



Substitutionsbehandling

- med særligt fokus på patienter med dobbeltdiagnose

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

7. oktober 2024 (DMPG dobbeltdiagnose)

Administrativ godkendelse

8. oktober 2024 (Retningslinjeseekretariatet)

REVISION

Planlagt: 1. oktober 2025

INDEKSERING

DMPG Dobbeldiagnose, substitutionsbehandling.

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse	1
Om denne kliniske retningslinje	2
1. Anbefalinger (Quick guide)	3
2. Introduktion.....	6
3. Grundlag.....	8
4. Referencer.....	34
5. Metode	35
6. Monitorering.....	38
7. Bilag	39

Om denne kliniske retningslinje

Regionernes sundhedsdirektører og psykiatridirektører har besluttet, at der skal arbejdes systematisk med at udvikle kvaliteten på psykiatriområdet, og at arbejdet med fordel kan organiseres og gennemføres med inspiration fra kræftområdet (Danske Multidisciplinære Cancer Grupper - DMCG'erne). I forlængelse heraf har direktørkredsen besluttet, at der skal udvikles nye evidensbaserede retningslinjer inden for psykiatriområdet med bistand fra Retningslinjesekretariatet i RKKP og med anvendelse af den model, der anvendes der. Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Psykiatri Grupper (DMPG) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).

Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMPG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet.

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på psykiatriområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens (typisk systematiske reviews og randomiserede studier) og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens (ekspertkonsensus). Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)", findes [her](#).

[Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen \(kapitel 2\) og retningslinjens](#) tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

1. Anbefalinger (Quick guide)

Kriterier for opioidsubstitutionsbehandling

1. Patienter med opioidafhængighed skal undersøges lægeligt med henblik på vurdering af indikation for medicinsk substitutionsbehandling.
Substitutionsbehandling tilbydes, når det ud fra en helhedsorienteret afvejning sammen med patienten vurderes at være den bedst egnede behandlingsmetode (A)
2. Varighed og omfang af tilstanden inklusiv aktuelle problebrug af opioider bør vurderes med henblik på at fastslå graden af patientens opioid-afhængighed (D)
3. Hvis patienten, trods lav grad af afhængighed, har risikoadfærd med opioid overdoser, kan substitutionsbehandling overvejes ud fra et skadesreducerende perspektiv (D)
4. Patienter uden aktuelt indtag af opioider, men med tidligere opioidafhængighed og stor risiko for tilbagefald, bør vurderes med henblik på indikation for substitutionsbehandling (B)

Præparatvalg

5. Buprenorfin og metadon skal anvendes som præparater til substitutionsbehandling (A)
6. Ved valg af præparat bør buprenorfin i kombination med naloxon være 1. valg, buprenorfin 2. valg og metadon 3. valg. Eventuelle uenigheder patient og læge imellem vedr. præparatvalg må ikke være en barriere for, at patienten kan modtage substitutionsbehandling (B)
7. Patientens præferencer og erfaringer med substitutionsmedicin samt ønsker og behov for behandlingen og rehabilitering, hensyn til komorbiditet og patientens eventuelle øvrige medicinske behandling, risiko for alvorlige bivirkninger, fejlagtig præparatbrug og overdosis, bør indgå i beslutning om valg af substitutionspræparat (B)
8. Ved forlænget QT-interval og hvor buprenorfin ikke er en mulighed, bør langtidsvirkende morfin overvejes som off-label substitutionsbehandling (A)

Iværksættelse af substitutionsbehandling

9. Iværksættelse af substitutionsbehandling skal ske under klinisk observation af patienten på behandlingsstedet (B)

10. Behandlingsstederne bør indrettes, så de tilgodeser observationsmuligheder før, under og efter patienternes medicinindtagelse (B)
11. Observation af patienten bør rette sig både mod at forebygge overdosis og håndtere eventuelle abstinenser og bør støttes af kliniske redskaber (B)
12. Iværksættelse kan ske ambulantly eller under indlæggelse. Under indlæggelse med mulighed for adækvat observation, kan iværksættelsen ske hurtigere og smidigere end i ambulantly regi (D)
13. Opstart af substitutionsbehandling med buprenorphin anbefales ved begyndende abstinenssymptomer (A), men kan overvejes at foregå som overlap med fuld opioid agonist (C)
14. Patienter i substitutionsbehandling med samtidig afhængighed af benzodiazepiner bør tilbydes psykosocial støtte til nedtrapning og om nødvendigt vedligeholdelsesbehandling med en stabil daglig dosis (B)

Vedligeholdelsesfasen

15. Vedligeholdelsesdosis af substitutionslægemiddel skal indstilles individuelt og justeres ved behov (A)
16. Ved genopstart af substitutionsbehandling efter 1-4 dages pause anbefales en optrappingsplan, som tager hensyn til varighed af pausen (D)

Skift af præparat

17. Det anbefales at skifte substitutionsmedicin efter patientens ønske, hvis det er forbundet med lav risiko for overdosis og andre komplikationer (D)
18. Det anbefales at forsøge at skifte fra metadon til buprenorphin, hvis behov for skift skyldes patientønske, risiko for bivirkninger eller interaktioner eller anden tungtvejende klinisk overvejelse. Skiftet kan ske ved hjælp af Berneses metode eller "mikrotitrering" (C)

