma sak gäller åtgärder som är avsedda att tillse exempelvis allmänt omfattade narkotikapolitiska mål, att spridningen av beroendemedel i befolkningen skall minimeras.

För att framställa ett kliniskt användbart dokument som kan främja användningen av rationell läkemedelsanvändning vid heroinnarkomani har vi därför i denna kunskapsöversikt presenterat den nödvändiga bakgrunden, varefter en integration görs av tillgänglig evidens, analyser av risk nytta och normativa överväganden. Detta utmynnar i en orienterande text och evidensbaserade kliniska ställningstaganden i ett begränsat antal centrala kliniska frågor.

Kunskapsöversikten bör enligt expertgruppen snarast möjligt följas av praktiska råd om huvuddragen i de modeller som används för att leverera sådan behandling som beskrivs här. Ett antal kliniskt beprövade upplägg finns, vilka dels givit internationellt sett mycket goda resultat i kontrollerade studier och/eller observationsstudier (9–13), dels beaktar de normativa aspekter som omnämns ovan, och som är särskilt viktiga på narkotikaområdet. De kan därmed tjäna som modeller, t.ex. när läkemedelsassisterad behandling skall införas på ställen där den tidigare inte funnits, eller för uppföljning och kvalitetssäkring av behandlingsprocessen. Ytterligare utveckling av sådana modeller kan förväntas, varför någon detaljstyrning inte bedöms vara ändamålsenlig.

Sammanhang för läkemedelsanvändning vid heroinberoende

Sjukvården har det direkta ansvaret för förskrivning/ordination av läkemedel för heroinberoende patienter. Ur ett patientperspektiv ingår dessa åtgärder i olika faser av en behandlingsprocess:

- Behandling av livshotande skador och tillstånd, framför allt andningsdepression vid överdos. Detta område hanteras i klinisk praxis av akutmedicinsk och anesthesiologisk personal, och avhandlas inte ytterligare i detta dokument.
- Akutbehandling, där fokus huvudsakligen ligger på behandling av sådan abstinenssymtomatologi och komplikationer som kräver det. Detta skede har traditionellt kallats ”avgiftning”. Termen är inte medicinskt korrekt, och har internationellt alltmer kommit att ersättas av andra. I internationell litteratur används begreppet ”medically supervised withdrawal”. På svenska kan detta översättas med ”medicinskt övervakad abstinensbehandling”, eller kort och gott abstinensbehandling, den term som framöver används här.
- Medverka till långsiktig behandling, vars syfte och fokus är att förhindra återfall, minska dödlighet och sjuklighet, och hjälpa patienten att uppnå bästa möjliga sociala funktion i ett liv utan missbruk.

Långsiktig behandling av heroinberoende är i normalfallet en utpräglat multidisciplinär angelägenhet. Socialtjänsten inom primärkommunerna utgör en viktig del av sammanhanget i vilket läkemedelsanvändningen sker. Enligt socialtjänstlagen har socialtjänsten det yttersta ansvaret för att personer med missbruk får den hjälp och vård som de behöver för att komma ifrån missbruket. Socialtjänsten skall planera hjälpen och vården i samförstånd med den enskilde och bevaka att planen fullföljs. Socialtjänstlagen är en ramlag, som inte i detalj anger hur insatserna skall förmedlas, vilket i bästa fall lämnar utrymme för ett flexibelt och resultatorienterat samarbete med sjukvården.

Detta dokument vill, förutom att stödja implementeringen av rationell läkemedelsanvändning, även tydliggöra behovet av ett allsidigt och integrerat omhändertagande av heroinnarkomaner. Socialtjänsten har ett gemensamt ansvar med sjukvården för att en integrerad vårdplanering kommer till stånd. Socialtjänsten kan i ett sådant sammanhang bl.a. ansvara för åtgärder som tillgodoser bostadssituationen, skapar struktur på vardagen genom meningsfull sysselsättning, tryggar försörjningen och stöder uppbyggandet av nätverk av meningsfulla relationer. En stabil bostads- och försörjningssituation, meningsfull sysselsättning och god struktur på vardagen, samt ett fungerande socialt nätverk är väsentliga komponenter för en framgångsrik vård av heroinberoende individer. I ett längre perspektiv representerar dessa aspekter värden i sig, som är nödvändiga för att patienten skall få en god livskvalitet.

Bakgrund

Klinik

Euforigivande och beroendeskapande egenskaper hos opiater (d.v.s. alkaloider med morfinliknande aktivitet, utvunna ur opiumvallmo) är kända sedan länge, och är resultatet av en för gruppen gemensam verkningsmekanism (för översikt, se (14)). Medlen binder således, på grund av strukturella likheter med kroppsegna opiatliknande substanser ("endorfiner"), till opiatreceptorer i hjärnan och aktiverar dessa. Hittills har tre huvudkategorier av receptorer klonats, benämnda μ , delta och kappa. Aktiveringen av främst μ - men i viss mån även delta-receptorer i hjärnområden som är involverade i grundläggande belönings- och motivationsmekanismer är avgörande för de euforigivande och beroendeframkallande effekterna. Kappa-receptorerna är istället involverade i olustkänslor som kan uppkomma vid abstinens från ett flertal beroendemedel.

Trots de gemensamma farmakologiska verkningsmekanismerna skiljer sig beroendepotentialen hos olika opiater och opioider (opiatliknande ämnen) starkt åt. Detta beror främst på två välkända faktorer:

- graden av receptoraktivering som respektive medel maximalt ger upphov till
- hastigheten med vilken receptoraktiveringen sker.

Heroin (diacetylmorfin) utgör idag det helt dominerande missbrukspreparatet inom opiatgruppen. Andra preparat som orsakar opiatberoende är opium (röks), morfin (administreras parenteralt eller peroralt), kodein (administreras normalt peroralt) samt övriga halvsyntetiska och syntetiska opiater (t.ex. ketobemidon, fentanyl). I likhet med andra opiater och syntetiska eller halv-syntetiska opioider ger heroin upphov till uttalad drogeufori och därmed positiv förstärkning (se faktaruta I) av drogsökande beteende och drogintag. Denna mekanism är särskilt viktig i initiala stadier av beroendeutvecklingen. Den utgör då ett viktigt incitament för fortsatt droganvändning, och är därmed en av flera tänkbara angreppspunkter för såväl farmakologisk som psykologisk behandling ((15; 16), se fig. 1, s 35).

Heroin injiceras, inhaleras (oegentligt kallat "röks") eller sniffas. Det akuta förloppet vid intravenös tillförsel eller inhalationsmissbruk beskrivs i klassisk litteratur som en process bestående av några på varandra regelmässigt följande faser, som är av betydelse för förståelsen av läkemedelsinterventionernas verkningsmekanism (13; 17). Benämningarna har inte fått etablerade svenskspråkiga motsvarigheter, varför de engelska termerna nämns här inom parentes (i Dole's ursprungliga beskrivning refererar "High" till såväl den korta "Rush"-fasen som den efterföljande mera lågradiga euforin):

1. En intensiv berusningskänsla ("Rush") som gör att den ofta jämförs med orgasmupplevelse. Varaktigheten är minuter.
2. En efterföljande mera stillsam eufori ("High"), som kan vara upp till en halvtimme.
3. En upplevelse av att vara i balans ("Straight") och må normalt, som varar i flera timmar.
4. Den sjukdomskänsla som signalerar abstinensens ankomst ("Sick").

Faktaruta 1. Grundläggande begrepp (18; 19).

Tolerans: Anpassning till mer eller mindre långvarig närvaro av en farmakologiskt aktiv substans. Tolerans yttrar sig i att effekten av en viss dos avtar, alternativt att högre dos får tillgripas för att uppnå samma effekt. Det kan finnas både metabolisk och farmakologisk tolerans, den första t.ex. genom att nedbrytande enzymer regleras upp, den andra genom att receptorer regleras ner. För opiaterna dominerar farmakologisk tolerans.

Abstinens: Om tolerans utvecklats kommer avbrott i tillförsel av substansen ofta att leda till symtom som vanligtvis är motsatta dem som åstadkoms av substansen. Detta avspeglar att ett nytt jämviktsläge (homeostas) inställt sig, som förutsätter närvaro av substansen, och leder till "bristsymtom" när denna saknas.

Korstolerans: Råder mellan två medel om en tolerans som utvecklats för ett av dem också kommer att gälla det andra (som alltså inte tidigare tillförts). Antyder gemensam verkningsmekanism. T.ex. har en person som utvecklat tolerans för heroin också tolerans för kodein, vilket avspeglar det faktum att båda verkar via samma opiatreceptorer.

Affinitet: Styrka med vilken en substans binder till sin mottagare (receptor) i hjärnan. Om en substans med hög affinitet finns i systemet kommer den att konkurrera ut andra eventuella substanser med lägre sådan, så att dessa inte kommer åt att stimulera receptorn. Exempel på detta är buprenorfin, vars höga affinitet gör att effekten (både vad gäller drogeufori och andningshämning) uteblir även om heroinet intas under pågående buprenorfin-medicinering.

Positiv förstärkning ("positive reinforcement"): Psykologisk term som innebär att ett beteende leder till sådana konsekvenser att beteendet tenderar att upprepas. Det står idag klart att positiv förstärkning har ett intimt samband med aktiveringen av lustupplevelser, t.ex. genom effekter av beroendeframkallande medel.

Negativ förstärkning ("negative reinforcement"): Ett beteende kan också komma att förstärkas om det leder till att något obehagligt elimineras. Exempel är minskad oro när alkohol intas.

Heroin är en så kallad full agonist, d.v.s. substansen kan till fullo aktivera opiat-receptorerna (fig. 2). Därutöver tas preparatet, på grund av sin höga fettlöslighet, mycket snabbt upp i hjärnan. Kombinationen resulterar i en kraftig drogeufori och hög missbrukspotential jämfört med t.ex. morfin. Sambandet mellan kinetik och subjektivt upplevd effekt är viktigt för förståelsen av heroinberoendet, och dess farmakologiska behandling.

Opiatreceptoraktivering leder utöver drogeuforin till andra välkända akut-effekter, såsom smärtdämpning, hämning av sekretion från såväl tarmmukosa som flertalet exokrina körtlar, samt hämning av respirationen. Den sistnämnda effekten kan leda till dödsfall i samband med överdosering. En annan dödsorsak är epileptiska kramper (20).

Upprepad tillförsel av heroin leder till snabb toleransutveckling för de akuta effekterna och innefattar både den av missbrukaren eftersökta euforin, och de toxiska bieffekterna, såsom t.ex. andningsdepressionen. Toleransutvecklingen kan leda till att patienten fordrar mångfaldigt högre doser och plasmakoncentrationer än vad som initialt krävdes för att uppnå en viss effektnivå, men även att flerfaldigt högre nivåer tolereras än vad som är fallet initialt utan att toxiska symtom framkallas. Toleransen återställs i flertalet fall under loppet av någon eller ett par veckor efter det att en abnorm receptoraktivering upphört. Om inte någon specifik behandling ges uppkommer under reverseringen av toleransen plågsamma, men endast i enstaka fall medicinskt farliga symtom, vilka huvudsakligen utgör spegelbilden av de akuta opiateffekterna. Det är behandling av dessa symtom som traditionellt men oegentligt kallats ”avgiftning”.

Efter en längre tids beroendutveckling tillkommer, utöver de akuta effekterna, ett kliniskt viktigt fenomen i form av en kraftig längtan efter drogen, som kan uppstå trots långa perioder av drogfrihet. Fenomenet kallas i engelskspråkig litteratur ”craving”, och benämns här i brist på bättre etablerat svenskt begrepp ”drogsug”. Fenomenet upplevs av patienter som centralt för att upprätthålla missbruket, och gör en drogfri tillvaro stundtals mycket plågsam. En klassisk beskrivning har påvisat att drogsug kan vara en betingad process, utlöst av drogrelaterade stimuli (21), och detta har på senare tid visat sig ha specifika underlag i form av att hjärnans olustcentra aktiveras (22; 23). Fenomenet uppträder dock även till synes spontant, och patienter som i många år varit drogfria rapporterar att de kan uppleva drogsug all sin vakna tid, och även i nattliga drömmar, som då ofta handlar om sprutor och kanyler. Drogsuget skapar förutsättningar för den andra huvudkomponenten som upprätthåller heroinberoendet – negativ förstärkning. Denna komponent blir sannolikt allt viktigare efter hand som beroendutvecklingen fortskrider, och utgör en annan viktig angreppspunkt för behandling (fig. 1).

Heroinberoendets klinik, sett i ett långtidsperspektiv, är därför en process som präglas av perioder av droganvändning, upprepade avbrott i denna, men även ständigt återkommande återfall. Under återfallen riskerar patienten att snabbt förlora mödosamt uppnådda behandlingsresultat, t.ex. vad gäller ekonomi, bostad, arbete, relationer och fysisk hälsa, och i nästa cykel få börja om från början, eller från ett ytterligare försämrat utgångsläge. Ledande forskare har påtalat behovet av att förstå detta ”kroniskt remitterande” förlopp hos heroinberoendet (24). Förloppet är inte olikt andra folksjukdomar med viktiga inslag av beteendekomponenter, t.ex. diabetes och högt

blodtryck. Detta perspektiv är nödvändigt för att på ett kliniskt meningsfullt sätt uppställa behandlingsmål, lägga upp behandlingen, och utvärdera behandlingseffekterna.

