

# Metadondose, behandlingsvarighet og heroinbruk i medikamentassistert rehabilitering

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Medikamentassistert rehabilitering har utviklet seg til et landsdekkende system. Behovet for systematisk evaluering er økende.

**Metode og materiale.** Høsten 2001 ble det gjennomført en nasjonal utprøving av et nytt utviklet evalueringsskjema. Opplysninger om 303 metadonpasienter fra Helseregion Øst, hvorav 207 i Oslo, dannet evalueringsgrunnlaget.

**Resultater.** Gjennomsnittlig metadondose for utvalget var 111 mg, med et lavere doseringsnivå i Oslo enn i de øvrige fylker. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 22,4 måneder. 178 av pasientene (59 %) hadde vært avholdne fra heroinbruk siste fire uker. Heroinbruk forekom hyppigere blant Oslo-pasientene (49 %) enn blant pasientene i de øvrige fylker (24 %). Heroinbruk var signifikant relatert til bosted, kjønn (forhøyet bruk hos menn) og metadondose (forhøyet bruk ved dosering  $\leq 105$  mg). Blant Oslo-pasientene var det en negativ sammenheng mellom tid i behandling og heroinbruk.

**Fortolkning.** I et internasjonalt perspektiv har dette østlandsutvalget et generelt høyt doseringsnivå, lang behandlingsvarighet og gode behandlingsresultater. Avhold fra heroin er vanskeligere å oppnå i Oslo enn ellers i regionen, særlig i en tidlig fase av behandlingen.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 311

**Hege Kornør**  
[hege.kornor@psykiatri.uio.no](mailto:hege.kornor@psykiatri.uio.no)

**Helge Waal**  
Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer  
Instituttgruppe for psykiatri  
Universitetet i Oslo  
0407 Oslo

Medikamentassistert rehabilitering er et landsdekkende behandlingstilbud til opioidavhengige (1). Ved utgangen av 2002 hadde til sammen 2 714 pasienter på et eller annet tidspunkt vært i behandling (2). Det er to forhold som gjør norsk medikamentassistert rehabilitering særlig interessant i en internasjonal sammenheng. For det første skiller den norske behandlingsmodellen seg fra det som skjer i mange andre land, det er større vekt på rehabilitering og større grad av kontroll og oppfølging. Innad i landet organiseres dessuten behandlingen på ulike måter, særlig med henblikk på førstelinjetjenestens rolle. Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer, Universitetet i Oslo, har påtatt seg en sentral rolle i det systematiske evalueringsarbeidet for medikamentassistert rehabilitering.

Internasjonalt er substitusjonsbehandling med metadon den mest evaluerte behandlingsform for opioidavhengighet (3). Vanlige resultatmål i evalueringsforskningen er bruk av ikke-forskrevne opioider (omtrent uten unntak heroin) og retensjon (tid i behandling).

Dole & Nyswander antok allerede i 1965 at redusert heroinbruk henger sammen med metadondosering (4). Det teoretiske grunnlaget for denne antakelsen var at hvis metadondosen er høy, vil den euforiske effekten av heroin reduseres, samtidig som rustring og abstinensreaksjoner forhindres. «Høydose-teorien» støttes av randomiserte, kontrollerte forsøk og observasjonelle studier gjennom nesten 40 år og fra en rekke forskjellige land (3, 5, 6). Anbefalt doseringsnivå angis ofte til 60–150 mg/døgn (5, 7). Retensjon er generelt vurdert som viktig for et vellykket behandlingsresultat innen rusfeltet (8, 9). Et flertall av pasienter som avbryter metadonbehandling vil falle tilbake til ukontrollert heroinbruk og høyrisikoatferd (10). Longitudinelle studier viser imidlertid at langvarig vedlikeholdsbehandling med metadon gir gode resultater så lenge pasienten er i behandling (3, 6). Det er likevel en viss andel pasienter som ikke slutter helt å bruke heroin til tross for flere års behandling (11).