Ophør/udtrapning

19. Opioidsubstitutionsbehandling betragtes i udgangspunktet som tidsbegrænset. Hvis en patient efter en længere periode med stabil behandling (min. 12 måneder) ønsker at nedtrappe eller ophøre, skal patienten tilbydes et langsomt nedtrappingsforløb (B)

Patientsikkerhed ift. administration og udlevering samt kørsel

20. **Individuel udleveringsordning af substitutionslægemiddel bør besluttes ud fra patientens brug af rusmidler, behov for behandling og rehabilitering samt risikoen for, at lægemidlet bliver tilgængeligt for 3. part (B)**
21. **Kortlægning af patientens brug af rusmidler under substitutionsbehandling bør ske ved observation og dialog med patienten. Om urinprøver som supplement er nødvendigt, vurderes individuelt (B)**
22. **Der skal tages stilling til lægeligt kørselsforbud ved nyopstartet eller ustabil substitutionsbehandling for opioidafhængige, og det bør overvejes, med særlig opmærksomhed på samtidig psykisk lidelse, at udstede lægeligt kørselsforbud, såfremt den kliniske tilstand tilsiger det (D)**

Antagonistbehandling ved overdosering

23. **Patienter, der modtager substitutionsbehandling, bør tilbydes træning i håndtering af overdosering og udlevering af naloxon kits som næsespray. Personale, der varetager substitutionsbehandling, bør trænes i indgift af naloxon (parenteralt eller som næsespray) ved livstruende forgiftning med opioder (D)**

Særlige forhold vedrørende substitutionsbehandling ved graviditet og amning

24. **Iværksættelse af substitutionsbehandling hos gravide bør overvejes at foregå under indlæggelse (D)**
25. **Buprenorphin anbefales som 1. valg (B) og metadon som 2. valg (B)**
26. **Buprenorphin/naloxon bør ikke anvendes (B)**
27. **Efter fødslen opfordres moderen til at amme, såfremt hun ikke har et forbrug af euforiserende stoffer (D)**

2. Introduktion

Denne retningslinje vedrører lægelig behandling med substitutionsmedicin af patienter med psykisk lidelse, som opfylder de diagnostiske kriterier for opioidafhængighed (ICD-10 F11.2). Retningslinjen hviler på en metodisk gennemgang og kvalitetsvurdering af nyere internationale guidelines. Retningslinjen er udarbejdet med henblik på at understøtte den kommende tværregionale, integrerede behandling af patienter med psykisk lidelse og samtidig rusmiddelproblematik (traditionelt betegnet som dobbeltdiagnosepatienter), der påbegyndes 1. september 2024. Parallelt hermed har Sundhedsstyrelsen nedsat en arbejdsgruppe, som skal opdatere Sundhedsstyrelsens vejledning fra 2017 "Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin". Opdateringen af Sundhedsstyrelsens vejledning fra 2017 skønnes færdigkrevet sommeren 2025 og forventes at omhandle en række aspekter af behandling af patienter med opioidafhængighed, i modsætning til aktuelle vejledning, som udelukkende vil fokusere på den medicinske substitutionsbehandling af patienter med psykisk lidelse og samtidig opioidafhængighed. Indtil den reviderede vejledning foreligger, er vejledningen fra 2017 gældende, og der henvises til denne vejledning vedrørende vigtige elementer af substitutionsbehandlingen, som denne rent medicinske vejledning ikke dækker. I øvrigt henvises til de til hver en tid gældende vejledninger på området fra Sundhedsstyrelsen.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret substitutionsbehandling af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Substitutionsbehandling har hidtil hovedsageligt været varetaget af de kommunale behandlingssteder, men behandlingen forventes i fremtiden i stigende grad at skulle varetages i den regionale psykiatri. Da mange regionsansatte læger inden for psykiatrien ikke skønnes at have erfaring med substitutionsbehandling, vil der i særlig grad være brug for en opdateret, evidensbaseret vejledning indenfor dette område.

Retningslinjen fokuserer på den medicinske del, mens psykosociale elementer ikke har samme fokus, selvom de er en essentiel del af den samlede indsats ved opioidafhængighed.

Litteratursøgningen er foretaget bredt for at inkludere de nyeste internationale guidelines om opioid substitutionsbehandling. Særlige forhold for patienter med dobbeltdiagnose er skrevet ind under 'bemærkninger og overvejelser' for hver anbefaling.

Patientgruppe

Ifølge Sundhedsstyrelsens visitationsretningslinjer (1) havde ca. 12.000 personer på 18 år og derover med en psykisk lidelse og samtidig rusmiddelproblematik en kontakt til psykiatrien i 2021. Dette er dog et begrænset estimat. Der skønnes at være et betydeligt mørketal, og Sundhedsstyrelsen vurderer således, at det samlede antal mennesker i Danmark med psykisk lidelse og samtidig rusmiddelproblematik er betydeligt større.