Etiologi och patogenes

Etiologin bakom heroinberoende är i likhet med så gott som alla andra komplexa sjukdomar, multifaktoriell. Det finns ett väl etablerat inflytande av såväl ärftliga som miljöbetingade riskfaktorer.

Samstämmiga tvilling- adoptions- och familjestudier visar således att det genetiska inflytandet, mätt som ärftlighet (d.v.s. den andel av variansen i risk för att utveckla tillstånden som förklaras av ärftlighet) för opiatberoende överstiger 50 procent (7; 25–29). Ärftligheten är sammansatt av en komponent som är gemensam för olika beroendemedel, och helt eller delvis relaterad till antisociala personlighetsdrag, och en som är specifik för opiaterna. Den drogspecifika komponenten är vid opiatberoende betydligt högre än vid beroende av andra medel. Inga enskilda genetiska faktorer bakom den relativt höga ärftligheten för opiatberoende är i dagsläget kända. Forskningen om vissa hypoteser är intensiv, men detta bedöms i dagsläget sakna klinisk relevans, och refereras därför inte ytterligare.

På motsvarande sätt är det inte säkerställt vilka specifika miljöfaktorer som ligger bakom den miljömässigt betingade andelen av risken. De ovan refererade studierna pekar på ett inflytande av faktorer som faller i de båda huvudkategorierna ”shared” och ”non-shared environment”, d.v.s. sådana som är respektive inte är gemensamma för exempelvis medlemmar i en familj. En övervikt för den senare kategorin av miljöfaktorer antyds av vissa av de refererade studierna. Bland hypoteser om miljöfaktorer som mött intresse och fått visst stöd finns bl.a. betydelsen av skilsmässa, psykisk störning hos föräldrarna (29), och socialt nätverk (30–32). Exempelvis har korrelationer mellan densiteten (tätheten) i det sociala nätverket och injektionsfrekvens rapporterats (33). Emellertid finns också data som motsäger enkla samband mellan socialt nätverk och droganvändning (32; 34). Det är på detta område betydligt svårare att etablera orsakssamband än korrelationer, bl.a. på grund av att bristande socialt nätverk både kan tänkas *orsaka*, men också *orsakas av* drogberoende eller preexisterande egenskaper hos individen som samtidigt utgör riskfaktorer för missbruksutveckling.

Kliniskt viktigare för en ändamålsenlig läkemedelsbehandling är en förståelse av patogenesen, d.v.s. de mekanismer som upprätthåller beroendet och i vilka läkemedel och andra terapeutiska interventioner kan gripa in. Beroendeutvecklingen av heroin är en gradvis och mångfacetterad biopsyko-social process, som innefattar (miss)anpassningar av grundläggande fysiologiska, psykologiska och sociala funktioner. Processen kan te sig olika hos olika individer utifrån individuella sociala och personliga förutsättningar. Beroendeutvecklingen har dock utifrån klinisk erfarenhet beskrivits som en karriär i några relativt enhetliga faser (35; 36): från experimentell användning, över ett rekreativstadium, till en adaptionsfas där livet och identiteten anpassas till droganvändningen, och slutligen ett tvångsmässigt (kompulsivt) missbruk. Denna beskrivning anger inte någon lagbunden och

för alla individer giltig process, men tydliggör två viktiga aspekter, som är välbelagda i andra sammanhang:

- De individuella riskfaktorerna samverkar med samhällsfaktorer, bland vilka tillgängligheten är viktigast. Interaktionen resulterar i att antalet individer som till sist utvecklar ett höggradigt beroende bestäms av antalet individer som experimenterar med medlen eller ägnar sig åt rekreativt bruk av dessa. Detta är samma väl etablerade samband som på alkoholområdet kommit att kallas ”totalkonsumtionsmodellen” (37). Denna modell tydliggör varför det är viktigt att så långt möjligt minimera experimentell eller rekreationell droganvändning.
- Hos den enskilda individen är missbruks- och beroendeutvecklingen en gradvis tilltagande process, vars kliniska yttringar och patogenetiska mekanismer vid olika tidpunkter är påtagligt olika, och därmed tillgängliga för olika typer av behandlingsåtgärder (38; 39).

Det fullt utvecklade beroendet är ett tillstånd som för många av heroinnarkomanerna kommer att leda till döden, för andra – ett mindre antal – så småningom kommer att avlösas av stabil drogfrihet, men för flertalet utgör ett kroniskt, remitterande tillstånd (24; 36; 40–47). De patogenetiska mekanismer som upprätthåller tillståndet innefattar långsiktiga, sannolikt permanenta omställningar i grundläggande motivationella system (39; 48–50). Omställningarna leder, i frånvaro av verksam behandling, till återkommande cykler, i vilka faser av allt intensivare drogintag och intoxication avlöses av perioder med allt mera plågsam dysfori och drogsug i såväl akut som förlängd abstinens, som i sin tur på nytt leder till drogsökande och intoxication. Utslagen i cyklerna blir allt större. Detta beror bl.a. på att motivationen för den appetitiva fasen, d.v.s. det drogsökande beteendet, med tiden ökar genom en process kallad sensitisering, samtidigt som belöningsvärdet av den konsumatoriska fasen, själva drogtagandet minskar. Detta leder till att behovet av drogintag blir allt större för att uppnå samma effekt. Parallellt sker en annan sensitiseringsprocess, i vilken också de negativa affektiva tillstånden under faserna av drogfrihet blir allt plågsammare, och därmed, genom negativ förstärkning, ökar skälen och motivationen för återfall. De ökande utslagen i dessa cykler har lett till begreppet ”spiralling distress” (38). Begreppet är kliniskt höggradigt relevant, bl.a. eftersom det direkt pekar mot angreppspunkter för verksam behandling med såväl farmakologisk som psykologisk metodik. Dessa introduceras längre fram i detta dokument.

En ytterligare postulerad patogenetisk mekanism har på senare tid fått alltmer ökad uppmärksamhet, men ännu inte utvärderats vetenskapligt inom beroendområdet (men väl på andra). Den har viktiga potentiella följder för behandlingen av narkomaner även när det gäller att utforma principerna för användning av läkemedel. Beskrivning av fenomenet härstammar från socialpsykologin, där det kommit att benämnas ”self-efficacy” (51–53). Begreppet refererar till personens kognitiva scheman och avser den egna förmågan att styra beteendet i riktning mot uppsatta och eftersträvarvärda mål. De upprepade cyklerna av ”spiralling distress” med åtföljande upprepade återfall minskar patientens ”self-efficacy”, och därmed både dennes förväntningar på, och förmåga att återta kontrollen över beteendet för att

styra detta i riktning mot önskvärda mål (38). Behandlingsmodeller som i alltför stor utsträckning övertar patientens ansvar riskerar bidra till denna process.

En delvis annorlunda hypotes som lanserats är att det uppenbart självdestruktiva beteendet hos narkomaner inte nödvändigtvis är utslag av en sådan "failure to self-regulate" (38), utan istället är uttryck för en process som grundar sig i en negativ självbild. I sina initiala faser anges denna process leda till utveckling av narkomani, och senare, när denna väl utvecklats, orsaka en genuin självdestruktivitet, som leder till att individen på ett mer eller mindre medvetet plan eftersträvar de katastrofala konsekvenserna av missbruket. Dessa uppfattas enligt modellen som rimliga utifrån patientens känslor av värdelöshet. Hypotesen tycks ta fasta på en kliniskt relevant företeelse. Många heroinberoende patienter har en starkt uttalat negativ självbild, och upplever en hopplöshet som kan komma till uttryck i en genuin självdestruktivitet, inklusive mer eller mindre avsiktliga överdoser. Detta tycks dock i flertalet fall vara relaterat till psykiatrisk co-morbiditet i form av egentlig depression, svåra krisreaktioner och/eller personlighetsstörning av borderlinetyp. Det kan noteras att olika tekniker för att minska självskadebeteende även hos de allra svåraste av dessa patienter på senare tid blivit tillgängliga (54–56). För populationen i stort tycks hypotesen motsägas av att heroinnarkomaner flertalet fall både eftersträvar och uppnår en social anpassning om de bara ges en verksam behandling, som förhindrar eller minskar frekvensen av återfall. Resultaten av framgångsrik behandling tycks peka på att även heroinnarkomanerna i grunden strävar efter samma mål som flertalet av oss: att älska och arbeta, eller med andra ord att uppnå givande relationer och meningsfull sysselsättning (11; 12).

Heroinberoende är ett tillstånd med hög sjuklighet och dödlighet

Epidemiologiska data är p.g.a. gruppens levnadssätt och tillståndets natur inte helt enkla att få fram. Det material som ger bäst uppfattning om den svenska situationen är framför allt s.k. case-findingstudier som är behäftade med många begränsningar, men kan ge användbara uppskattningar av prevalensen, i vissa fall med tillförlitlighetsmått baserade på s.k. capture-recapture-metodik. Sådana undersökningar har återkommande genomförts av Centralförbundet för Alkohol- och Narkotikaupplysning (CAN). Undersökningar har gjorts 1979, 1992 och 1998 (UNO- respektive MAX-undersökningarna). I dessa undersöktes förekomsten av tungt missbruk enligt definitionen: "en person som antingen har injicerat narkotika någon gång under de senaste tolv månaderna eller använt narkotika dagligen eller som gott som dagligen under de senaste fyra veckorna oavsett intagnings-sätt."

Den senaste undersökningen, som publicerades 2001 och baseras på data från 1998 (57), visar på en kraftig ökning av det tunga narkotikamissbruket i Sverige. Prevalensen i hela landet, per 100 000 invånare mellan 15–54 år, har sedan 1979 ökat från ca 350 till ca 550. I storstadsområdena är situationen betydligt allvarigare, med nästan dubbelt så hög prevalens i Stock-

holms- och Malmöregionerna, och ca 50 procent högre i Göteborgsområdet jämfört med riksgenomsnittet. Av samtliga inrapporterade för tungt missbruk var 73 procent män och 27 procent kvinnor.

Av individer med tungt narkotikamissbruk beräknas andelen personer med opiater (väsentligen liktydigt med heroin) som dominerande preparat uppgå till 28 procent, vilket motsvarar en prevalens av ca 0,15 procent för åldersgruppen 15–54 år. Två trender är därutöver tydligt urskiljbara: heroinet, vars användning tidigare främst förekommit inom en relativt begränsad kärngrupp av missbrukare, intar en alltmer framträdande position. Vidare blir blandmissbruk allt vanligare, vilket innebär att behandlingsstrategier som inriktas på ”rena heroinister”, d.v.s. utesluter patienter med annat missbruk och beroende, blir alltmer otillräckliga i den kliniska verkligheten.

Med alla medicinska och sociala mått mätt är heroinberoende ett mycket allvarligt tillstånd. Den mest uppenbara konsekvensen är en hög mortalitet, som drabbar unga människor. Dödligheten för obehandlade heroinnarkomaner med ett beroende motsvarande patienterna i den svenska metadonunderhållsbehandlingen var ca 60 gånger högre än hos matchade individer i normalbefolkningen (9), medan dödligheten hos mer oselecterade heroinister var 20 gånger förhöjd. Hos hela populationen intravenösa missbrukare, som väsentligen domineras av amfetaminnarkomaner finner man ”endast” en femfaldig förhöjning av dödligheten, vilket illustrerar heroinberoendets särskilt allvarliga konsekvenser (45; 58). Sammanställning av amerikanska data har redovisat en årlig mortalitet i totalpopulationen av opiatberoende patienter på 2,1 procent före metadonunderhållsbehandlings introduktion, och 1,3 procent därefter; för undergrupper med ett mera uttalat beroende har dock betydligt högre årliga mortalitetstal rapporterats (7).

I absoluta tal har den narkotikarelaterade dödligheten i Sverige ökat under en längre tid (59), med ca 310 avlidna i narkotikarelaterad död under 2001. Fram till mitten av 1970-talet låg antalet fall av narkotikarelaterad dödlighet på en låg och relativt stabil nivå, under 50 fall per år. Därefter har antalet fall successivt ökat. Initialt kunde ökningen förklaras med att heroin på allvar introducerades i Sverige 1974, medan en allt större sårbarhet och sjuklighet hos en åldrande missbrukspopulation kan förklara en del av ökningen under senare år. Denna orsak är dock av underordnad betydelse för den totala ökningen, eftersom ingen minskning skett av antalet döda bland missbrukare i de yngre åldersgrupperna. Ett utbrett blandmissbruk av olika narkotikapreparat och alkohol utgör sannolikt en delförklaring till den ökande mortaliteten. I MAX-undersökningen rapporteras t.ex. att 42 procent av den tunga missbrukargruppen även använder alkohol. Den viktigaste orsaken till ökande totalmortalitet torde emellertid helt enkelt vara det ökande antalet missbrukare, och en relativt sett allt vanligare användning av heroin.