Hensikten med denne studien var å evaluere norsk medikamentassistert rehabilitering i forhold til internasjonal forskning med tanke på forholdet mellom metadondosering, behandlingsvarighet og heroinbruk blant metadonpasienter på Østlandet. Dessuten ønsket man å undersøke om bosted i Oslo versus i øvrige østlandsfylker har betydning for disse tre variablene.

## Materiale og metode

De regionale sentrene for medikamentassistert rehabilitering i Norge har utviklet et felles evalueringsskjema (statusskjema). Dette registrerer opplysninger om pasientens aktuelle situasjon, om behandlingen og pasientens tilstand de siste fire ukene før utfyllingsdato og om utviklingen det inneværende kalenderår. Statusskjemaet ble prøvd ut i en pilotstudie høsten 2001. Pasientenes hovedkontakter var ansvarlige for utfyllingen, som pågikk i perioden 1.11.–15.12. Statusdataene fra Helseregion Øst ble registrert i pasientjournalssystemet ved Senter for medikamentassistert rehabilitering i Oslo (MARIO), som har overordnet ansvar for hele regionen.

I løpet av 2001 hadde Helseregion Øst 955 pasienter i medikamentassistert rehabilitering, derav 363 kvinner (38 %) (12). Det ble registrert statusskjemaer for 590 (62 %) av disse pasientene. I den foreliggende undersøkelsen ekskluderte vi pasienter som fikk forskrevet buprenorfin som alternativ til metadon og/eller et medikament som interagerer med metadon, og/eller ikke hadde avlagt minst én urinprøve de siste fire ukene før skjemautfylling. Det endelige utvalget bestod av 303 pasienter, eller 32 % av regionens pasientpopulasjon.

Pasientene påbegynte rehabiliteringen på forskjellige tidspunkter i perioden 18.9.1994–13.11.2001. 207 pasienter var fra Oslo (68 %). Fordelingen er representativ

## ! Hovedbudskap

- Heroinbruk har en sammenheng med lav metadondose og/eller kort behandlingsvarighet
- Bosted var den sterkeste prediktive faktoren for heroinbruk
- Heroinbruk er mer utbredt blant pasienter i Oslo enn blant pasienter fra andre steder i Helseregion Øst

for populasjonen. Av fylkespasientene var 31 fra Akershus (10%), 35 fra Østfold (12%), to fra Hedmark (1%), og 28 fra Oppland (9%).

Mann-Whitneys test og Fishers test ble brukt ved sammenlikning av henholdsvis kontinuerlige og kategoriske variabler. Følgende variabler ble analysert i forhold til heroinbruk siste fire uker (definert som minst én opioidpositiv urinprøve siste fire uker): kjønn, alder, bosted (Oslo/øvrige fylker), behandlingsvarighet (måneder) og metadondose (mg). I de videre analyser ble kontinuerlige variabler dikotomisert (over og under medianverdien). Logistisk regresjonsanalyse ble benyttet for å undersøke i hvilken grad de uavhengige variablene var relatert til heroinbruk. Interaksjoner mellom de uavhengige variablene ble også undersøkt.

## Resultater

I gjennomsnitt var pasientene 40 år gamle (spredning 23–58 år), ble dosert 111 mg metadon daglig (spredning 5–400 mg), og hadde i underkant av to år bak seg som pasient i medikamentassistert rehabilitering (spredning 1–84 md.). Doseringsnivået for metadon lå lavere i Oslo enn i de øvrige fylker i Helseregion Øst, mens de to gruppene var relativt like med hensyn til kjønn, alder og behandlingsvarighet (tab 1).

125 pasienter (41%) hadde brukt heroin siste fire uker. Andelen var dobbelt så stor i Oslo som i de øvrige fylker (tab 2). Heroinbruken var jevnt fordelt mellom kjønnene og aldersgruppene, men forhøyet blant pasienter med lav ( $\leq 105$  mg) metadondose og blant pasienter med kort ( $\leq 19,8$  md.) behandlingsvarighet.