Sundhedsstyrelsen anfører i deres rapport "Narkotikasituationen i Danmark 2024" (delrapport 3) (2), at 5.719 personer i 2022 var indskrevet i substitutionsbehandling i Danmark (ifølge tal fra Stofbrugere i behandling (SIB)). Hvis data fra Kriminalforsorgen medtages, er det samlede antal personer i 2022, som var i substitutionsbehandling, 6.349. Hvor mange af disse 6.349 personer, som er dobbeltdiagnosepatienter, er ikke

belyst, men der skønnes at være tale om et betydeligt antal.

Ud fra WHO's definition af dobbeltdiagnose findes der omkring 40.000 patienter med dobbeltdiagnose i Danmark(3). Disse patienter har betydeligt ringere prognose end sammenlignelige borgere, som kun har et rusmiddelbrug eller en psykisk lidelse. Patienter med dobbeltdiagnose har lavere compliance(4), flere somatiske lidelser(5), større risiko for at ende i kriminalitet (6) og højere mortalitet(7).

I den kommunale rusmiddelbehandling anslås det, at 70% af indskrevne borgere har betydelige psykiske problemer(8). Blandt indlagte patienter i psykiatrien kan 33% karakteriseres som dobbeltdiagnosepatienter(9). I begge sektorer må der derfor være en stor andel patienter med behov for samtidig behandling af begge lidelser. Det er kun 25-40% af dobbeltdiagnosepatienterne, der er i reel rusmiddelbehandling(10).

Retningslinjen omfatter ikke behandling med heroin (diacetylmorfin). Ligeledes er substitutionsbehandling af dobbeltdiagnosepatienter under 18 år, behandling af opioidabstinenssymptomer samt naltrexon som til vedligeholdelse af stoffrihed hos tidligere opioidafhængige patienter ej heller omfattet af retningslinjen.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det regionale psykiatriske behandlingssystem.

3. Grundlag

Kriterier for opioidsubstitutionsbehandling

1. **Patienter med opioidafhængighed skal undersøges lægeligt med henblik på vurdering af indikation for medicinsk substitutionsbehandling.**
Substitutionsbehandling tilbydes, når det ud fra en helhedsorienteret afvejning sammen med patienten vurderes at være den bedst egnede behandlingsmetode (A)
2. **Varighed og omfang af tilstanden inklusiv aktuelle problebrug af opioider bør vurderes med henblik på at fastslå graden af patientens opioid-afhængighed (D)**
3. **Hvis patienten, trods lav grad af afhængighed, har risikoadfærd med opioid overdoser, kan substitutionsbehandling overvejes ud fra et skadesreducerende perspektiv (D)**
4. **Patienter uden aktuelt indtag af opioider, men med tidligere opioidafhængighed og stor risiko for tilbagefald, bør vurderes med henblik på indikation for substitutionsbehandling (B)**

Ad anbefaling 1-4

Litteratur og evidensgennemgang

Ovenstående anbefalinger baserer sig på den norske nationale faglige retningslinje om substitutionsbehandling ved opioidafhængighed (11) og Sundhedsstyrelsens vejledning om lægelig substitutionsbehandling ved opioidafhængighed (12).

Substitutionsbehandling mindsker risikoen for dødsfald som følge af overdosis og dødeligheden generelt (13, 14). Substitutionsbehandling nedsætter forbruget af heroin og medvirker til at fastholde patienter med opioidafhængighed i behandlingstilbud (15, 16). Den mindsker risikoen for smitte med hepatitis C og HIV hos heroin-injektionsbrugere og risikoen for anden rusmiddelrelateret somatisk sygdom. Substitutionsbehandling har ligeledes en kriminalitetsforebyggende virkning og medfører positive ændringer på områder som arbejdsliv, boligsituation og sociale relationer (17).

De norske sundhedsmyndigheder anbefaler, at patienter med tidligere diagnosticeret opioidafhængighed, som er i risiko for tilbagefald og som ønsker substitutionsbehandling, selv om der ikke er indtaget opioider igennem det seneste år, vurderes med henblik på substitutionsbehandling.

Patientværdier og -præferencer

Behandling med potente opioider, som anvendes i substitutionsbehandlingen, medfører en kontinuerlig og ofte livslang påvirkning af opioidreceptorsystemet. Dette bør dog ikke medføre tilbageholdenhed i forhold til at tilbyde substitutionsbehandling til målgruppen, jf. behandlingens dokumenterede effekt på både sygelighed og dødelighed.

Ved lav grad af afhængighed (kort varighed, få diagnosekriterier, brug af mindre potente opioider) er der risiko

for at substitutionsbehandling kan påføre patienten en højere grad af opioidafhængighed. Hvis patienten trods lav grad af afhængighed har risikoadfærd med overdoser, taler det for at tilbyde substitutionsbehandling, ud fra et skadesreducerende perspektiv.

Rationale

Substitutionsbehandling er en evidensbaseret medicinsk behandling, hvor stofindtagelse erstattes med et mere hensigtsmæssigt lægemiddel med henblik på behandling af afhængighed.