Överdödligheten vid heroinberoende påverkas av ett flertal faktorer, som ofta inte är inbördes urskiljbara, särskilt om inte någon obduktion kommer till stånd. Bland dessa förekommer överdoser, infektioner (sepsis och endokardit, hiv, hepatit-B, hepatit-C) och vad som kan rubriceras som våldsam död (45; 46; 60; 61). Även de narkomaner som inte avlider till följd av missbrukskomplikationer har en omfattande sjuklighet och kostnadskrävande sjukvårdskonsumtion. Hiv-smittade narkomaner har dessutom ofta svårigheter att sköta medicinering som kan hålla infektionen under kontroll.

Bland konsekvenserna av heroinberoende finns givetvis också omfattande kriminalitet och prostitution, arbetslöshet, hemlöshet och andra negativa sociala konsekvenser.

Diagnostik, bedömning och uppföljning

Behovet av diagnostisk precision och strukturerad bedömning vid missbruk

Korrekt behandling av beroendepatienter förutsätter på samma sätt som på andra områden att behandlingsval föregås och styrs av en stringent diagnostik. Diagnostiken syftar till att

- identifiera heroinanvändningen där sådan finns utan att (för närvarande) vara känd, så att rätt problem kommer i fokus för behandling
- avgöra om patientens heroinanvändning är uttryck för ett etablerat beroende. Denna diagnoskategori har långtgående konsekvenser för vilken behandling som kan förväntas vara verksamt
- grovt gradera beroendet som grund för att matcha behandlingsinsatsernas intensitet till de aktuella behoven
- fastställa om andra missbruksmedel används, och i så fall få till stånd en beskrivning av graden och arten av sådan användning, så att det bl.a. kan klarläggas om denna faktor påverkar vilka behandlingsalternativ som kan bli aktuella
- på ett allsidigt bio-psyko-socialt sätt bestämma patientens problemtyngd, bl.a. vad avser missbruk av illegala droger och alkohol, kriminalitet, psykiatrisk och kroppslig sjuklighet, samt bostads-, försörjnings- och familjesituation.

Att identifiera och diagnosticera patienter är främst ett ansvar för socialtjänsten och sjukvården. Det är dock viktigt att såväl socialtjänsten som sjukvården medverkar till att sprida kunskap om patientgruppen till andra samhällsinstanser där möjlighet till tidig upptäckt och intervention finns, t.ex. inom skolan, polisväsendet och kriminalvården.

Den kunskap som fås om patienten syftar till en behandlingsplanering, som kan ligga till grund för en heltäckande behandling.

Tecken

Opiatanvändning kan vara dold under långa perioder, och under andra vara känd för vissa instanser, men inte för andra. Heroinister kan ha omfattande sjukvårdskontakter till följd av problem direkt orsakade av missbruket, såsom infektioner eller psykiska besvär, utan att heroinanvändningen är känd för behandlaren. De socialt utslagna och svårt stigmatiserade narkomanerna, hos vilka missbruket är uppenbart, utgör idag en minoritet, och i tidigare faser av missbrukskarriären kan problemen vara betydligt mindre påfallande. När problematiken är identifierad, t.ex. inom missbrukarvården, kan

diagnosen och sammanhangen tyckas självklara. I familjelivet, på skolorna, i sjukvården i övrigt är situationen en helt annan.

Tidig problemidentifiering kan bidra till framgångsrik behandling. Det är därför viktigt att kunskap om tecken på drogproblem ökar i samhället. Det finns många tecken som kan rikta uppmärksamheten mot eventuella problem, särskilt hos ungdomar:

- ”Knickar” i utvecklingen, där resultat, närvaro och uppförande i skolan till synes oförklarligt försämras, liksom beteendet i hemmiljön
- Plötslig, oförklarlig och konstant brist på pengar, eller oförklarlig förekomst av kapitalvaror och pengar
- Kraftiga svängningar i humör, stämningssläge och energi, omvänd dygnsrytm eller apati. Vid användning av cannabinoider även kombinerat med nedsatt minne.
- Vistelse i riskmiljöer eller i subkulturer där kriminalitet och normöverträdelser ingår.
- Stickmärken, som är lätta att upptäcka om ordentlig kroppsundersökning kommer till stånd, men som annars lätt förbises.
- Pupillstorleksförändringar, som teoretiskt kan ha många orsaker, men som hos ungdomar och unga vuxna i aktuella grupper i praktiken sällan är utslag av annat än droganvändning. Knappnålpupiller hos en självförsjunknen ung vuxen med lätt glansiga ögon bör således självklart leda tankarna till opiater.

Droganalyser

Droganalyser kan användas för att diagnostisera heroinanvändning, följa upp behandling, skapa en drogfri vårdmiljö och ge underlag för intygsskrivning (18; 62–64). Principerna för användning av droganalyser blir något olika beroende på frågeställningen och syftet. Dessa måste därför alltid vara klara.

Urinprovtagning för droganalyser innebär alltid ett ingrepp i den personliga integriteten. Den är inom sjukvården alltid frivillig, i motsats till exempelvis rena övervakningsåtgärder som kan vara aktuella inom kriminalvården. När provtagning används inom sjukvården måste det därför ske utifrån en genomtänkt etisk plattform och i samråd med patienten. I sämsta fall kan provtagningen annars bli en oacceptabel integritetskränkning, som patienten tvingas utstå i en utpressningssituation: om inte patienten accepterar provtagningen fråntas han/hon en potentiellt livsuppehållande behandling.

Under mera gynnsamma betingelser kan emellertid samma provtagning förvandlas till ett för behandlaren och patienten gemensamt arbetsredskap. Med hjälp av detta verktyg kan behandlingsutfallet fortlöpande monitoreras, för att på effektivast möjliga sätt initiera stödinsatser när behandlingen sviktar. Det är uppenbart att urinprover använda på det sättet är i patientens bästa intresse, och kan förbättra behandlingsutfallet även för patienter som annars har svårt att uppnå drogfrihet (65). En sådan etiskt och medicinskt försvarbar användning av analyserna förutsätter att patienten är välinformerad och lämnar sitt samtycke till en tydligt beskriven och gemensamt överens-

kommen modell. Sekretess måste i så fall gälla för resultat av droganalyser på samma sätt som för övriga uppgifter om den enskildes hälsa.

I situationer där svar från ackrediterat laboratorium inte kan inväntas kan så kallade patientnära analyser användas (se t.ex. (18; 66)), t.ex. med urinstickor, dock endast om hänsyn tas till följande:

- Snabbtesterna har betydligt sämre precision än konventionella laboratorietester men kan med acceptabel säkerhet hjälpa till att *utesluta* aktuell drogpåverkan när utslaget på snabbtester är negativt avseende opiater, cannabis och amfetamin. För bensodiazepiner gäller att snabbtesterna bl.a. inte förmår detektera flunitrazepam med tillräcklig känslighet. Tillförlitligheten hos snabbtesterna är sämre vid positivt utslag. Screening med snabbtester ger ungefär fem procent falskt positiva resultat, framför allt för amfetamin, cannabis och bensodiazepiner. En vanlig orsak till falskt positiva amfetaminanalyser är behandling med vissa nyare antidepressiva medel (venlafaxin, Efexor).
- Analys med snabbtester är inte tillräckligt tillförlitlig för att kunna användas i ärenden av legal natur, t.ex. LVM, LVU och körkortsärenden.
- När snabbtester används skall deras användning dokumenteras och kvalitetssäkras som all laboratorieanalys, i samarbete med ackrediterat laboratorium som kan lämna närmare upplysningar om principerna för detta.
- Resultat av patientnära analyser är preliminära, och måste användas med hänsyn tagen till detta.

En vanlig användning av urinalyser är när långtidsbehandling följs upp för att säkerställa att den leder till drogfrihet, och snabbt identifiera återfall, så att stödåtgärder kan sättas in innan dessa hunnit progrediera på ett destruktivt sätt (12; 65). Med hänsyn till heroinetts halveringstid kräver detta provtagning två till tre gånger i veckan.

Centrala diagnostiska begrepp: missbruk och beroende

Identifiering av heroinanvändning är endast ett första steg i diagnostiken av heroinmissbrukare. Centralt i en fortsatt bedömning och behandlingplanering är att kunna avgöra om det finns ett beroende, att i så fall grovt gradera detta, och att få till stånd en allsidig bedömning av missbrukarens problem. Beroendediagnostiken beskrivs nedan, medan bedömningen av problemtyngden följer i nästa avsnitt.

Missbruk är ett ofta förekommande begrepp, som i vanligt språkbruk refererar till all sorts narkotikaanvändning, från ett enstaka rekreativt bruk till tvångsmässig användning i sena stadier av karriären. Det är uppenbart att begreppet i denna form är otillräckligt för att bidra till en ändamålsenlig behandlingsplanering. I etablerad medicinsk terminologi enligt Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV; (67)) utgörs missbruk av all destruktiv användning av droger, enligt kriterierna i Faktaruta 2, som inte utgör ett regelrätt beroende. Missbruk är alltså det av de två tillstånden som har den lägre digniteten och svagare diagnostisk precision. När det

gäller illegala narkotiska preparat är diagnosen enkel: Varje icke-medicinsk användning av opiater som inte klassificeras som ett beroende utgör ett missbruk. Det kan noteras att missbruksdiagnosen baseras på ett relativt snävt spektrum av beteendemanifestationer, som varierar mellan olika tider och kulturer. Det kan därmed ifrågasättas om det är berättigat att se tillståndet i medicinska termer.

Helt annorlunda förhåller det sig med den minoritet av individer (10- 15 procent (68)) som går vidare från enstaka experimentell eller rekreationell användning av droger till en tvångsmässig användning med uppenbart grava konsekvenser för individen. Kärnan i denna utveckling och dess yttringar är anmärkningsvärt konstant mellan kulturer och tidevarv, och avspeglar den betydligt mer specifika och medicinskt stringenta beroendediagnosen (Faktaruta 3), som utgör det centrala diagnostiska begreppet på området. Historiskt sett har olika kliniska fenomen framhållits som grund för att diagnostisera beroende. Inom traditionell medicinsk praxis har fysiologiska fenomen (tolerans och abstinens) betonats och ansetts vara såväl nödvändiga som tillräckliga för en beroendediagnos. Andra inriktningar har istället beskrivit sociala funktionsvariabler och/eller psykologiska fenomen som avgörande för att ta ställning till om någon är beroende. Idag finns dock en bred samsyn (se t.ex. (7)) om att

- beroende är ett relativt väl definierat begrepp, som kännetecknas av samma grundläggande symtom oavsett vilket preparat det gäller, och som är av stor klinisk betydelse för att bedöma långtidsförlopp och behandlingsbehov
- beroende är ett sammansatt tillstånd, som kommer till uttryck i en mångfacetterad bio-psyko-social symtomatologi
- inget symtom är ensamt varken nödvändigt eller tillräckligt för att beroende skall anses finnas
- beroende är ett graderat tillstånd, med ett slags tröskel, angiven enligt DSM-manualen som förekomst av tre symtom enligt Faktaruta 3. När minst tre av symtomen uppträder medför detta viktiga konsekvenser för förlopp och behandling
- förekomsten av beroende avspeglar bl.a. långsiktig neuroadaptation i centrala nervsystemet, som delvis är bestående (49), varför man i faser utan aktiv droganvändning talar om beroende i (varierande grader av) remission.

Konklusion (1A)

Behandlingsplanering vid heroinnarkomani kräver

- en systematisk diagnostik av beroende enligt här angivna eller motsvarande kriterier
- ungefärlig bestämning av graden av beroende, som står i proportion till antalet kriteriesymtom.

Det finns inom sjukvården en tradition av att endast läkare fastställer diagnoser. I realiteten är dock läkarresurserna inom specialiserad beroendevård ofta mycket begränsade. Ur patientens synvinkel är det mer angeläget att

diagnostiken kommer till stånd och håller god kvalitet. Klinisk erfarenhet från såväl USA som Sverige visar att andra yrkeskategorier, t.ex. sjuksköterskor, psykologer och socionomer, efter adekvat utbildning kan arbeta med diagnostik av beroende och göra det med hög kvalitet. Omvänt gäller att varken läkarlegitimation eller specialistkompetens är en garanti för adekvat diagnostisk kompetens. Utbildning i diagnostiska metoder är därför ett angeläget område för framtida insatser. Sådan utbildning kan förhoppningsvis också bidra till framväxten av ett gemensamt språk och en kunskapsbas som främjar samverkan mellan socialtjänsten och sjukvården, och mellan olika professioner.

