



# Behandling av opioidmissbruk med metadon och buprenorfin (Subutex)

## Inledning

I Sverige behandlas allt fler heroinmissbrukare med metadon eller buprenorfin. Syftet med behandlingen är att förbättra hälsa, social funktion och att minska dödligheten genom att hindra återfall i missbruk. Behandlingen kan pågå under flera år, ibland resten av livet.

I SBU:s rapport "Behandling av alkohol- och narkotika-problem" från 2001 framgick att underhållsbehandling med metadon eller buprenorfin vid opioidberoende var effektiv för att minska missbruk och öka kvarstannande i behandling. Rapporten saknade en hälsoekonomisk analys av behandlingen.

Här kommenterar och sammanfattar SBU en kunskapsöversikt från brittiska National Institute for Health Research om det vetenskapliga underlaget för underhållsbehandling med metadon eller buprenorfin vid opioidberoende. Rapporten innehåller även en hälsoekonomisk analys.

### Kommenterad rapport

Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007;11(9).

Publikationsdatum: 2009-10-20  
Senaste sökdatum: Augusti 2005

### SBU:s kommentar

- Jämfört med SBU-rapporten från 2001 innehåller den brittiska rapporten en hälsoekonomisk analys. Biverkningar av metadon- och buprenorfinbehandling utvärderas inte i rapporten.
- Rapporten visar att högre doser av läkemedlen ger bättre effekt. Men rapporten diskuterar inte hur en avvägning ska göras mot en ökad risk för förgiftningar. I svenska behandlingsprogram används relativt höga doser vid underhålls-

behandling: Genomsnittlig dygnsdos metadon var 90 mg vid Stockholms läns beroendemottagningar (årsskiftet 2008/2009). För buprenorfin var motsvarande dos 21 mg för män och 18 mg för kvinnor<sup>1</sup>.

- Författarna påpekar att buprenorfin använts sedan 1999 och att de mest effektiva doserna fortfarande inte är utvärderade, vilket kan försvåra rättvisa jämförelser mellan läkemedlen. På grund av ett ökat intravenöst missbruk av buprenorfin utfärdade Läkemedelsverket nya behandlingsekommendationer i mars 2008.
- Författarna till rapporten anser att flexibel dosering bättre avspeglar den kliniska verkligheten. Endast sju<sup>2</sup> studier utvärderade flexibel individanpassad dosering och dessa studier har också bedömts i en Cochrane-rapport 2008. Uppföljningstiden var upp till ett år, vilket är kort med tanke på att behandlingen kan pågå under många år.
- Den hälsoekonomiska analysen av flexibel dosering visade att metadon och buprenorfin på kort sikt har likartad kostnadseffektivitet.
- Majoriteten av deltagarna i behandlingsstudierna var män utan annan allvarlig psykisk sjukdom, HIV-infektion eller AIDS. Detta innebär att vanliga patientgrupper har utelämnats. I Sverige har en stor del av patienterna i underhållsbehandling en annan sjukdom eller HIV-smitta.
- I Sverige förskrivs metadon och buprenorfin främst vid specialistkliniker. Rapporten visar att resultaten inte påverkas av om läkemedlen förskrivs av specialist- eller primärvårdsläkare. Författarna diskuterar dock inte om kontrollen av läkemedel kan upprätthållas lika väl i olika sjukvårdsmiljöer. Författarna diskuterar inte heller

<sup>1</sup> Källa: Beroendecentrum Stockholm.

<sup>2</sup> Efter originalrapportens litteratursökning 2005 har nya studier om flexibel dosering publicerats. I Cochrane-rapporten ingår åtta studier.

betydelsen av kontroll för att hindra spridning och missbruk av preparaten utanför programmen eller problemen med illegal användning av läkemedlen.

- I Sverige behandlas opioidberoende med läkemedel och/eller psykosocial behandling. I rapporten jämförs inte läkemedelsbehandling med psykosociala metoder. Rapporten pekar på att positiva incitament, t ex ekonomisk belöning vid opioidfria urinprov, kan förbättra effekten av underhållsbehandling. Detta förekommer inte i svenska behandlingsprogram.