Diagnostiske kriterier for opioidafhængighedssyndrom (F11.2/ICD-10):

1. trang ("craving") (til opioider)
2. svækket evne til at styre indtagelsen, standse eller nedsætte brugen (af opioider)
3. abstinenssymptomer eller indtagelse (af opioider) for at ophæve eller undgå disse
4. toleransudvikling
5. dominerende rolle med hensyn til prioritering og tidsforbrug
6. vedblivende brug (af opioider) trods erkendt skadevirkning

≥ 3 af kriterierne skal have været til stede samtidigt i mindst 1 måned eller gentagne gange inden for 1 år. Kriterierne 3 og 4 svarer til fysisk afhængighed og de resterende til psykisk afhængighed.

Mange opfyldte kriterier og længerevarende tilstedeværelse af kriterierne tyder på høj grad af afhængighed. I vurderingen af indikation for substitutionsbehandling indgår patientens erfaring med rusmiddelbehandling, risikoadfærd såsom overdoser og injektionsbrug, somatisk og psykiatrisk komorbiditet og livssituation.

Vurderingen foretages sammen med patienten og ud fra oplysninger i patientens journal samt eventuelle relevante oplysninger fra f.eks. egen læge eller kommunalt rusmiddelbehandlingstilbud. Kan der ikke fremskaffes oplysninger om patientens brug af opioider, baseres den diagnostiske vurdering i højere grad på anamnesen, som kan understøttes af urintest med påvisning af opioider og eventuelt tilstedeværelse af objektive symptomer på opioidpåvirkning eller abstinenssymptomer. Urinundersøgelse med påvisning af opioider herunder metadon anbefales som del af rutineudredning.

Bemærk at anbefaling 2 er formuleret som 'bør' trods evidensniveau D. Dette skyldes, at vurdering af graden af afhængighed er central for beslutningen om, hvorvidt patienten kan tilbydes substitutionsbehandling.

Bemærkninger og overvejelser

Indikation for substitutionsbehandling stilles af eller efter konference med erfaren læge tilknyttet dobbeltdiagnosebehandlingen.

Alle patienter med akutte behandlingskrævende abstinenser har ifølge autorisationsloven krav på akut abstinensbehandling. Behandling af akutte opioidabstinenser er ikke beskrevet i denne retningslinje.

Substitutionsbehandling er i udgangspunktet ikke en akut behandling, selv om den bl.a. har til formål at holde patienten abstinent, og behandlingen er mere omfattende og længerevarende end abstinensbehandling. Substitutionsbehandling kan iværksættes, uanset om patienten har kliniske abstinenssymptomer eller ej.

Hvis lægen, f.eks. i vagttid, er i tvivl om hvorvidt substitutionsbehandling er rette behandling til en patient med opioidabstinens, skal der indledes akut opioidabstinensbehandling. Buprenorfin med naloxon er førstevalg, med mindre særlige forhold taler for valg af andet opioid hos den konkrete patient. Herefter bør der snarest muligt tages stilling til, om der er indikation for egentlig substitutionsbehandling.

Præparatvalg

- 5. Buprenorfin og metadon skal anvendes som præparater til substitutionsbehandling (A)**
- 6. Ved valg af præparat bør buprenorfin i kombination med naloxon være 1. valg, buprenorfin 2. valg og metadon 3. valg. Eventuelle uenigheder patient og læge imellem vedr. præparatvalg må ikke være en barriere for, at patienten kan modtage substitutionsbehandling (B)**
- 7. Patientens præferencer og erfaringer med substitutionsmedicin samt ønsker og behov for behandlingen og rehabilitering, hensyn til komorbiditet og patientens eventuelle øvrige medicinske behandling, risiko for alvorlige bivirkninger, fejlagtig præparatbrug og overdosis, bør indgå i beslutning om valg af substitutionspræparat (B)**
- 8. Ved forlænget QT-interval og hvor buprenorfin ikke er en mulighed, bør langtidsvirkende morfin overvejes som off-label substitutionsbehandling (A)**

Ad anbefaling 5-7

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne hviler på Sundhedsstyrelsens vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med opioider (12) samt den norske nationale faglige retningslinje for substitutionsbehandling ved opioidafhængighed (11).

Anbefalingerne om præparatvalg hviler på den norske nationale retningslinje (11) (side 21) som beskriver, at der i valget mellem buprenorfin og metadon (inkl. valg af formulering) indgår overvejelser om patientens erfaringer med brug af buprenorfin og metadon i forskellige formuleringer, patientens ønsker og behov i.f.t. behandling og rehabilitering, journaloplysninger om tidligere brug af buprenorfin og metadon, samt patientens risiko for alvorlige bivirkninger, fejlagtig brug af substitutionspræparatet, overdosis eller andre alvorlige rusmiddelrelaterede hændelser.

Baseret på placebokontrollerede studier er buprenorfin og metadon i moderate til høje doser (hhv. > 7 mg og > 40 mg) ligeværdige i at fastholde patienten i substitutionsbehandling og i at hindre sideløbende brug af illegale opioider(13). Buprenorfin i lave doser (≤ 6 mg) er mindre effektivt end metadon i lave doser (≤ 40 mg)(13).