Ett hjälpmedel för diagnostik är strukturerade intervjuer, bland vilka kan nämnas den internationellt vedertagna Structured Clinical Interview for Diagnosis (SCID, (69; 70)), som även finns i svensk översättning. Intervjun innehåller en beroendemodul som kan användas fristående från den övriga intervjun. Hjälpmedlen är av stort värde men kräver utbildning och tydlig ansvarsfördelning.

Faktaruta 2. Missbrukskriterier enligt DSM IV (18; 67).

Missbrukskriterier. För diagnos skall ett eller flera av kriterierna vara uppfyllt, upprepat eller varaktigt under en och samma tolv månadersperiod:

- Upprepad droganvändning som leder till att individen misslyckas med att fullgöra sina skyldigheter i skolan, på arbetet eller i hemmet. Ex.: trött och okoncentrerad på arbetet, dåliga prestationer, upprepat frånvaro på arbetet; misskötsamhet eller skolk i skolan; vanskötsel av barn eller hushåll.
- Upprepad användning av drogen i situationer som medför risk för fysisk skada. Ex.: bilkörning; arbete vid maskin.
- Upprepade kontakter med rättvisan. Ex.: rattfylleri, störande beteende.
- Fortsatt användning trots pågående eller återkommande sociala problem.

Beroendekriterier. För diagnos krävs ett maladaptivt substansbruk som leder till kliniskt signifikant funktionsnedsättning eller lidanden, vilket tar sig uttryck i minst tre av följande kriterier under loppet av en och samma tolv månadersperiod:

- Tolerans, som kommer till uttryck i antingen behov av större dos (mer än 50 procent) för samma effekt; eller påtagligt minskad effekt vid tillförsel av samma dos.
- Abstinens, som kommer till uttryck i antingen för drogen specifika symptom vid avbruten tillförsel; och/eller intag av drog, eller korstolerant drog, för att lindra/ta bort symptom.
- Intag av större mängd eller under längre tid än vad som avsågs ("kontrollförlust").
- Varaktig önskan, eller misslyckade försök att minska/kontrollera intag.
- Betydande andel av livet ägnas åt att införskaffa, konsumera och att återhämta sig från användning av drogen.
- Viktiga aktiviteter (socialt, yrkesmässigt, fritidsintressen) ges upp eller avtar på grund av droganvändningen.
- Fortsatt droganvändning trots vetskap att den har orsakat eller förvärrat fysiska eller psykiska besvär av varaktig eller återkommande natur.

Den svenska versionen av DSM-manualen innehåller direkta översättningar till den i svensk sjukvård vedertagna sjukdomsklassifikationen enligt WHO:s klassifikationssystem ICD 10.

Allsidig kartläggning och problemtyngdsbedömning

Heroinberoende är ett mångfacetterat syndrom, som leder till problem inom ett brett spektrum av funktioner. Behandlingsåtgärder som fokuserar på droganvändningen är alltid centrala i behandlingsplaneringen, men strukturen inom vilken behandling ges, liksom behovet av andra behandlingsinsatser är avhängiga ett antal andra faktorer. Bred kartläggning och bedömning av dessa utgör nödvändiga förutsättningar för en framgångsrik behandlingsplanering. Denna bör ske i samverkan mellan personal med olika kompetenser som tillsammans täcker patienternas hela problematik.

Konklusion (1C)

Förutom syndromdiagnostik behöver bedömning av heroinnarkomaner inför planerad behandling innefatta en kartläggning av problemtyngden inom ett brett spektrum av områden som är relevanta för behandlings- och stödbehoven. Dessa områden är framför allt:

- narkotikamissbruk, inklusive användning av andra preparat än opiater
- eventuellt alkoholmissbruk
- somatisk ohälsa
- psykisk ohälsa
- bostadssituation
- försörjnings- och sysselsättningssituation
- familje- och nätverkssituation
- kriminalitet.

Därutöver är kunskap om tidigare behandlingsinsatser, patientens belägenhet i en motivationsprocess och personlighetsfaktorer viktiga. Behandlingsplaneringen behöver även kunna ta hänsyn till patientens kön samt den kulturella bakgrunden.

Väl utprovade hjälpmedel finns för bedömningsarbetet. Det internationellt mest etablerade utgörs av Addiction Severity Index (ASI; (71)), som varit föremål för utvecklingsarbete med stöd av Socialstyrelsen och avser arbete med vuxna missbrukare. Det baseras på en semi-strukturerad intervju som kräver ca två dagars utbildning och i normalfallet kan genomföras under ett samtal om ca en timme. Adolescent Drug Abuse Diagnosis (ADAD; (72)), är ett hjälpmedel som bygger på likartade principer som ASI för vuxna, men har utvecklats för att ta hänsyn till de speciella behoven vid arbete med ungdomar. Vid arbete med personer i åldrar 18–20 år kan båda instrumenten i praktiken vara användbara, och valet avgörs från fall till fall av intervjuaren.

De strukturerade intervjuerna omfattar i praktiken problemområden som normalt ändå ingår i bedömningssamtal, men de systematiserar samtalet, säkerställer att alla problemområdena blir belysta, ger ett mått på problemtyngden inom respektive område, och har dessutom en stor fördel i att göra patienten delaktig på ett sätt som enligt klinisk erfarenhet upplevs som mycket positivt. Intervjun fyller även funktionen att identifiera eventuella områden där det kan finnas anledning att gå vidare med fördjupad diagnostik, t.ex. psykiatrisk sjuklighet. Intervjuresultatens semi-kvantitativa karaktär lämpar sig också väl för att följa upp en behandling. Att använda enhetlig metodik i båda dessa faser har både praktiska och pedagogiska fördelar.

Behandling

Patientens mål

Majoriteten av de patienter som söker sig till läkemedelsassisterad behandling betraktar detta som ett stort och viktigt steg. De har som regel bakom sig upprepade och misslyckade behandlingsförsök utan användning av läkemedel, och kan ha en mycket skeptisk hållning till såväl sjukvården som socialtjänsten. Nu står de i begrepp att pröva en ny behandlingsform och få en möjlighet att återvända till samhället. De förhoppningar de knyter till behandlingen handlar i regel om en återgång till ett stillsamt "Svensson-liv", att kunna lämna kriminell verksamhet och prostitution bakom sig, leva på beskattade inkomster, återerövra samhällets förtroende och respekt för den egna personen. Patienterna är idag ofta välinformerade. De har via Internet och från andra källor satt sig in i dokumentationen för olika behandlingsmetoder och vet att läkemedelsassisterad behandling kan hjälpa även svåra missbrukare att bli fullt arbetsföra. Med detta som bakgrund är det förståeligt om förväntningarna ofta är högt ställda, och att patienterna drömmer om en ny autonomi som skall ersätta missbrukarens påfrestande tillvaro. Det är angeläget att dessa förväntningar möts av kunnig, professionell men också engagerad personal, som kan kanalisera förväntningarna i ett effektivt behandlingsarbete.

Mål för abstinensbehandling

Abstinensbehandling syftar till att minska risken för allvarliga somatiska och psykiatriska komplikationer i samband med allvarliga abstinensstillstånd. Den syftar även till att minska subjektiva besvär och underlätta för att långsiktig behandling kan planeras och inledas. Av dessa skäl måste abstinensbehandling vara tillgänglig. Det saknas dock data för att abstinensbehandlingen i sig har gynnsamma långtidseffekter (7; 73). Abstinensbehandling som inte följs upp av verksam långsiktig behandling förbrukar därmed resurser utan att åstadkomma medicinsk nytta. Behandlingen kan till och med ställa patienten i en sämre situation, genom att patientens tolerans avklingar under vårdtiden, vilket å ena sidan kan vara önskvärt med tanke på fortsatt behandling, men å andra sidan ökar risken för död i överdos (se t.ex. (74; 75)).

Detta övervägande skall inte tas till intäkt för att patienter inte skall erbjudas abstinensbehandling av sjukvården. Istället leder det till två slutsatser:

Konklusion (2A)

- att verksam långtidsbehandling, i sjukvårdens och/eller socialtjänstens regi, finns tillgänglig för att ta vid direkt efter abstinensbehandlingen för den patient som så önskar
- att abstinensbehandling i första hand erbjuds dem som vill medverka i en sådan vårdkedja, och annars endast de som av akuta medicinska skäl måste behandlas, eller för att skapa möjlighet för motivationsbehandling.

Den kontakt som sker under abstinensbehandlingen är betydelsefull för att skapa och vidmakthålla motivationen till fortsatta behandlingsinsatser. Viktigt för att uppnå detta syfte är att omhändertagandet sker i en trygg och säker miljö, med ett professionellt och förtroendefullt bemötande och god tillgång till personal med kunskaper i motiverande samtal.

Strategier för läkemedelsanvändning vid abstinensbehandling

Abstinensbehandlingens mål, att på ett kontrollerat sätt reversera opiat-toleransen, kan uppnås med flera läkemedel, och detaljerna kan varieras i det oändliga. Med hänsyn till vilken plats abstinensbehandlingen enligt ovan har i den övergripande behandlingsprocessen är det inte ändamålsenligt att alltför stora ansträngningar läggs på valen mellan tänkbara alternativ och på individuell anpassning av behandlingen. Detta riskerar att förskjuta fokus i behandlingsplaneringen från långsiktigt viktiga frågeställningar. Det bedöms viktigare att hitta en acceptabel modell och så långt möjligt följa denna. Mot den bakgrunden begränsas framställningen här till några basfakta.

För att uppnå kontroll av opiat-abstinenssymtom kan vilken opiat-agonist som helst med långsam elimination användas. De substanser som i praktiken kommer i fråga i dagsläget på grund av god säkerhet och dokumenterad effektivitet är buprenorfin (1; 76) och metadon (1; 73). Dextropropoxifen, som haft en omfattande användning, kan däremot inte ha någon plats i arsenalen, därför att systematiska data saknas vad gäller dess effektivitet, men framför allt på grund av bristfällig säkerhet (18).

I viss mån kan abstinenssymtomen även kontrolleras med den alfa-2-adrenerga agonisten klonidin (catapresan). Denna minskar dock främst autonoma abstinensmanifestationer, medan de psykologiska symtomen vid abstinens förblir relativt opåverkade (77). Substansen är också mindre effektiv än de opioida agonisterna (73; 76).

Opiat-antagonisten naltrexon har lanserats som ett möjligt redskap vid abstinensbehandling. Preparatet utlöser istället för att dämpa abstinenssymtomen, men om man under tiden sätter in andra interventioner kan symtomen blir hanterbara och därmed reverserar toleransen snabbare. Behandlingen har därför prövats dels under narkos, dels med mera lågradig sedation (76; 78). Det har tagit lång tid innan kontrollerade data kommit fram om naltrexon under narkos. När dessa nu blivit tillgängliga framkommer en blygsam och övergående positiv effekt i jämförelse med klonidin ensamt (79). I kombination med de stora kostnaderna och narkosens sedvanliga risker,

samt sett mot bakgrund av abstinensbehandlingens plats i den övergripande behandlingsprocessen, kan denna procedur inte anses ha någon plats annat än i forskningssammanhang. Naltrexon under låggradig sedation medför inte samma överväganden vad gäller kostnader eller säkerhet men tycks inte heller erbjuda några kliniskt användbara fördelar.

Behandling av heroinabstinens är i Sverige av tradition en slutenvårdsangelägenhet. Detta har främst betingats av praktiska och säkerhetsmässiga hänsyn snarare än absoluta medicinska behov eller tydligt evidens. Så länge t.ex. dextropropoxyfen användes var läkemedelsadministration nödvändig vid tre till fyra tillfällen per dygn. För att förhindra läckage av beroendemedel till missbruksmiljön och/eller risker av interaktion med missbruksmedel var då slutenvård närmast nödvändig. Såväl buprenorfin som metadon kan under övervakning administreras vid ett mottagningsbesök per dygn och reducerar riskerna, utan att dock helt eliminera dem eftersom potentialen för interaktioner vid samtidigt missbruk kvarstår.

Konklusion (1B)

Val av läkemedel för abstinensbehandling

- Klonidin, buprenorfin och metadon har alla plats i abstinensbehandling av heroinister.
- Klonidin är i första hand lämpligt för behandling av mera låggradiga symtom, och när autonoma symtom dominerar.
- Buprenorfin är användbart och tillräckligt vid behandling av flertalet abstinenser som kräver läkemedelsbehandling.
- Metadon är användbart, men bör på grund av sina övriga egenskaper förbehållas mycket höggradiga abstinenssyndrom som inte kunnat kontrolleras på annat sätt, samt specialfall; vid graviditet är t.ex. metadon det hittills bäst dokumenterade medlet.
- Dextropropoxyfen har ingen plats i abstinensbehandlingen på grund av bristfällig dokumentation för effekt och oacceptabel säkerhetsprofil.
- Naltrexon under narkos har ingen plats i abstinensbehandlingen då analys av såväl risk-nytta som kostnad-nytta är oacceptabla.
- Naltrexon under låggradig sedation, t.ex. med klonidin är en experimentell behandling som för selekterade patienter kan vinna insteg i kliniken på sikt, men som tills vidare måste förbehållas experimentell användning i forskningssammanhang.
- Om det finns skäl att prioritera säkerheten bör läkemedelsbehandling av heroinabstinens ske i slutenvård. Öppenvårdsbehandling tycks fullt genomförbar, och har lägre kostnad per behandling, men kostnaden per uppnådd effekthet är likvärdig, varför andra skäl bör finnas om behandling i öppen vård skall väljas.