### Sammanfattning av originalrapporten

Här sammanfattar SBU en brittisk kunskapsöversikt om metadon- och buprenorfinbehandling vid opioidberoende.

#### Om studierna i originalrapporten

Rapporten inkluderade 31 systematiska översikter. Flera översikter innehöll delvis samma studier. Majoriteten av behandlingsstudierna var randomiserade kontrollerade studier (RCT) utförda i USA och Australien. Vidare inkluderades 27 RCT, framför allt utförda i USA och Väst-europa, som inte ingick i de systematiska översikterna.

De primära effektmåtten var andelen patienter som kvarstannade i behandling (retention) respektive var utan pågående missbruk. Det senare mättes genom urinanalyser eller egenrapportering. Flera studier utvärderade båda effektmåtten:

Intervention och kontroll	Effektmått (antal studier)	
	Retention	Missbruk
Fast dos metadon mot placebo eller ingen behandling	11	31
Metadon, olika doser	33	20
Fast dos buprenorfin mot placebo eller ingen behandling	13	9
Buprenorfin, olika doser	7	7
Metadon mot buprenorfin, fasta & flexibla doser	62	45

Rapporten utvärderade också behandlingarnas effekt i olika sjukvårdsmiljöer och vid samtidig psykosocial behandling i olika former.

Den hälsoekonomiska översikten inkluderade 11 studier. En hälsoekonomisk modell är grunden för rapportens slutsatser om kostnadseffektivitet (se hälsoekonomi).

### Resultat

Majoriteten av patienterna i studierna var opioidberoende<sup>3</sup> män, 30 till 49 år, utan annan allvarlig psykisk eller kroppslig sjukdom, som inte fått behandling för sitt missbruk månader innan studiestart. Få studier rekryterade patienter med HIV-infektion eller AIDS, eller patienter med blandmissbruk.

Majoriteten av studierna fokuserade på effektmått med kort uppföljningstid, upp till ett år.

Fler än 200 studier utvärderade *fasta doser*. Resultaten visade att:

- Signifikant fler patienter kvarstannade i behandling vid behandling med såväl metadon som buprenorfin jämfört med placebo eller ingen behandling. Även andelen patienter med pågående missbruk minskade signifikant.
- Jämförelser mellan läkemedlen visade att metadon hade signifikant bättre effekt än buprenorfin; högre andel patienter kvarstannade i behandling respektive var utan pågående missbruk.
- Resultaten pekar på att underhållsbehandling med metadon respektive buprenorfin minskade dödligheten jämfört med ingen behandling. Resultaten i de få studier som jämförde skillnader i dödlighet mellan behandlingarna var förknippade med betydande osäkerhet.

Sju studier jämförde *flexibla, individanpassade doser*. Totalt inkluderades cirka tusen patienter. Resultaten visade att:

- Metadon har signifikant bättre effekt än buprenorfin avseende andel patienter som kvarstannade i behandling.
- Ingen skillnad påvisades mellan läkemedlen avseende andel patienter utan pågående missbruk.

Exempel: I en av de direktjämförande studierna varierade dosen metadon mellan 20 och 120 mg/dag och dosen buprenorfin mellan 2 och 16 mg/dag. Efter 13 veckor var 58 procent (118 av 202) av metadon-

<sup>3</sup> Opioidberoende definierades enligt Diagnostic Manual of Mental Disorders (DSM) III eller IV. DSM är en diagnosmanual som ges ut av de amerikanska psykiaternas riksförbund och även används i Sverige.

patienterna och 51 procent (99 av 192) av buprenorfinpatienterna kvar i behandling. Riskkvoten beräknades till 1,14 med konfidensintervallet 0,95–1,36.

### Komplikationer och biverkningar

Biverkningar och ogynnsamma händelser vid underhållsbehandling med metadon eller buprenorfin rapporterades sällan i studierna. Originalrapporten har inte utvärderat skillnader i biverkningar mellan behandlingarna.