Et systematisk review fra 2021 af randomiserede studier, der sammenlignede forskellige doser af buprenorfin til behandling af opioid-afhængighed, fandt at højere doser af buprenorfin øgede fastholdelsen i substitutionsbehandling med buprenorfin(18).

BC-guideline (19) (side 42) beskriver målgruppen for behandling med subkutan buprenorfin depotinjektion som patienter stabiliseret på 8-24 mg sublingual buprenorfin gennem minimum 7 dage.

Patientværdier og - præferencer

Frygt for abstinenser kan være en barriere for valg af buprenorfin. Nogle patienter har negative erfaring med buprenorfin - særligt hvis de tidligere har oplevet præcipiterede abstinenser, enten som led i behandling eller ved illegalt brug.

Det kan være relevant, at patienter i metadonbehandling tilbydes hyppigere fremmøde end patienter som modtager buprenorfin, idet risikoen ved substitutionspræparatet indgår i overvejelser om patientens udleveringsordning og hyppighed af overvåget indtagelse.

Buprenorfin givet som depotinjektion kan være egnet hvis hyppigt fremmøde er en hindring for modtagelse af behandling, fx grundet beskæftigelsesmæssige forhold, familie eller andet, mens formulering som sublinguale resoribletter, der kræver hyppigere fremmøde, kan være hensigtsmæssig for patienter, som ønsker tættere kontakt med sundheds- og socialfagligt personale.

Rationale

Følgende præparater og formuleringer er godkendt til substitutionsbehandling i Danmark:

- Buprenorfin med naloxon (sublinguale resoribletter og film)
- Buprenorfin uden naloxon (mono-buprenorfin, sublinguale resoribletter, film, subkutan depotinjektion)
- Metadon (tabletter, mikstur, intravenøs injektionsvæske)

Herudover er naltrexon godkendt som supplerende terapi til vedligeholdelse af stoffrihed hos afvænnede, tidligere opioidafhængige patienter. Naltrexon på denne indikation er ikke omfattet af aktuelle version af retningslinjen.

Langtidsvirkende morfin (12 eller 24-timer depottabletter) er ikke godkendt til substitutionsbehandling, men kan anvendes off-label. Endvidere anvendes diacetylmorfin (medicinsk heroin) tabletter til peroral indtagelse eller opløst til injektion. Sidstnævnte indgår ikke i den integrerede dobbeltdiagnosebehandling og er derfor ikke omfattet af denne retningslinje. Buprenorfin er en partiel opioid-receptoragonist med høj affinitet for de opioide μ -receptorer. Pga. såkaldt ceilingeffekt, er buprenorfin, i sammenligning med fulde opioidagonister, forbundet med betydeligt lavere risiko for respirationsdepression. Dette er den primære årsag til, at buprenorfin er førstevalgspræparat. Derudover har buprenorfin i sammenligning med metadon færre interaktioner, en gunstigere bivirkningsprofil og giver ikke anledning til QT-forlængelse.

Buprenorfin-naloxon har et mindre misbrugspotentiale end mono-buprenorfin, hvilket skyldes, at naloxon (som ikke optages sublingualt), giver en ubehagelig virkning, hvis det injiceres eller sniffes, og blokerer for

agonisteffekten af buprenorphin ved parenteral brug.

Buprenorphin som subkutan depotinjektion er markedsført i formuleringer som gives enten ugentligt eller månedligt.

Metadon er en fuld opioid-receptoragonist med lang halveringstid. Den abstinensdækkende virkning er ca. 24 timer og derfor doseres metadon én gang i døgnet. Maksimal serumkoncentration opnås 2-4 timer efter indtagelse. Under iværksættelse og optrapning er der risiko for akkumulering af metadon, indtil der er indtrådt steady-state. Metadons sederende og respirationsdeprimerende virkning potenseres af andre sederende rus- og lægemidler. Metadon kan medføre QT-forlængelse og dermed øget risiko for torsades de pointes.

Ved ordination af metadon, som er forbundet med QT-forlængelse, bør man undersøge for i) mulige risikofaktorer for "torsade de pointes VT" (tabel 2, "Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka, version 2"), ii) hjertesymptomer (uforklarede synkoper, palpitationer, dyspnø og brystmerter (figur 3, "Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka, version 2"), samt for QTc>480 ms eller grenblok/pacemaker (figur 3, "Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka, version 2"). Ved positive fund bør man overveje kontakt til kardiolog mhp vurdering af kardiologisk risiko og drøftelse af valg af præparat(20).

Bemærkninger og overvejelser

Ved valg af substitutionspræparat skal patientens samlede medicinering tages i betragtning herunder at patienter med psykisk lidelse i forvejen kan være i polyfarmaceutisk behandling også med lægemidler med QT-forlængende effekt. I den forbindelse bør især have opmærksomhed på risiko for QT-forlængelse ved behandling med antipsykotiske lægemidler.