Den logistiske regresjonsmodellen (tab 3) bekreftet den sterke sammenhengen ( $p < 0,001$ ) mellom heroinbruk og bosted i Oslo. Modellen bekreftet også en tendens til en større andel brukere av illegale opioider blant pasienter med lav metadondose enn med høy dose ( $p = 0,044$ ). Sammenhengen mellom heroinbruk og behandlingsvarighet mistet imidlertid statistisk signifikans i regresjonsanalysen ( $p = 0,081$ ), mens det fremkom en statistisk signifikant sammenheng mellom kjønn og heroinbruk, hvor menn var mer utsatt enn kvinner ( $p = 0,026$ ).

Ved undersøkelse av interaksjoner mellom de uavhengige variablene i regresjonsmodellen fant vi at det kun var behandlingsvarighet og bosted som interagerte ( $p = 0,014$ ); Oslo-pasientene brukte hyppigere heroin ved kort behandlingsvarighet ( $p = 0,01$ ), mens i de øvrige fylker var heroinbruken mer utbredt blant pasienter med lang behandlingsvarighet (tab 4).

## Diskusjon

For dette østlandsutvalget doseres metadon høyt sammenliknet med i mange EU-land, hvor gjennomsnittsdosen ligger på rundt 60 mg eller mindre (13). De norske pasien-

**Tabell 1** Kjønn, alder, behandlingsvarighet og metadondose for pasienter i medikamentassistert rehabilitering i Helseregion Øst i løpet av 2001

	Totalt (N = 303)	Oslo (n = 207)	Øvrige fylker (n = 96)	P-verdi
<i>Kjønn</i>				
Kvinner	114 (38 %)	85 (42 %)	29 (30 %)	Ikke-signifikant <sup>1</sup>
Menn	189 (62 %)	122 (58 %)	67 (70 %)	
<i>Alder (år)</i>				
Gjennomsnitt (standardavvik)	40,4 (6,1)	40,5 (5,8)	40,4 (6,6)	Ikke-signifikant <sup>2</sup>
<i>Behandlingsvarighet (md.)</i>				
Gjennomsnitt (standardavvik)	22,4 (16,1)	23,4 (18,2)	20,2 (9,9)	Ikke-signifikant <sup>2</sup>
<i>Metadondose (mg)</i>				
Gjennomsnitt (standardavvik)	111 (38)	107 (28)	122 (52)	< 0,01 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fishers test

<sup>2</sup> Mann-Whitneys test

tene ser ut til å bli i behandling over tid. Den gjennomsnittlige behandlingsvarigheten på 22,4 måneder må ikke forstås som at pasientene skrives ut etter ca. to år fordi de ble inkludert i medikamentassistert rehabilitering på forskjellige tidspunkter, slik at gjennomsnittet trekkes noe ned av de pasientene som påbegynte behandlingen kort tid før datainnsamlingsstidspunktet (høsten 2001).

Selv om rusfrihet er en politisk målsetting for norsk medikamentassistert rehabilitering, må en andel på 41% pasienter med opioidpositive urinprøver anses som et godt resultat i et internasjonalt perspektiv. Resultatene fra fem forskjellige longitudinelle studier viser at etter minst ett år i behandling og med en vedlikeholdsdose på minst 50 mg varierer andel pasienter med opioidpositive urinprøver fra 35% til 92% (14). Man bør dessuten ta i betraktning at pasienter med positive resultater ved testing av ikke-forskrevne opioider, kan ha hatt et sporadisk bruk, mens de før behandlingsstart hadde

brukt heroin daglig. Den relativt lave forekomsten av heroinbruk i vår studie forklares trolig hovedsakelig av det høye doseringsnivået og den lange behandlingsvarigheten.