Empiriska data, om än begränsade, har visat på lovande resultat med ett sådant upplägg (80; 81). Öppenvårdsbehandling av abstinens kan te sig attraktiv ur kostnadssynvinkel, men vid en analys av kostanseffektiviteten fanns ingen skillnad mellan modellerna (82), medan säkerheten rimligen är högre i

en slutenvårdsmodell. En sådan får därför tills vidare betraktas som första-handssval.

Mål och övergripande överväganden för långtidsbehandling

Opiatberoendet är ett kroniskt tillstånd med skovvis förlopp, och kan kräva livslång behandling (36; 40–44; 80). En förståelse av detta är nödvändig för att värdera och sätta in olika typer av behandlingsåtgärder i rätt sammanhang (24).

All behandling som i sina enskildheter beskrivs nedan måste utgå från en genomtänkt etisk plattform, som anger vissa utgångspunkter för arbetet. Till dessa hör att patienterna bemöts och behandlas med respekt och värdighet, oberoende av etnisk bakgrund, ålder, kön, handikapp och sexuell orientering. Behandlingen skall styras av patientens individuella behov, och ges av kompetent och lyhörd personal, som arbetar enligt professionella principer, respekterar tystnadsplikten, och bemödar sig om goda relationer inom behandlarnätverket.

Det är väl belagt i samstämmiga randomiserade studier och i observationsstudier (för referenser, se den härnäst citerade sekundärlitteraturen), samstämmiga sekundära analyser av denna litteratur, och tongivande internationella konsensusdokument (1–3; 5–7; 81; 82) att läkemedelsassisterad behandling av heroinberoende på ett gynnsamt sätt kan påverka tillståndets förlopp vad gäller:

- kvarstannande i behandling (retention). Studier av naturalförloppet hos heroinberoende gatumissbrukare visar att endast ca 10–15 procent kvarstannar i kontakten om inte en komponent av verksam läkemedelsbehandling ingår
- missbruk
- social funktion, i flertalet studier innefattande effekter på kriminalitet
- mortalitet.

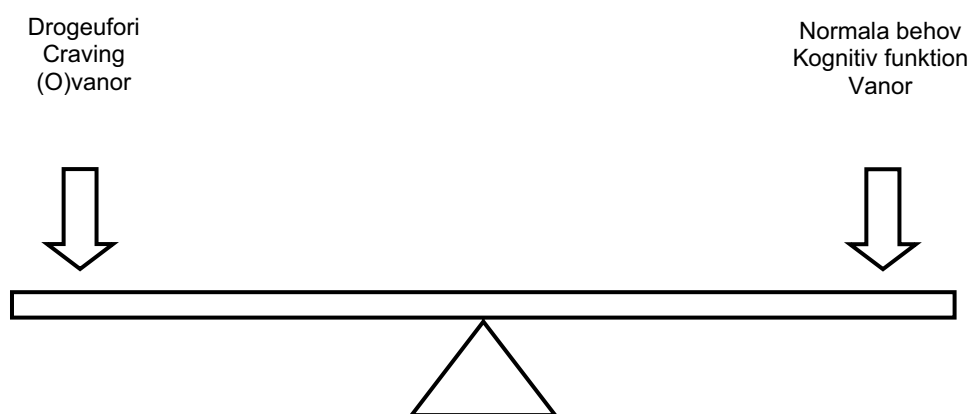
Läkemedelsassisterad behandling av heroinberoende är hälsoekonomiskt mycket fördelaktig. Kostnaden per vunnet livsår har i amerikanska studier beräknats till ca 60 000 kronor, och ca 100 000 kronor per kvalitetsjusterat livsår (QALY). Detta är nästan tio gånger lägre än den gräns som anses rimlig inom övrig sjukvård (83–85). Beräkningen tar då inte hänsyn till övriga samhällsekonomiska vinster av effektiv missbruksbehandling i form av minskad kriminalitet och vårdkonsumtion.

Sammantaget leder medicinska, sociala, etiska och ekonomiska argument till en entydig slutsats, som är identisk med den som tidigare utfärdats av National Institutes of Health i USA (7):

Konklusion (1B)

Behandling innehållande en komponent av verksam farmakoterapi, under reglerade former som beaktar andra rimliga intressen, måste vara tillgänglig för alla opiatberoende personer som behöver och önskar få sådan behandling.

I avsnittet Etiologi och patogenes presenterades förändringar i grundläggande motivationella mekanismer som enligt internationell forskning upprätthåller narkomani. Detta tydliggörs i starkt förenklad form i figur 1 som ett underlag för att förstå hur olika behandlingsmetoder kan ingripa på ett gynnsamt sätt, och samverka för att normalisera beteendet. Varje behandling som ingriper för att förskjuta den motivationella balansen till förmån för ändamålsenliga beteendeval kan potentiellt bidra till ett positivt behandlingsutfall. Sådana interventioner kan åstadkommas såväl med farmakologiska som med psykologiska tekniker. Olika delmekanismer lämpar sig bäst för den ena respektive den andra kategorin av behandling. Det finns däremot ingen motsättning mellan kategorierna, utan tvärtom en stor potential för samverkande effekter. Denna modell erbjuder en lämplig referensram för att introducera de olika principer som ligger till grund för evidensbaserade behandlingar av heroinberoende.

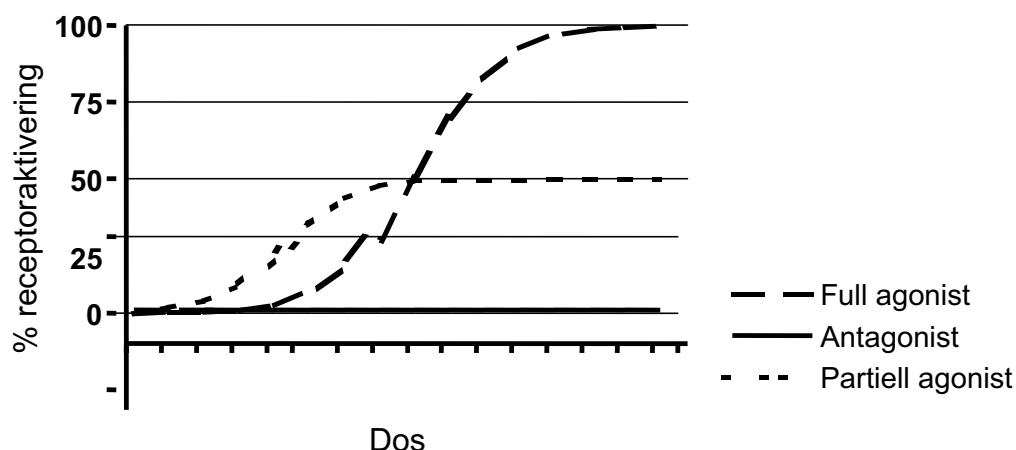


Figur 1.

- **Blockad av heroin-eufori:** Detta kan uppnås med farmakologisk behandling som leder till att opiatreceptorerna besätts och nedregleras genom toleransutveckling och/eller blockeras i sådan omfattning att de inte längre är tillgängliga för en aktivering genom intag av heroin. Detta kan uppnås genom att använda en renodlad receptorblockerare, som inte i sig aktiverar receptorn, t.ex. naltrexon (Revia; (86; 87)). Samma syfte kan uppnås (helt eller delvis) med användning av en substans som själv delvis (partiell agonist; (88–91) eller till fullo (full agonist; (13)) aktiverar receptorn, men i det förstnämnda fallet gör det i så låg grad, och i det sistnämnda fallet så sakta, att någon nämnvärd drogeufori inte upplevs. I det sistnämnda fallet bidrar en toleransutveckling, medierad av en recep-

tor-nedreglering, till en blockad av heroineuforin. Ett exempel på partiell agonist är buprenorfin (subutex), medan det klassiska exemplet på en full agonist är metadon (fig. 2). Framför allt vad gäller antagonist och partiella agonister spelar affiniteten (faktaruta 1) en avgörande roll; ju högre affinitet för receptorn, desto effektivare blockad av heroin-euforin.

- **Blockad av drogsug:** Farmakologiskt har kliniskt relevant blockad av drogsug hos opiatberoende personer hittills endast kunnat uppnås genom aktivering av μ -receptorerna, med användning av partiell eller långverkande full agonist enligt ovan (13; 15; 17; 90). Det finns även dokumenterat verksamma behandlingsformer som fokuserar på att hjälpa patienten att identifiera drogsuget, samt genom beteendeträning utveckla och lära in nya beteenden, vilka gör att suget inte behöver leda till fullbordade återfall.
- **Påverkan av kognitiv funktion:** Detta är ett område för psykologisk behandling och en central komponent i ovan beskrivna behandlingsformer.
- **Potentiering och förstärkning av friska vanor:** Även detta är ett område för psykosociala insatser, och har framgångsrikt systematiserats exempelvis i beteendeorienterade terapier av typen "community reinforcement approach" (CRA).



Figur 2.

Ett flertal övergripande faktorer är sannolikt av stor betydelse för ett gynnsamt behandlingsutfall, varvid långsiktigheten och insikten om tillståndets kroniska remitterande natur hos flertalet patienter förmodligen är den viktigaste (24). Tillgängliga data (11) och klinisk erfarenhet anger att maximala förändringar i beteende och livssituation inte uppnås förrän efter fyra års behandling. Bland andra övergripande faktorer i en god behandling ingår enligt klinisk erfarenhet fokus på missbruket, struktur, trygg miljö samt hög personaltäthet, behandlarkontinuitet, och förmåga hos behandlarna att etablera en förtroendefull relation och god arbetsallians med patienten.

Specifika strategier för långtidsbehandling med läkemedel

Flera specifika läkemedel för långtidsbehandling, som på olika sätt griper in enligt modellen ovan, har dokumenterad effektivitet. Som framgår nedan är kunskapen mest utvecklad när det gäller metadon. Rationell användning av detta medel diskuteras därför först. Den får i ett stort antal viktiga frågor bilda modell för de andra agonistpreparaten – buprenorfin och LAAM – där kunskapen ännu är mer begränsad.

Metadon

Denna behandling (internationellt oftast benämnd ”methadone maintenance treatment”, MMT) har alltså det överlägsna evidensstödet. Detta gäller både hur väl säkerställda effekterna är, d.v.s. den statistiska signifikansen och effektstorleken, d.v.s. storleken på effekten, mätt som förändring av risken för att t.ex. avbryta behandling, missbruka eller avlida. De senare måtten får anses avspegla den kliniska signifikansen.

Det är väl belagt att MMT ökar kvarstannande i behandling, minskar missbruk, förbättrar social funktion, och reducerar mortaliteten (1; 2; 81; 82; 92). Effektstorleken anges av SBU som hög⁵. Det av SBU använda måttet kan vara något svårtillgängligt för en kliniskt verksam behandlare som inte har statistisk vana. Ett alternativt mått som kan ge en mer intuitiv bild och därför alltmer kommit i bruk är ”number needed to treat” (NNT), som anger det antal patienter vilka måste behandlas för att hos *en* patient förhindra ett negativt utfall. Detta mått faller för MMT inom spannet två till fem, och kan jämföras med t.ex. behandling av högt blodtryck, där motsvarande värde hamnar i intervallet 100–150. Härmed tydliggörs ett inte särskilt uppmärksammat förhållande: med användning av metodik som är gängse vid utvärdering av medicinska insatser hör MMT till sjukvårdens mer effektiva behandlingsmetoder. Korttidseffekter av behandling är alltid lättare att belägga än effekter på lång sikt, men när det gäller MMT finns samstämmiga data dels från framför allt en randomiserad kontrollerad tvåårig studie (10), dels från ett antal väl designade observations- och kohortstudier med än längre uppföljning (9; 11; 81). Sammantaget får även långtidseffekterna anses ovanligt väl belagda. Situationen kan jämföras med den på depressions- eller alkoholområdet, där standarddurationen på flertalet studier är tre eller i bästa fall sex månader. Särskilt tänkvärt vad gäller MMT är att maximala effekter på t.ex. sysselsättning i en totalgenomgång av svenska metadonpatienter vid Ulleråkers nationella program uppnåddes först efter fyra år. Detta antyder att de praktiska och resursmässiga begränsningar som gör det svårt att genomföra längre studier än något år i själva verket kan leda till att effektstorlekarna snarast underskattas (11).