Ad anbefaling 8

Litteratur og evidensgennemgang

Ifølge den norske retningslinje (11) (side 28) er der forsket betydeligt mindre i langtidsvirkende morfin som substitutionspræparat end i metadon og buprenorphin, og både klinisk erfaring og patienterfaringer er mere begrænsede. I systematiske oversigter er der ikke fundet holdepunkter for, at langtidsvirkende morfin med 24-timers virkning har anderledes behandlingseffekt end metadon eller buprenorphin, hverken i forhold til fastholdelse i behandling, brug af illegale lægemidler, patienttilfredshed eller rapporterede bivirkninger.

Det er kun 24-timers formuleringen af langstidsvirkende peroral morfin, og ikke 12-timers formuleringen, som er undersøgt i kliniske studier af behandling af opioidafhængighed som led i rusmiddelproblematik (19) (side 53).

Patientværdier og – præferencer

Nogle patienter har præference for metadon, især ved tidligere erfaring med lægemidlet.

Rationale for anbefalingen

Patienter med forlænget QT-interval bør ikke behandles med metadon, men med buprenorphin med eller uden naloxon. Hvis dette ikke er muligt, kan behandling med langtidsvirkende morfin anvendes off-label som

substitutionspræparat. I henhold til Sundhedsstyrelsens vejledning (ref 12) kan man hos patienter, der ikke er motiverede for fuld omlægning til depotmorfin, anvende delvis omstilling, dvs. supplement af depotmorfin til reduceret dosis metadon forudsat at QT-interval reduceres til et tilfredsstillende niveau.

Bemærkninger og overvejelser

Morfin er ikke godkendt som substitutionspræparat, og der er derfor tale om at substitutionsbehandling er off-label-indikation. Grundet ringere erfaringsgrundlag anbefales særlig forsigtighed i forhold til udleveringsintervaller og ved særligt komplekse tilstande, herunder sværere psykisk lidelse.

Iværksættelse af substitutionsbehandling

9. **Iværksættelse af substitutionsbehandling skal ske under klinisk observation af patienten på behandlingsstedet (B)**
10. **Behandlingsstederne bør indrettes, så de tilgodeser observationsmuligheder før, under og efter patienternes medicinindtagelse (B)**
11. **Observation af patienten bør rette sig både mod at forebygge overdosis og håndtere eventuelle abstinenser og bør støttes af kliniske redskaber (B)**
12. **Iværksættelse kan ske ambulant eller under indlæggelse. Under indlæggelse med mulighed for adækvat observation, kan iværksættelsen ske hurtigere og smidigere end i ambulant regi (D)**
13. **Opstart af substitutionsbehandling med buprenorphin anbefales ved begyndende abstinenssymptomer (A), men kan overvejes at foregå som overlap med fuld opioid agonist (C)**
14. **Patienter i substitutionsbehandling med samtidig afhængighed af benzodiazepiner bør tilbydes psykosocial støtte til nedtrapning og om nødvendigt vedligeholdelsesbehandling med en stabil daglig dosis (B)**

Ad anbefaling 9-10

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne hviler på den norske retningslinje (11) og den canadiske retningslinje (19).

Patientværdier og - præferencer

Substitutionsbehandling er forbundet med relativt mange krav til observation og monitorering og patienterne kan opleve kravene som indskrænkende for deres autonomi og vanskeligt at imødekomme ved f.eks. lang transport, transportudgifter og tidsforbrug.

Rationale for anbefalingen

Substitutionspræparater er opioider, og opioider tilhører gruppen af risikosituationslægemidler, som stiller særlige krav til patientsikkerhed ved anvendelse (se Styrelsen for Patientsikkerhed, www.stps.dk). Iværksættelse af metadonbehandling er forbundet med overdødelighed. Det hænger bl.a. sammen med metadons lange halveringstid, som kan overstige det tidsmæssige interval mellem doseringerne. Dette kan medføre akkumulering med risiko for overdosering, hvis optrapningen sker for hurtigt eller med for store optitreringsdoser i forhold til den enkelte patients opioidtolerance.

Buprenorphin er relativt mere patientsikkert og kravene til observationsvarighed tilsvarende lavere end for metadon.

Bemærkninger og overvejelser

Særligt for patienter med samtidig psykiske lidelse vil det være vigtigt at tage højde for behov for hyppig udlevering, hvor der samtidig vil være mulighed for dialog med vanlig kontaktperson i forhold til at optimere både substitutionsbehandling og behandling af den psykiske lidelse.

Ad anbefaling 11

Litteratur og evidensgennemgang

Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS), er et evidensbaseret klinisk redskab til vurdering af opioidabstinenser (11, 21).

Som evidensbaseret metode til vurdering af bevidsthedspåvirkning kan Early Warning Score (EWS) anvendes.

Patientværdier og - præferencer

I den kommunale rusmiddelbehandling er der praksis for, at observationstiden efter indtagelse af metadon under iværksættelse og i optrappingsperioden (og ved gen-iværksættelse) er 1 time med mulighed for forlængelse, hvis patienten fremstår klinisk påvirket. Der er klinisk erfaring for, at dette tidsinterval som udgangspunkt er tilstrækkeligt i forhold til sikkerhed ved behandlingen. Det kan opleves som indskrænkende for nogle patienter at skulle blive til observation. Den norske nationale retningslinje (11) anbefaler 2 timers observation efter metadonindtagelse, hvilket kan være en barriere for behandlingen.