I rapportens inledning beskriver författarna kort läkemedlens verkningsmekanismer och säkerhet. Den allvarligaste biverkan av metadonbehandling är andningssvårigheter. En noggrann justering av dosen är därför viktig när behandlingen påbörjas. Buprenorfin förefaller enligt författarna säkrare i detta avseende. Men mer forskning behövs om buprenorfin och interaktioner med andra läkemedel, framför allt benzodiazepiner.

### Hälsoekonomi

Författarnas hälsoekonomiska modell jämförde buprenorfin- mot metadonbehandling eller ingen behandling. Data om läkemedlens effekt hämtades från de kliniska studierna av flexibel, individanpassad dosering. Analysen har ett sjukvårdsperspektiv och inkluderar kostnader för kriminalvård och brottsoffer. Tidshorizonten var 1 år och innebär att man inte räknade med någon skillnad i dödlighet mellan de båda behandlingarna.

Resultaten visade att behandling med såväl buprenorfin som metadon var mer kostnadseffektiv än ingen behandling. Skillnaden i QALY mellan behandlingarna var mycket liten, 0,0126 QALY<sup>4</sup>. Skillnaden i kostnad mellan behandlingarna var cirka 4 procent. Behandling med metadon bedömdes vara något mer kostnadseffektiv (14 000 brittiska pund/QALY) än behandling med buprenorfin (24 000 brittiska pund/QALY).

### Originalrapportens slutsatser

- Andel patienter som kvarstannade i behandling:
  - Metadon har signifikant bättre effekt än buprenorfin vid både fast och flexibel dosering.
- Andel patienter utan pågående missbruk:
  - Metadon har signifikant bättre effekt än buprenorfin vid fast dosering
  - Ingen skillnad uppvisas mellan metadon och buprenorfin vid flexibel dosering.

- För båda läkemedlen är dosen avgörande för att nå goda behandlingsresultat – högre doser ger oftast bättre resultat.
- Rapporten visar att olika former av psykosocial behandling (t ex kognitiv terapi och familjeterapi) liksom positiva incitament (ekonomisk belöning vid opioidfria urinprov) kan förbättra effekterna av underhållsbehandling.
- Resultaten pekar på att behandlingarna har samma effekt oberoende av om de genomförs via specialistmottagningar eller primärvårdsmottagningar.
- Den hälsoekonomiska modellen visar att underhållsbehandling med såväl metadon som buprenorfin (flexibel dosering) är mer kostnadseffektiv än ingen behandling. Analysen kan inte ge vägledning i valet mellan metadon eller buprenorfin pga mycket små skillnader i kostnad och livskvalitetsjusterade levnadsår mellan behandlingarna.

### Forskningsbehov

Kunskap om säkerhet och hälsoekonomiska effekter vid behandling med metadon och buprenorfin är begränsad. Framtida forskning bör inriktas på att undersöka:

- Säkerhet vid behandling: Skillnader i dödlighet vid de olika behandlingarna. Läkemedelsinteraktioner mellan metadon respektive buprenorfin och lugnande mediciner (framför allt benzodiazepiner), alkohol, antidepressiva mediciner och antivirala läkemedel mot HIV eller hepatit C.
- Behandlingarnas effekt hos ungdomar under 21 år och patienter inom kriminalvården.
- Kostnadseffektivitet: Nuvarande hälsoekonomiska modeller är begränsade och helt beroende av ännu ofullständiga data avseende bl a kvalitetsjusterade levnadsår.

### SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s kvalitetsbedömning av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter (AMSTAR). Den visade att risken för publiceringsbias inte hade bedömts. Publikationsbias leder till snedvriden publikation av resultat, exempelvis att positiva resultat publiceras oftare än negativa resultat. De enskilda studier som ingick i de systematiska översikterna var inte kvalitetsgranskade av författarna till den brittiska originalrapporten.

<sup>4</sup> Beräkningen av QALY baserades på en slumpmässigt vald grupp med 22 frivilliga personer från allmänheten.