⁵ Flera mått används omväxlande i den meta-analytiska litteraturen för att beräkna effektstorlek. SBU använder ett av de bäst etablerade: $d = (\text{medelvärde för behandlingsgrupp} - \text{medelvärde för kontrollgrupp}) / \text{standarddeviation}$; för flertalet utfallsmått hamnar detta mått för MMT omkring ett eller däröver. Fördelen med detta mått är att tar hänsyn till spridningen i resultaten. Nackdelen är att det inte är särskilt lättillgängligt för klinikern.

MMT har signifikanta men otillräckliga effekter om behandlingen ges ensamt. Tillägg av psykosocial behandling, med användning av ett flertal metoder, förbättrar effekten, varför sådan kombination generellt rekommenderas. Detta gäller framför allt strukturerade interventioner som fokuserar på missbruket och är beteendeorienterade/omlärande, men även insatser som syftar till att förse missbrukaren med omsorger på andra problemområden, t.ex. somatisk sjukdom, tandvård etc. (1; 93–95). Ökande grad av psykosociala insatser har visats ge motsvarande förbättringar i behandlingsutfallet, men kräver med ökande intensitet allt större resurser. Eftersom dessa i regel är begränsande leder det i sin tur till begränsningar i antalet patienter som kan erbjudas behandling, en påtaglig realitet i Sverige, där idag endast ca tio procent av heroinnarkomanerna har tillgång till MMT. En intressant fråga är därför hur långt det är rimligt att driva tilläggen av psykosociala insatser. Något generellt svar kan inte lämnas, men en fingervisning kan ges av en studie från Philadelphia (96). Denna indikerar att tillägg upp till vad författarna definierat som ”måttlig” nivå av kompletterande psykosociala insatser var kostnadseffektiva, medan kostnadseffektiviteten sjönk vid ökning till ”hög” nivå.

Medan psykosociala insatser förbättrar resultat av MMT saknas väsentligen evidens för att psykosocial behandling *utan användning av läkemedel* skulle utgöra ett stöd för patienter med uttalat heroinberoende, och att sådan behandling alltså skulle utgöra ett alternativ till MMT för flertalet av dessa patienter (1; 7; 92; 97). Skälet är att patienterna inte kvarstannar i behandling. Detta gäller på grupp-nivå, men kan naturligtvis förhålla sig annorlunda för enskilda individer, särskilt de 10–15 procent av heroinisterna som enligt vad som angivits ovan ändå tycks klara sig utan någon läkemedelsbehandling i många studier.

Frågan om strukturen kring MMT formuleras ofta som ett vägval mellan hög- och lågstrukturprogram ((98; 99), se tabell 3), men är knappast så enkel.

Tabell 3. Publicerade beskrivningar av tänkbara strukturer för MMT, och de utfall de förutsätts leda till (98). Sambandet är dock betydligt mer komplext, se (11).

Programtyp	Hög-struktur / ”polisiärt”	Laissez-faire/ flexibelt
Personalattityder	Paternalism	Acceptans
	Övervakning (bl.a. med urinprover)	Stöd
	Kontroll	Uppmuntran
Slutgiltigt behandlingsmål	Abstinens (även från metadon)	Reduktion av drogsug
Programmets egenskaper	Reform- och förändringsorienterat	Adaptivt
	Konfrontationellt	Empatiskt
		Laissez-faire
Kvarstannande i behandling enligt Caplehorn	LÅGT	HÖGT

Sambandet mellan programstruktur och utfall är komplext. Utöver själva behandlingsresultatet finns såväl etiska som samhällliga aspekter som är problematiska i båda de renodlade modellerna. I den förstnämnda modellen sker uppenbara intrång i den personliga integriteten. Vidare är ofrivillig utskrivning till följd av regelbrott i denna modell förenad med kraftigt ökad mortalitet (47). I lågstrukturmodellen finns å andra sidan svårigheter att uppnå rehabiliteringseffekter och potential för läckage av metadon ut till okontrollerad gatuansvändning, med åtföljande risk bl.a. för dödliga överdoser, och på ett mera övergripande plan hot mot förtroendet för agonistassisterad behandling.

Den kliniska verksamheten är dock inte hänvisad till de två skisserade ytterligheterna. I själva verket tycks en flexibel tvåfasmodell erbjuda en såväl etiskt som medicinskt rimlig avvägning av de inblandade, delvis motstridiga intressena och samtidigt resultera i internationellt ledande behandlingsresultat (11). I denna modell inleds behandlingen med en maximalt hög grad av struktur, under antagandet att patienten i detta skede önskar men ännu inte har förmåga att till fullo själv ta ansvar för sin medverkan i behandlingen. Strukturen och regelverket utformas dock redan på detta stadium i största möjliga utsträckning som ett gemensamt projekt i samråd med patienten, i en anda som präglas av acceptans, empati och frånvaro av bestraffning. I takt med att patientens förmåga till eget ansvarstagande ökar överförs alltmer av ansvaret till patienten själv.

I det perspektivet blir det tydligt att en och samma åtgärd, t.ex. kontroll av drogfrihet genom övervakade urinprover, kan ha helt olika innebörd för relationen och arbetsalliansen med patienten. Om den används som ett underlag för att ofrivilligt utesluta patienter ur en potentiellt livsavgörande behandling är metodiken svår att försvara såväl medicinskt som etiskt. Som utslag av ett tillsammans med patienten överenskommet behandlingsuppbygg, där effektiv kontroll av drogfrihet ligger till grund för ett gemensamt kognitivt och beteendefokuserat arbete, och eventuell initiering av stödåtgärder för att bryta återfall, blir samma metodik uppenbarligen ett redskap i patientens bästa intresse. Gedigna experimentella studier visar att sådan användning inte bara är möjlig, utan också kraftigt kan minska missbruket även hos den undergrupp av patienter som annars har svårt att uppnå drogfrihet.

En fråga som regelmässigt uppkommer i samband med MMT är om behandlingen kan avvecklas, och i så fall efter hur lång tid. På gruppnivå är svaret tydligt: för flertalet patienter måste behandlingen vara mångårig till livslång för att fungera. Endast en minoritet av patienterna är beredda att försöka trappa ut sin MMT, och även bland dessa lyckas endast hälften, så att totalt endast ca tio procent av patienterna kan framgångsrikt uppnå detta mål (100; 101). Detta är i överensstämmelse med den samlade internationella bilden (17).

MMT har parallellt med sin överlägsna effektivitet även distinkta nackdelar som begränsar dess användbarhet. Metadon har en betydande potential för toxicitet vid överdosering, framför allt hos personer som inte står på sådan behandling och därmed inte har den höga grad av tolerans som behandlingen inducerar, vilket i kombination med en risk för läckage till gatumiss-

bruk måste tas på stort allvar. Allra störst är risken för överdos vid intravenös injektion (102). Bland annat på grund av toxiciteten måste MMT drivas i former som ger en god avvägning mellan behovet av behandling och behovet av att begränsa negativa effekter. Eftersom detta med nödvändighet innefattar ett visst mått av övervakning och restriktioner innebär det i sin tur intrång och begränsningar i patientens livsföring. Bland mindre uppmärksammade biverkningar finns en tydlig nedsättning av kognitiva funktioner (psykomotorisk performance, arbetsminne, beslutsfattande (103)), vilket sannolikt är ett korrelerat till kliniska iakttagelser av nedsatt kapacitet som hos vissa patienter försämrar möjligheterna till rehabilitering. Dessa och andra nackdelar, i kombination med behandlingens långsiktighet, innebär att innan beslutet att initiera MMT fattas skall en analys göras om andra alternativ kan finnas.

Levo-acetydyl-alfa-metadol (LAAM)

LAAM är en ultra-långverkande metadonsläkting, som tack vare den långa halveringstiden kan doseras tre gånger per vecka. I övrigt är verkningsmekanismer och överväganden väsentligen desamma som för metadon. När de kliniska effekterna av LAAM jämförts med effekter av metadon med meta-analytisk metodik har en rapport dragit slutsatsen att MMT var något bättre än LAAM vad gällde kvarstannande i behandling, samtidigt som det fanns en trend för att LAAM skulle vara bättre på att reducera missbruket (104). I en senare metaanalys, som baserades på något fler studier, var LAAM signifikant bättre än metadon när det gällde att minska heroinanvändning, men något sämre när det gällde kvarstannande i behandling (105). Det har bl.a. föreslagits att LAAM skulle kunna vara ett komplement till metadon för patienter som inte blir drogfria med detta preparat (106). De bidrag till behandlingsarsenalen som LAAM representerar förefaller vara negligerbara i relation till sällsynta men allvarliga biverkningar som rapporterats i form av förlängd QTc-tid, med åtföljande risk för plötslig hjärtdöd (107). Till dess detta klarlagts rekommenderas LAAM inte för klinisk användning i Sverige, varför litteraturen runt preparatet inte heller refereras mer ingående.

Buprenorfin

De basalfarmakologiska egenskaperna hos den partiella agonisten/antagonisten buprenorfin predicerar teoretisk användbara kliniska egenskaper. Således skulle drogsuget kunna dämpas genom agonisteffekterna, samtidigt som antagonistegenskaper framträder vid intag av heroin och då blockerar drog-euforin. Eftersom receptorstimuleringen med buprenorfin når en plåtå på en mycket lägre nivå än vad som är fallet med fulla agonister kan man samtidigt förvänta sig en betydligt högre säkerhet, och framför allt mycket liten risk för dödsfall i andningsdepression (108).

Den kliniska evidensbasen när gäller buprenorfin är ännu långt ifrån lika omfattande som för metadon, men sedan några år är effekter vad gäller framför allt kvarstannande i behandling och minskat missbruk väl belagda i ett kortare (tre till sex månader) perspektiv (3; 5; 6). Effektstorleken har bedömts vara något mindre än för metadon, men det har också påtalats att

resultaten i studier av buprenorfin varit markant heterogena, sannolikt på grund av att de olika studier som inkluderats använt sig av markant olika dosnivåer, olika stort inslag av psykosocial behandling och olika exklusionskriterier. Samma variation, sannolikt av samma skäl, finns bland studier av MMT. Den genomsnittliga skillnaden i effektstorlek mellan buprenorfin och metadon är liten jämfört med variationen inom studier med samma preparat. En nyligen tillkommen svensk studie som ännu inte inkluderats i de refererade analyserna kunde belägga effekter av buprenorfin-assisterad behandling upp till ett år i randomiserad kontrollerad design, och upp till tre år totalt i uppföljande observationsdata (12). Mycket goda effekter sågs vad gällde kvarstående i behandling, reduktion av missbruk, minskad kriminalitet och förbättrad sysselsättning.

Stödet för en mortalitetsreducerande effekt av buprenorfin är inte tillnärmelsevis lika starkt som för metadon, men observationsdata från Frankrike har gjort en sådan effekt sannolik i en stor kohort (109), medan den ovan citerade svenska studien kunde, om än i liten skala och som ett bifynd, påvisa en mortalitetsreduktion i en randomiserad kontrollerad design (12).

Vad gäller behandlingsstruktur etc. är övervägandena vid buprenorfin-assisterad behandling desamma som vid MMT, och diskuteras därför inte ytterligare. Frågan om dos-effektsamband är däremot, i motsats till metadon, inte klarlagd. En ”dose-ranging” studie har rapporterat att 12,5 mg buprenorfin utgjorde modaldos för klinisk effekt (110), men detta kompliceras av att en annan preparation än den på marknaden tillgängliga användes, och denna tycks ha annan biotillgänglighet (111). I avsaknad av definitiva data är intrycket att effektstorleken vid jämförelse mellan studier ökar vid användning av 16 eller till och med vid 24 mg per dygn av den kommersiellt tillgängliga preparationen. En annan skillnad mot MMT är att frågan om möjligheten att framgångsrikt avveckla buprenorfin-assisterad behandling ännu inte är besvarad.

Naltrexon

Naltrexon är en oselektiv opiatantagonist, d.v.s. den saknar helt egna opiat-receptor-aktiverande egenskaper. Medlet har väl belagda effekter vid alkoholberoende, genom att blockera positivt förstärkande alkoholeffekter framför allt hos individer med hereditet för alkoholberoende (1; 16; 112; 113). På indikationen heroinberoende är däremot evidensstödet splittrat, och huvudsakligen negativt. En Cochrane meta-analys (4), NIH-riktlinjerna (7) och den australiensiska National Evaluation of Pharmacotherapies of Opioid Dependence (NEPOD; (114)) konkluderar att naltrexon inte är verksamt för oselekterade gatuheroinister i aktivt missbruk. Svenska SBU har noterat att dokumentation finns för vissa effekter av naltrexon, men effektstorleken är liten, och inskränker sig till ett korttidsperspektiv, upp till högst sex månader. Bortom det intervallet saknas effekt (1; 92). Begränsningen vid naltrexonbehandling är en mycket låg retention. En klassisk studie initierad av amerikanska National Academy of Science var t.ex. planerad att pågå i ett år, men fick avbrytas efter nio månader, då inga patienter var kvar i behandling vid den tidpunkten (115).