Rationale for anbefalingen

Særligt i forbindelse med iværksættelse af buprenorphin er der behov for at monitorere patienternes abstinensstilstand med COWS.

Behandling med opioider er forbundet med risiko for overdosering og særligt under iværksættelse, optrapning og dosisjusteringer i øvrigt er det væsentligt at monitorere og dokumentere virkningen af substitutionsmedicin.

Bemærkninger og overvejelser

På baggrund af erfaring fra rusmiddelbehandlingen vurderes det forsvarligt at observere patienterne i 1 time efter indtagelse af metadon, forudsat at observationstiden forlænges hvis patienten fremstår klinisk påvirket eller hvis der er udvikling i graden af bevidsthedspåvirkning. Maksimal plasmakoncentration af metadon opnås efter 2-4 timer, så man skal være opmærksom på, at fuld klinisk effekt af den indgivne medicin ikke kan observeres efter 1 time. For buprenorphin opnås maksimal plasmakoncentration efter 1½ time.

Ad anbefaling 12

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på den canadiske (19) og norske retningslinje (11) om substitutionsbehandling. Den canadiske retningslinje (side 50) refererer en undersøgelse, der påviser en signifikant højere dødelighed af alle årsager (aldersjusteret mortalitetsratio 2,17) og signifikant højere dødelighed relateret til overdosis af opioid (aldersjusteret mortalitetsratio 7,61) i de første 4 uger med substitutionsbehandling, når præparatet er metadon, sammenlignet med buprenorphin.

Passende dosis af substitutionsmedicin er individuel og er den dosis, som holder patienten fri for abstinenssymptomer døgnet rundt uden tegn på overdosering. Et systematisk review fra 2009 (19) indikerer at metadondoser mellem 60 og 120 mg daglig er mere effektive end lavere doser med hensyn til at fastholde patienterne i behandling og i at reducere heroinbrug, og at doser på 80 mg eller mere har optimale outcomes og at doser over 120 mg kan være nødvendige for at give en fuld receptorblokada og undertrykke abstinenssymptomer.

Patientværdier og - præferencer

Iværksættelse og optrapning af metadon kan løbe over flere uger indtil passende dosis er indstillet. Sammenholdt med krav til dagligt fremmøde og observation efter medicinindtagelse, kan det være krævende for patienterne.

Rationale for anbefalingen

Princippet om "start low – go slow" ved iværksættelse og optrapning af metadon skyldes risiko for overdosering ved for hurtig optrapning med for høje doser.

For dosisoptrappingskemaer tilhørende optrapning ambulant og under indlæggelse - se bilag 2.

Bemærkninger og overvejelser

Patienten bør ses dagligt af sundhedsfagligt personale og observeres for bevidsthedsniveau og abstinenssymptomer før og efter indtagelse, som bør ske overvåget. Der skal være adgang til relevant overdosisbehandling.

Der bør ikke foretages dosisøgninger på dage uden fremmøde - fx hvis det ikke er muligt at observere patienten

i weekender.

Se anbefaling om observation af patienten (anbefaling nr. 11) vedr. betragtninger om observationstid.

Ad anbefaling 13

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på den norske (11) og den canadiske (19) guideline samt Sundhedsstyrelsens vejledning(12), der alle anbefaler traditionel iværksættelse af behandling med buprenorphin som foretrukket i de fleste tilfælde. I visse tilfælde kan der vælges at opstarte med partiel agonist sideløbende med nedtrapning fra fuld agonist, se også anbefaling 18.

Patientværdier og -præferencer

Det er en udfordring for de fleste patienter at trappe ned i metadon eller anden fuld receptoragonist, og det vil i mange tilfælde kræve flere tilløb og en del information at etablere fuld alliance til det. Det er dog centralt for at undgå, at der kommer en dårlig oplevelse med buprenorphin, og bør afvente at patienten er indforstået med en plan, der er dækkende for hele optrapningen.

Rationale

Buprenorphin er markedsført som buprenorphin alene, eller i kombination med naloxon. Kombinationen med naloxon har til formål at hindre utilsigtede administrationsveje, fx ved i.v. injektion eller nasal administration, men er uden farmakologisk betydning ved sublingual indtagelse grundet naloxons udtalte first-pass metabolisering.

Buprenorphin er en partiel opioid-agonist med høj affinitet for μ -receptorerne, og vil hos patienter, som tager metadon eller andre rene opioid-agonister i moderat til høj dosis, risikere at udløse såkaldte præcipiterede abstinenser.

Iværksættelse af substitutionsbehandling med buprenorphin kan ske på to principielt forskellige måder, den traditionelle metode eller ved lavdosis introduktion (ofte benævnt mikrodosering eller Bernese metode, se anbefaling 18 og bilag 3 for nærmere beskrivelse).