### Metadon och buprenorfin

Metadon har använts i Sverige sedan mitten av 1960-talet för behandling av opioidberoende. Buprenorfin registrerades i Sverige 1999. Båda läkemedlen minskar drogsuget, lindrar abstinenssymtom och minskar i varierande grad de euforigivande effekterna av heroin. Både metadon och buprenorfin är narkotikaklassade läkemedel.

Metadon och buprenorfin aktiverar samma opioida  $\mu$ -receptorer som heroin. Läkemedlen har en långsammare omsättning i kroppen än heroin. De har en längre tillslagsstid, ger mindre eufori och är mindre beroendeframkallande. Läkemedlets långsammare utsöndring gör att abstinensbesvären kommer senare än efter intag av heroin. De blockerar  $\mu$ -receptorerna så att samtidigt intag av heroin inte ger någon euforisk effekt. Buprenorfin verkar som partiell agonist på  $\mu$ -receptorerna och har lägre beroendepotential än metadon.

Underhållsbehandling är en process där opioidmissbrukare som ingår i behandlingsprogram får buprenorfin eller metadon för att bryta ett missbruk. Skulle patienten använda heroin på nytt hämmar läkemedlet effekterna av heroinet.

### Kvarstannande i behandling

Kvarstannande i behandling (retention) innebär att man mäter hur länge en patient är kvar i behandling. Kvarstannande i behandling är ett vanligt surrogatmått i kliniska prövningar då man studerar effekten av läkemedel vid opioidberoende. Ett surrogatmått har samband med den effekt som är det egentliga målet för en åtgärd. Vid opioidberoende är det visat att för perioder längre än 3 månader samvarierar ökat kvarstannande i behandling med minskad dödlighet och sjuklighet.

### Behandling av opioidberoende i Sverige

Från och med 1 januari 2005 infördes skärpta krav för förskrivning av narkotikaklassade läkemedel för behandling av opiatberoende (LVFS 2004:15). Förskrivande läkare måste ha specialistkompetens och verksamheten där underhållsbehandling ges måste uppfylla Socialstyrelsens krav (SOSFS 2004:8).

I Sverige behandlas opioidberoende med läkemedel och/eller psykosociala behandlingsmetoder. Målet är att förhindra dödlighet och att patienten ska upphöra med sitt missbruk samt få en förbättrad hälsa och social situation. Under 2008 behandlades 3 395 patienter med metadon eller buprenorfin i Sverige. Det är en ökning med 9 procent jämfört med 2007. Buprenorfin ges vid låg till måttlig opioidtolerans. Metadon är avsett för patienter där effekten av buprenorfin bedömts som otillräcklig. Av patienterna som behandlades under 2008 fick cirka 48 procent metadon och 52 procent buprenorfin (källa: Socialstyrelsen).

Bland missbrukare utgör intravenöst tillfört buprenorfin (Subutex®) ett ökande problem. Suboxone® är ett nyare läkemedel som innehåller både buprenorfin och naloxon. Naloxon blockerar  $\mu$ -receptorer och är enbart verksamt när det ges intravenöst. Det används för att blockera effekterna vid injektionsmissbruk av buprenorfin. På grund av det tilltagande missbruket av Subutex® sammankallade Läkemedelsverket och Socialstyrelsen en hearing den 13 mars 2008. Läkemedelsverket rekommenderar Suboxone® som förstahandsbehandling utom vid graviditet eller när metadon är motiverat. Läs mer, se lästips.

### Opiater och opioider

Opiater är naturligt förekommande ämnen, t ex morfin och kodein, som framställs ur opiumvallmo. Till denna grupp hör även den halvsyntetiska opiaten heroin.

Opioider är ett vidare begrepp och inkluderar även ämnen med morfinliknande verkan som inte kommer från opiumvallmo, t ex syntetiskt tillverkade substanser som metadon och buprenorfin. Kroppsegna ämnen med morfinliknande verkan, t ex endorfin, ingår också i gruppen opioider.

Opioider verkar via opioidreceptorer i centrala nervsystemet och hämmar smärtimpulser både på ryggmärgsnivå och i hjärnan. De används i sjukvården för sina smärtstillande effekter.