Utveckling av åtgärder som kan öka följsamhet och kvarstannande i naltrexonbehandling inger förhoppning om att förbättra utfallet. En sådan åtgärd, utvecklingen av en depå-preparation, pågår i nuläget. En annan är att skapa arrangemang som sporrar till följsamhet i behandlingen. Preparatet kan t.ex. fylla en funktion hos personer för vilka behandlingen knutits till villkorlig dom och hos höggradigt motiverade och socialt stabila personer, t.ex. missbrukande medicinalpersonal (4). Medlet kan utifrån de farmakologiska egenskaperna också förväntas vara användbart för personer som befinner sig i ett tidigt skede i beroendeutvecklingen, men kontrollerade kliniska studier av detta saknas ännu.

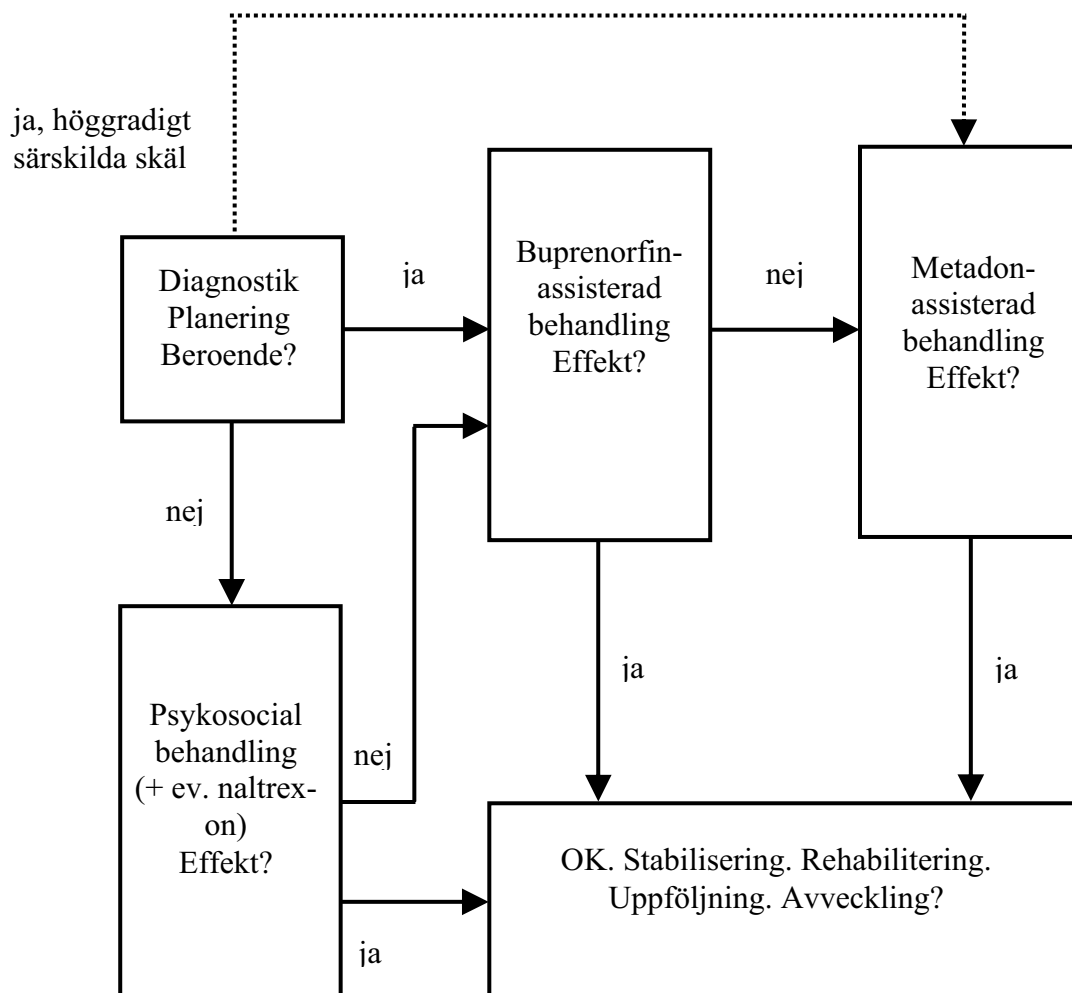
Konklusion (1B)

Sammanfattande

- *Metadon* är det bäst dokumenterade medlet vid långtidsbehandling av heroinberoende. Medlet förbättrar kvarstannande i behandling, minskar missbruk, förbättrar social funktion, och reducerar dödligheten. Det utgör "the golden standard" för läkemedelsassisterad behandling av heroinberoende. Nackdelar vad gäller säkerhet och biverkningsprofil gör att andra alternativ med fördel kan prövas först. Om dessa inte ger önskvärd effekt är dock metadon-assisterad behandling i kontrollerade former nödvändig.
- *LAAM* har kliniska effekter som i stort sett är likvärdiga med metadon. Det kan erbjuda praktiska fördelar i form av administration tre gånger i veckan, och kan eventuellt vara något kraftfullare när det gäller att dämpa "craving". På grund av problem med säkerheten har det dock i dagsläget ingen plats i kliniskt rutinarbete och eventuell användning måste ske inom ramen för noggrant kontrollerad forskning, som beaktar säkerheten.
- *Buprenorfin* är dokumenterat verksamt på samma variabler som metadon, men erfarenheten är i dagsläget betydligt mer begränsad. Medlet erbjuder fördelar vad gäller farmakodynamik och säkerhet, varför det är rimligt att pröva i första hand. Behandlingen måste dock följas upp systematiskt och skiftas till metadon om resultatet trots optimal buprenorfin-assisterad behandling inte är tillfredsställande.
- *Naltrexon* har generellt ingen plats i behandlingen av oselektade gatunarkomaner. Det kan vara av värde hos socialt stabila och/eller högt motiverade patienter, och kan även vara rimligt att pröva hos andra patienter som själva önskar det. Detta förutsätter noggrann uppföljning, och beredskap att vid behov snabbt gå vidare till buprenorfin eller metadon.
- För att ge optimal effekt skall agonistassisterad behandling i normalfallet ges i kombination med ett brett spektrum av psykosociala insatser, flexibelt anpassade för den enskilda patientens problemprofil.
- För att tillgodose en acceptabel säkerhet måste metadon- och buprenorfin-assisterad behandling ske i former som förhindrar läckage till okontrollerat gatumissbruk. Detta är viktigast för metadon på grund av den betydande risken för dödlig överdosering.
- Användning av objektiv metodik, t.ex. i form av urinanalyser, för att följa upp behandlingsutfall avseende drogfrihet har en viktig plats i behandlingen, om det används i samarbete med patienten och som ett redskap i evidensbaserad kontingensförstärkning. Metodiken kan däremot varken etiskt eller medicinskt försvaras som tvångsåtgärd eller underlag för bestraffningsåtgärder, t.ex. ofrivillig utskrivning ur behandling, en åtgärd som är behäftad med stor mortalitetsrisk.
- Behandlingsprocessen bör präglas av en flexibel anpassning över tiden. Den stödjande och övervakande strukturen bör för flertalet patienter vara uttalad i inledningsfaserna av behandlingen. Efter hand som patienten stabiliseras vad gäller drogfrihet och social funktion, och hans/hennes förmåga att själv ta ansvar för behandling ökar, bör fokus övergå till att främja dennes eget ansvarstagande.

Övergripande strategi

Tre läkemedel, naltrexon, buprenorfin och metadon, har alltså delvis överlappande effekter, och kan framför allt bli aktuella för kliniskt bruk vid heroinnarkomani. All medicinsk behandling skall syfta till att ge effektivast möjliga vård på lägsta möjliga nivå, d.v.s. med minsta möjliga risker – för såväl individen som samhället – och bieffekter. Detta är särskilt angeläget när det gäller agonistanvändning vid behandling av heroinnarkomani, eftersom medicinsk säkerhet i dessa fall ställer speciella krav. Från en lägsta möjliga nivå måste behandlingsvalen fortlöpande och flexibelt anpassas, baserat på en fortlöpande och systematisk utvärdering av resultaten och andra förändringar i patientens situation. En tänkbar graderad strategi för behandlingsval som tillgodoser dessa krav anges nedan (fig. 3).



Figur 3. En graderad strategi som utgår från behandling på lägsta nivå, och vid behov går vidare till behandling med bättre effektivitet, men med mer omfattande biverkningar och risker.

För ungdomar under 20 års ålder ter det sig rimligt att modifiera strategin något. Även om beroende har konstaterats är det i denna grupp rimligt att inledningsvis satsa på en agonistfri behandling. Anledningen är att beroendet i dessa fall oftast inte hunnit utvecklas lika långt, samtidigt som beslutet att inleda en läkemedelsbehandling som kan bli mångårig eller livslång är större än hos en vuxen. Behandlingen bör ske med stöd av existerande nätverk (föräldrar, skola m.m.). Preliminära data antyder att naltrexon kan vara användbart som tillägg i dessa fall. Behandlingen måste utvärderas systematiskt. Om strategin visar sig vara otillräcklig, och missbruket hotar patientens liv eller hälsa måste behandlingen trappas upp enligt ovanstående schema.

När det gäller patienter med läkemedelsberoende av opiatgruppens preparat men utan de sociala komplikationer som är vanliga vid heroinmissbruk kan strategin också se annorlunda ut. Möjligheten till öppenvårdsbehandling med opiatfrihet som mål är, enligt klinisk erfarenhet, bättre än vid heroinberoende. Även här kan naltrexon användas framgångsrikt i utvalda fall.

När det gäller särskilda grupper med stabil social funktion och socialt tryck, t.ex. medicinalpersonal kan i första hand naltrexonassisterad behandling i en strikt kontrollerad modell också prövas trots ett etablerat beroende.

Referenser

1. Berglund M., m.fl. Behandling av alkohol- och narkotikaproblem. Stockholm: Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering. 2001; 156(1-2).
2. Mattick R.P.B. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews(4):CD002209, 2002 .
3. Mattick R.P.K. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews(4):CD002207, 2002.
4. Kirchmayer U., Davoli M & Verster A. Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000;(4):CD001333.
5. West S.L., O'Neal K.K. & Graham CW. A meta-analysis comparing the effectiveness of buprenorphine and methadone. Journal of Substance Abuse 2000;12(4):405-14.
6. Barnett P.G., Rodgers J.H. & Bloch D.A. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. Addiction 2001;96(5):683-90.
7. Anonymous. Effective medical treatment of opiate addiction. National Consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction. JAMA 1998;280(22):1936-43.
8. Guyatt G.H., m.fl. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1995;274(22):1800-4.
9. Grönbladh L., Öhlund L.S. & Gunne L.M. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. Acta Psychiatrica Scandinavica 1990;82(3):223-7.
10. Gunne L.M. & Grönbladh L. The Swedish methadone maintenance program: a controlled study. Drug & Alcohol Dependence 1981;7(3):249-56.
11. Gunne L.M., Grönbladh L. & Öhlund L.S. Treatment characteristics and retention in methadone maintenance: high and stable retention rates in a Swedish two-phase programme. Heroin Addiction and Related Clinical Problems 2002;4:37-46.
12. Kakko J., m.fl. 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.

13. Dole V.P., Nyswander M.E. & Kreek M.J. Narcotic blockade. *Archives of Internal Medicine* 1966;118(4):304-9.
14. Kreek M.J. Opiates, opioids and addiction. *Molecular Psychiatry* 1996;1(3):232-54.
15. Kreek M.J, LaForge K.S. & Butelman E. Pharmacotherapy of addictions. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002;1(9):710-26.
16. O'Brien C.P. A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science* 1997;278(5335):66-70.
17. Kreek M.J. Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000;909:186-216.
18. Heilig M., Mossberg L. & Ihre T. (eds). *Läkemedelsboken 2003/2004*. Stockholm: Apoteket AB; 2003; Narkotikaberoende.
19. Nordegren T. *The A–Z Encyclopedia of Alcohol and Drug Abuse*. Parkland Fl: Brown Walker Press; 2002.
20. Warner-Smith M., m.fl. Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction* 2001;96(8):1113-25.
21. O'Brien C.P., m.fl. Conditioned narcotic withdrawal in humans. *Science* 1977;195(4282):1000-2.
22. Grant S., m.fl. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996;93(21):12040-5.
23. Childress A.R, m.fl. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *American Journal of Psychiatry* 1999;156(1):11-8.
24. McLellan A.T., m.fl. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000;284(13):1689-95.
25. Tsuang M.T., m.fl. Co-occurrence of abuse of different drugs in men – The role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Archives of General Psychiatry* 1998;55(11):967-72.
26. Kendler K.S., m.fl. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Archives of General Psychiatry* 2000;57(3):261-9.
27. Merikangas K.R., m.fl. Familial transmission of substance use disorders. *Archives of General Psychiatry* 1998;55(11):973-9.
28. Goldman D. & Bergen A. General and specific inheritance of substance abuse and alcoholism. *Archives of General Psychiatry* 1998;55(11):964-5.
29. Cadoret R.J. An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse. *Archives of General Psychiatry* 1986;43(12):1131-6.
30. Fraser M.W. & Hawkins J.D. Social network analysis and drug misuse. *Social Services Review* 1984;58:81-97.
31. Fraser M.W. & Hawkins J.D. The social networks of opioid abusers. *International Journal of the Addictions* 1984;19(8):903-17.