Regresjonsmodellen bekreftet at heroinbruk henger sammen med doseringsnivå selv ved en relativt høy doseterskel. Dette funnet er interessant, med tanke på at man blant annet i USA har oppnådd liknende resultater ved å bruke 50 mg som grenseverdi (6).

Forekomsten av heroinbruk var høyere blant pasienter med kort behandlingsvarighet enn blant individer med lang tid i behandling. Dette forholdet ble imidlertid statistisk signifikant kun for Oslo-pasientene i den multivariate analysen. For pasientene fra de øvrige fylker var trenden motsatt, altså med en noe høyere andel heroinbrukere blant pasienter med lengst behandlingsvarighet. Dette funnet har vi vanskeligheter med å finne noen rimelig forklaring på. Nærmere undersøkelser vil være nødvendig.

**Tabell 2** Pasienter som har brukt heroin siste fire uker (dvs. minst én urinprøve positiv på ikke-forskrevne opioider siste fire uker) etter kjønn, alder, behandlingsvarighet, metadondose og bosted (N = 303)

	Totalt	Antall	(%)	P-verdi <sup>1</sup>
<i>Kjønn</i>				
Kvinner	114	40	(35)	Ikke-signifikant
Menn	189	85	(45)	
<i>Alder (år)</i>				
$\leq 40,9$	151	66	(44)	Ikke-signifikant
$> 40,9$	152	59	(39)	
<i>Behandlingsvarighet (md.)</i>				
$\leq 19,8$	152	72	(47)	0,036
$> 19,8$	151	53	(35)	
<i>Metadondose (mg)</i>				
$\leq 105$	152	75	(49)	< 0,001
$> 105$	151	50	(33)	
<i>Bosted</i>				
Oslo	207	102	(49)	< 0,001
Øvrige fylker	96	23	(24)	

<sup>1</sup> Fishers test

**Tabell 3** Justert oddsratio med 95 % konfidensintervall for heroinbruk siste fire uker (dvs. minst én urinprøve positiv på ikke-forskrevne opioider siste fire uker) i forhold til alder, kjønn, behandlingsvarighet, metadondose og bosted

	Oddsratio		P-verdi <sup>1</sup>
<b>Kjønn</b>			
Menn	1,8	(1,1–3,1)	0,026
Kvinner	1		
<b>Alder (år)</b>			
≤ 40,9	0,8	(0,4–1,3)	Ikke-signifikant
> 40,9	1		
<b>Behandlingsvarighet (md.)</b>			
≤ 19,8	0,6	(0,4–1,1)	Ikke-signifikant
> 19,8	1		
<b>Metadondose (mg)</b>			
≤ 105	0,6	(0,4–1,0)	0,044
> 105	1		
<b>Bosted</b>			
Oslo	3,3	(1,9–5,8)	< 0,001
Øvrige fylker	1		

<sup>1</sup> Logistisk regresjonsanalyse

**Tabell 4** Pasienter som hadde brukt heroin siste fire uker (dvs. minst én urinprøve positiv på ikke-forskrevne opioider siste fire uker)

	Oslo (N = 207)				Øvrige fylker (N = 96)			
	Totalt	Antall	(%)	P-verdi	Totalt	Antall	(%)	P-verdi
<b>Behandlingsvarighet (md.)</b>								
≤ 19,8	102	62	(61)	< 0,001	50	10	(20)	Ikke-signifikant
> 19,8	105	40	(38)		46	13	(28)	

Det mest påfallende funnet var at bosted i Oslo var den sterkeste prediktive faktoren for heroinbruk. Også dette krever nærmere undersøkelser. Oslo har en sentralisert ordning, hvor et flertall av pasientene i kortere eller lengre perioder kommer daglig til sentrene for å innta metadon eller avgi urinprøve. Med begrensede åpningstider ved sentrene fører dette til hyppige opphopninger av pasienter. De kan da ha en uheldig påvirkning på hverandre. I de øvrige fylker, hvor rehabiliteringsvirksomheten er desentralisert, har man ikke slike oppsamlingspunkter. Det er rimelig å tro at illegale rusmidler er mer tilgjengelige i Oslo enn utenfor. Dessuten har vi inntrykk av at hjelpeapparatet er langt mer presset i Oslo. Dette kan for eksempel innebære at pasientene i de øvrige fylker har tettere oppfølging og bedre bolig-

tilbud enn i hovedstaden. Til sist kan det tenkes at medikamentassistert rehabilitering i Oslo har en lavere terskel for inntak enn ellers i regionen, og dermed tar inn pasienter med et generelt lavere fungeringsnivå.