### Om opioidmissbruk

I Sverige beräknas mellan 7 000 till 8 000 personer vara opioidberoende, framför allt av heroin<sup>1</sup>. Enligt Folkhälsoinstitutet inträffade 142 dödsfall relaterade till heroinmissbruk under 2007.

Heroin är den vanligaste drogen bland opioidmissbrukare. Vid berusning upplever personen en inre tillfredsställelse och ett välbehag som ofta följs av en apatisk sinnestämning. Toleransutvecklingen är stark vilket leder till att personer med ett långvarigt missbruk behöver högre doser än nya missbrukare för att uppnå berusning. Heroinabstinens kan ge dysforisk sinnestämning (dysterhet, olust, känsla av retlighet), vidgade pupiller, gåshud eller svettning, illamående och kräkningar, diarré, muskelvärk, feber, snuva och sömnsvårigheter.

Pågående missbruk av opioider kan spåras genom laboratorieanalyser av urinprov. Screeninganalyser av opiaterna bygger på detektion av morfin. Heroin omvandlas snabbt till morfin i kroppen. För att specifikt påvisa heroinmissbruk mäter man metaboliten 6-monoacetylmorfin (6-MAM).

<sup>1</sup>. Källa: Narkotikamissbruk och marginalisering, MAX-projektet slutrapport, CAN-rapport nr 65, 2002, se lästips.

**Lästips**

SBU. Behandling av alkohol- och narkotikaproblem. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2001. SBU-rapport nr 156/1+2. ISBN 91-87890-72-0, 91-87890-73-9.

Sven Andréasson (red). Narkotikan i Sverige: Metoder för förebyggande arbete. Statens Folkhälsoinstitut; 2008. ISBN 978-91-7257-573-8.

Narkotikarelaterad dödlighet baserad på rättsmedicinska data. Statens folkhälsoinstitut.

Läkemedelsassisterad behandling av heroinmissbrukare. En kunskapsöversikt. Socialstyrelsen; (2004). ISBN 91-7201-867-4.

Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om läkemedelsassisterad underhållsbehandling vid opiatberoende. Socialstyrelsen, SOSFS 2004:8. Artikelnr 2004-10-8.

Nationella riktlinjer för missbruks- och beroendevård. Socialstyrelsen; 2007. ISBN 978-91-85482-90-0.

Monografi Subutex (Buprenorfin). Läkemedelsverket 2000;11(3).

Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2004:15) om förordnande och utlämnande av narkotikaklassade läkemedel för behandling av opiatberoende. Läkemedelsverket; 2004.

Hearing om missbruk av Subutex (buprenorfin). Läkemedelsverket; 2008-04-18.

Lander I, Olsson B, Rönneling A och Skrinjar M. Narkotikamissbruk och marginalisering. MAX-projektet, slutrapport. Stockholm: Centraförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning (CAN); 2002. CAN-rapport nr 65.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10.

Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD002207. DOI: 10.1002/14651858.CD002207.pub3.

## Projektgrupp

### Sakkunnig

Markus Heilig, professor, Karolinska Institutet och Clinical Director, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), National Institutes of Health (NIH), USA

### Granskare

Sven Andréasson, docent, avdelningschef, Statens Folkhälsoinstitut, Östersund

Johan Franck, professor, sektionschef, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet

Astrid Skretting, forskningsledare, Statens institutt for rusmiddelforskning, Norge

### Projektledare

Mikael Nilsson, SBU

### Hälsoekonom

Lars-Åke Marké, SBU

## Kommenterad rapport

Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007;11(9).

### SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

SBU Kommenterar publicerad: 2009-10-20

Originalrapporten publicerad: 2007

Rapporten kan hittas på [www.sbu.se/metadon](http://www.sbu.se/metadon).

Läs fler SBU Kommenterar på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU

Programsamordnare:

Susanne Vilhelmsdotter Allander, SBU

Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

Box 3657, 103 59 Stockholm • Olof Palmes Gata 17

Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60

E-post: [info@sbu.se](mailto:info@sbu.se) • [www.sbu.se](http://www.sbu.se)