32. Westermeyer J. & Neider J. Social networks and psychopathology among substance abusers. *American Journal of Psychiatry* 1988;145(10):1265-9.
33. Latkin C., m.fl. Using social network analysis to study patterns of drug use among urban drug users at high risk for HIV/AIDS. *Drug & Alcohol Dependence* 1995;38(1):1-9.
34. Kandel D.B. & Davis M. Friendship networks, intimacy and illicit drug use in young adulthood: A comparison of two competing theories. *Criminology* 1991;29:441-7.
35. Frykholm B. & Gunne L.M. Studies of the drug career. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1980;284:42-51.
36. Holmberg M.B. Longitudinal studies of drug abuse in a fifteen-year-old population. 1. Drug career. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1985;71(1):67-79.
37. Edwards G. *Alcohol Policy and the Public Good*. New York: Oxford University Press; 1995.
38. Koob G.F. & Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997;278(5335):52-8.
39. Koob G.F. & Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001;24(2):97-129.
40. Holmberg M.B. Longitudinal studies of drug abuse in a fifteen-year-old population. 5. Prognostic factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1985;71(3):207-10.
41. Holmberg M.B. Longitudinal studies of drug abuse in a fifteen-year-old population. 4. Chronic drug abusers. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1985;71(2):201-3.
42. Holmberg M.B. Longitudinal studies of drug abuse in a fifteen-year-old population. 3. Hidden drug abuse. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1985;71(2):197-200.
43. Holmberg M.B. Longitudinal studies of drug abuse in a fifteen-year-old population. 2. Antecedents and consequences. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1985;71(1):80-91.
44. Hser Y.I., Anglin D. & Powers K. A 24-year follow-up of California narcotics addicts. *Archives of General Psychiatry* 1993;50(7):577-84.
45. Engström A. Mortality in patients with substance abuse: a follow-up in Stockholm County, 1973–1984. *International Journal of the Addictions* 1991;26(1):91-106.
46. Fugelstad A., m.fl. Mortality and causes and manner of death among drug addicts in Stockholm during the period 1981–1992. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997;96(3):169-75.
47. Stenbacka M. & Romelsjö A. *Metadonbehandlingen i Sverige. Beskrivning och utvärdering. Rapport 1997:22*. Stockholm: Socialstyrelsen. 1997.

48. DiChiara G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug & Alcohol Dependence* 1995;38(2):95-137.
49. Kreek M.J. & Koob G.F. Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways. *Drug & Alcohol Dependence* 1998;51(1-2):23-47.
50. Robinson T.E. & Berridge K.C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Rev.* 1993;18(3):247-91.
51. Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review* 1977;84(2):191-215.
52. Bandura A. Social cognitive theory: an agentic perspective. *Annual Review of Psychology* 2001;52:1-26.
53. Bandura A & Locke EA. Negative self-efficacy and goal effects revisited. *Journal of Applied Psychology* 2003;88(1):87-99.
54. Verheul R., m.fl. Dialectical behaviour therapy for women with borderline personality disorder: 12-month, randomised clinical trial in the Netherlands. *British Journal of Psychiatry* 2003;182:135-40.
55. Hawton K., m.fl. Deliberate self harm: systematic review of efficacy of psychosocial and pharmacological treatments in preventing repetition. *BMJ* 1998;317(7156):441-7.
56. Linehan M.M. Dialectical behavior therapy versus comprehensive validation therapy plus 12-step for the treatment of opioid dependent women meeting criteria for borderline personality disorder. *Drug & Alcohol Dependence* 2002;67(1):13-26.
57. Olsson B., Adamsson Wahren C. & Byqvist S. Det tunga narkotikamissbrukets omfattning i Sverige 1998. Stockholm. CAN. 2001; s. 1.
58. Tunving K. Fatal outcome in drug addiction. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1988;77(5):551-66.
59. Guttormsson U. Trends in alcohol and other drugs in Sweden. Report 2002. Stockholm: CAN. 2002;
60. Puschel K., m.fl. HIV-1- prevalence among drug deaths in major cities of central and northern Europe. *Forensic Science International* 1992;57(1):57-62.
61. Fugelstad A., m.fl. Mortality among HIV-infected intravenous drug addicts in Stockholm in relation to methadone treatment. *Addiction* 1995;90(5):711-6.
62. Goldstein A., Horns W.H. & Hansteen R.W. Is on-site urine testing of therapeutic value in a methadone treatment program? *International Journal of the Addictions* 1977;12(6):717-28.
63. Goldstein A. & Brown B.W., Jr. Urine testing schedules in methadone maintenance treatment of heroin addiction. *JAMA* 1970;214(2):311-5.
64. Braithwaite R.A., m.fl. Screening for drugs of abuse. I: Opiates, amphetamines and cocaine. *Annals of Clinical Biochemistry* 1995;32(Pt 2):123-53.

65. Preston K.L., Umbricht A. & Epstein D.H. Methadone dose increase and abstinence reinforcement for treatment of continued heroin use during methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(4):395-404.
66. Yacoubian G.S, Jr., Wish E.D. & Choyka J.D. A comparison of the OnTrak Testcup-5 to laboratory urinalysis among arrestees. *Journal of Psychoactive Drugs* 2002;34(3):325-9.
67. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington D.C.: American Psychiatric Press. 1994.
68. Warner L.A. Prevalence and correlates of drug use and dependence in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry* 1995;52(3):219-29.
69. First M.B., m.fl. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II)*. Washington D.C.: American Psychiatric Press. 1997.
70. First M.B., m.fl. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinician Version*. Washington D.C.: American Psychiatric Press. 1997.
71. McLellan A.T., m.fl. The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1992;9(3):199-213.
72. Friedman A.S. & Utada A. A method for diagnosing and planning the treatment of adolescent drug abusers (the Adolescent Drug Abuse Diagnosis [ADAD] instrument). *Journal of Drug Education* 1989;19(4):285-312.
73. Amato L., m.fl. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(2):CD003409.
74. Seal K.H., m.fl. Predictors and prevention of nonfatal overdose among street-recruited injection heroin users in the San Francisco Bay Area, 1998–1999. *American Journal of Public Health* 2001;91(11):1842-6.
75. Tagliaro F. m.fl. Death from heroin overdose: findings from hair analysis. *Lancet* 1998;351(9120):1923-5.
76. Gowing L., Ali R. & White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal.[Update in *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002;(2):CD002025; PMID: 12076434.] *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;(3):CD002025.
77. Jasinski D.R., Johnson R.E. & Kocher TR. Clonidine in morphine withdrawal. Differential effects on signs and symptoms. *Archives of General Psychiatry* 1985;42(11):1063-6.
78. Gowing L., Ali R. & White J. Opioid antagonists and adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal.[Update in *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002021; PMID: 12076431.] *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;(2):CD002021.
79. McGregor C. A comparison of antagonist-precipitated withdrawal under anesthesia to standard inpatient withdrawal as a precursor to

- maintenance naltrexone treatment in heroin users: outcomes at 6 and 12 months. *Drug Alcohol Dependence* 2002;68(1):5-14.
80. Benson G. Course and outcome of drug abuse and medical and social conditions in selected young drug abusers. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1985;71(1):48-66.
 81. Caplehorn J.R. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Substance Use & Misuse* 1996;31(2):177-96.
 82. Farre M., m.fl. Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug & Alcohol Dependence* 2002;65(3):283-90.
 83. Barnett P.G. The cost-effectiveness of methadone maintenance as a health care intervention. *Addiction* 1999;94(4):479-88.
 84. Barnett P.G & Hui S.S. The cost-effectiveness of methadone maintenance. *Mount Sinai Journal of Medicine* 2000;67(5-6):365-74.
 85. Barnett P.G., Zaric G.S. & Brandeau M.L. The cost-effectiveness of buprenorphine maintenance therapy for opiate addiction in the United States. *Addiction* 2001;96(9):1267-78.
 86. Walsh S.L., m.fl. Effects of naltrexone on response to intravenous cocaine, hydromorphone and their combination in humans. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics* 1996;279(2):524-38.
 87. Navaratnam V., m.fl. Determination of naltrexone dosage for narcotic agonist blockade in detoxified Asian addicts. *Drug & Alcohol Dependence* 1994;34(3):231-6.
 88. Walsh S.L., m.fl. Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics* 1995;274(1):361-72.
 89. Strain E.C., Walsh S.L. & Bigelow G.E. Blockade of hydromorphone effects by buprenorphine/naloxone and buprenorphine. *Psychopharmacology* 2002;159(2):161-6.
 90. Comer S.D., Collins E.D. & Fischman M.W. Buprenorphine sublingual tablets: effects on IV heroin self-administration by humans. *Psychopharmacology* 2001;154(1):28-37.
 91. Zubieta J., m.fl. Buprenorphine-induced changes in mu-opioid receptor availability in male heroin-dependent volunteers: a preliminary study. *Neuropsychopharmacology* 2000;23(3):326-34.
 92. Asplund K. & Jonsson E. Methadone and naltrexone in heroin addiction – an explanation from the SBU. *Läkartidningen* 2002;99(6):552-3.
 93. McLellan A.T., m.fl. Increased effectiveness of substance abuse treatment. A prospective study of patient-treatment "matching". *J Nerv Ment Dis* 1983;171:597-605.
 94. McLellan A.T., m.fl. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA* 1993;269(15):1953-9.
 95. Woody G.E., m.fl. Psychotherapy in community methadone programs: a validation study. *American Journal of Psychiatry* 1995;152(9):1302-8.

96. Kraft M.K., m.fl. Are supplementary services provided during methadone maintenance really cost-effective? *American Journal of Psychiatry* 1997;154(9):1214-9.
97. Sees K.L., m.fl. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(10):1303-10.
98. Caplehorn J.R., McNeil D.R. & Kleinbaum D.G. Clinic policy and retention in methadone maintenance. *International Journal of the Addictions* 1993;28(1):73-89.
99. Bell J., Chan J. & Kuk A. Investigating the influence of treatment philosophy on outcome of methadone maintenance. *Addiction* 1995;90(6):823-30.
100. Eklund C., m.fl. Detoxification from methadone maintenance treatment in Sweden: long-term outcome and effects on quality of life and life situation. *International Journal of the Addictions* 1994;29(5):627-45.
101. Eklund C., m.fl. Factors associated with successful withdrawal from methadone maintenance treatment in Sweden. *International Journal of the Addictions* 1995;30(10):1335-53.
102. Vormfelde S.V. & Poser W. Death attributed to methadone. *Pharmacopsychiatry* 2001;34(6):217-22.
103. Mintzer M.Z. & Stitzer M.L. Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug & Alcohol Dependence* 2002;67(1):41-51.
104. Glanz M., m.fl. Methadone vs. L-alpha-acetylmethadol (LAAM) in the treatment of opiate addiction. A meta-analysis of the randomized, controlled trials. *American Journal on Addictions* 1997;6(4):339-49.
105. Clark N., m.fl. LAAM maintenance vs methadone maintenance for heroin dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(2):CD002210.
106. Borg L., m.fl. The use of levo-alpha-acetylmethadol (LAAM) in methadone patients who have not achieved heroin abstinence. *Journal of Addictive Diseases* 2002;21(3):13-22.
107. Deamer R.L., m.fl. Torsades de pointes associated with high dose levomethadyl acetate (ORLAAM). *Journal of Addictive Diseases* 2001;20(4):7-14.
108. Ling W. & Smith D. Buprenorphine: blending practice and research. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2002;23(2):87-92.
109. Auriacombe M., Franques P. & Tignol J. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *JAMA* 2001;285(1):45.
110. Compton P., m.fl. What dose of buprenorphine reduces opiate use? A double-blind dose-ranging study. *NIDA Research Monograph* 1994;153:138.
111. Nath R.P., m.fl. Buprenorphine pharmacokinetics: relative bioavailability of sublingual tablet and liquid formulations. *Journal of Clinical Pharmacology* 1999;39(6):619-23.

112. King A.C., m.fl. Effect of naltrexone on subjective alcohol response in subjects at high and low risk for future alcohol dependence. *Psychopharmacology* 1997;129(1):15-22.
113. Volpicelli J.R., m.fl. Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance. *Archives of General Psychiatry* 1997;54(8):737-42.
114. Anonymous. National Evaluation of Pharmacotherapies for Opioid Dependence (NEPOD): Report of Results and Recommendations. Sydney. National Drug and Alcohol Research Centre. 2001.
115. Anonymous. Clinical evaluation of naltrexone treatment of opiate-dependent individuals. Report of the National Research Council Committee on Clinical Evaluation of Narcotic Antagonists. *Archives of General Psychiatry* 1978;35(3):335-40.