Undersøkelsen har flere metodiske svakheter. For det første krever den, som alle tverrsnittundersøkelser, at man utviser stor forsiktighet ved fortolkning av årsaks- og virkningsforhold. Den bygger på bruk av et uvalidert registreringsskjema fra en pilotstudie, med de muligheter for feilkilder det innebærer. Et annet problem er at pasienter utskrevet før 2001 ikke er med i utvalget. Undersøkelsen er derfor ikke basert på prinsippet om behandlingsintensjon. Det at bare pasienter som har avlagt urinprøve i perioden er tatt med, åpner også for seleksjonsskjevheter. Vi har trolig ekskludert en grup-

pe pasienter som, ved å være godt stabilisert både sosialt og i forhold til rusmestring, får innvilget urinprøveordninger med sjelden prøvetaking. På den annen side kan vi også ha ekskludert svært dårlig fungerende pasienter som har unnlatt å avgi urinprøve som avtalt. Et annet problem ved urinprøvene er at de gjelder et avgrenset tidsrom som ikke nødvendigvis er representativt for hver enkelt pasient. Det er imidlertid ingen grunn til å tro at datainnsamlingsperioden vil påvirke urinprøveresultatene for utvalget som helhet.

**Litteratur**

1. Waal H, Krook AL, Welle-Strand G, Espegren O, Hole R, Lazaridis KB et al. En nasjonal modell for medikamentassistert rehabilitering av opiatmisbrukere. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2301–5.
2. MARIO-årsmelding 2002. Oslo: Senter for medikamentassistert rehabilitering i Oslo (MARIO), 2003.
3. Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson GV, Jarlais DD et al. Fortnightly review – methadone-maintenance treatment in opiate dependence – a review. BMJ 1994; 309: 997–1001.
4. Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction – a clinical trial with methadone hydrochloride. JAMA 1965; 193: 80–4.
5. Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. Mt Sinai J Med 2000; 67: 347–64.
6. Ward J, Mattick R, Hall W. Methadone maintenance treatment and other opioid replacement therapies. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1998.
7. Verster A, Buning E. Methadone guidelines. Amsterdam: Euro-Methwork, 2000.
8. McNulty J, Kouimtsidis C. Outcomes of treatment interventions in drug abuse. Curr Opin Psychiatry 2001; 14: 201–5.
9. Simpson DD. Modeling treatment process and outcomes. Addiction 2001; 96: 207–11.
10. Magura S, Rosenblum A. Leaving methadone treatment: Lessons learned, lessons forgotten, lessons ignored. Mt Sinai J Med 2001; 68: 62–74.
11. Morral AR, Belding MA, Iguchi MY. Identifying methadone maintenance clients at risk for poor treatment response: pretreatment and early progress indicators. Drug Alcohol Depend 1999; 55: 25–33.
12. MARIO-årsmelding 2001. Oslo: Senter for medikamentassistert rehabilitering i Oslo (MARIO), 2002.
13. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). I: Farrell M, Howes S, Verster A, Davoli M, Solberg U, Greenwood G et al, red. Insights series: Reviewing current practice in drug-substitution treatment in the European Union. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2000.
14. SBU – Statens beredning for medicinsk utvärdering. Behandling av alkohol- och narkotikaproblem: en evidensbaserad kunnskapssammanställning. [II]. Stockholm: SBU, 2001.