Den traditionelle metode til opstart af substitutionsbehandling med buprenorphin kan anvendes i situationer, hvor patienten er i behandling med en lav dosis af metadon svarende til højst 40 mg metadon daglig, er i en akut opioid-abstinensstilstand, kan udholde at gennemgå en planlagt abstinensfase og er indforstået med metoden.

Dag 1: Ved abstinensstilstand sv.t. COWS-score minimum 11 gives resoriblet buprenorphin 2-4 mg. Herefter trappes dosis op med 2 mg hver time indtil patienten ikke længere har abstinenssymptomer, typisk 16 mg første dag. Men doser op til 24 mg i første døgn kan være nødvendige (jf. REF 12).

Bemærkninger og overvejelser

Det er centralt for behandlingen, at både patient og personale er informeret om, at det naturlige er, at det tager

nogle timer før man er dækket ind. Det tilrådes, at personalet assisterer med god støtte hele første dag for iværksættelse, da abstinenssymptomer kan opstå, hvilket kan opleves ubehageligt og kan virke demotiverende for fortsat behandling.

Ad anbefaling 14

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på den norske guideline (11).

Patientværdier- og præferencer

Nedtrapning af benzodiazepiner opleves af mange patienter som krævende og bliver sværere jo længere ned i dosis, de kommer. Abstinenserne ved dosisreduktion af benzodiazepiner er for mange ubehagelige og kan ved brat seponering blive livstruende. Der kan være forskellige årsager til illegalt forbrug af benzodiazepiner herunder en ubehandlet psykisk lidelse, og diagnostisk udredning og supplerende behandling kan være indiceret, herunder psykoterapi og anden psykofarmakologisk behandling.

Rationale for anbefalingen

Målet med anbefalingen er, at patienten skal ophøre med brug af benzodiazepiner. Hvis det ikke er muligt, bør man hjælpe patienten til at reducere forbruget og få fastlagt en fast daglig dosis, hvor stabilitet kan opnås.

Benzodiazepiner og opioider er begge sederende lægemidler, hvorfor der er øget risiko for respirationsdepression, overdosering og død ved kombination af de to lægemidler. I den norske retningslinje anslås det, at op til en 1/3 af patienter i substitutionsbehandling får lægeordnede benzodiazepiner.

Længerevarende brug af benzodiazepiner medfører påvirket kognition, og det er usikkert, om der er en vedvarende terapeutisk effekt. Derudover peger forskningen samt klinisk erfaring på, at denne patientgruppe har flere psykiske symptomer, indtager flere rusmidler og har et lavere funktionsniveau end de patienter, der ikke er afhængige af benzodiazepiner. Om det skyldes benzodiazepinerne alene eller andre årsager er ikke afklaret. Psykosocial behandling og udtrapning kan mindske risikoen for overdosis og svære abstinenser ved at sikre en stabil tilgængelighed og kontrolleret dosis.

Forslag til fremgangsmåde ved nedtrapning følger gængs praksis(11):

Ved påbegyndelse af nedtrapningen fastlægges en dosis, som patienten tåler uden for svære abstinenser og uden risiko for overdosering. I starten af nedtrappingsfasen anbefales nedtrapning med 10-15% med 1-2 ugers interval, men lavere dosis reduktion kan også anvendes, hvis man herved forbedrer patientens alliance og vedholdenhed. Når man kommer ned på de lavere doser, kan der være behov for at dosisreduktion foregår i mindre trin og/eller med længere intervaller mellem. Hvis patienten destabiliseres under nedtrapningen, kan man forsøge at blive i længere tid på den aktuelle dosis frem for at øge dosis igen. Hos patienter, der ikke kan udtrappes, og for eksempel supplerer illegalt ved flere forsøg på nedtrapning, kan man overveje en stabil dosering af benzodiazepiner for at fremme stabilitet og skadereduktion.

Bemærkninger og overvejelser

Patienter i antipsykotisk behandling udgør en særlig risikogruppe, da en del antipsykotiske præparater virker sederende. Patienter med psykiske lidelser kan være i fast behandling med benzodiazepiner af forskellige årsager, og benzodiazepiner bliver ofte brugt i en akut fase med psykisk forværring.

Det er afgørende, at patienten tilbydes tilstrækkelig psykosocial støtte som en del af den samlede nedtrappingsplan. For at lægge en helhedsorienteret plan er det vigtigt forud for nedtrappingen at afdække, hvilken støtte og ressourcer patienten har i sit netværk, patientens egne ønsker for psykosocial behandling og opfølgning samt hvilke udfordringer, der kan forudses, i forbindelse med nedtrappingen.

Vedligeholdelsesfasen

15. Vedligeholdelsesdosis af substitutionslægemiddel skal indstilles individuelt og justeres ved behov (A)

16. Ved genopstart af substitutionsbehandling efter 1-4 dages pause anbefales en optrappingsplan, som tager hensyn til varighed af pausen (D)

Ad anbefaling 15

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen (og den tilhørende støttetekst) hviler på tilsvarende anbefaling i den norske guideline "Legemiddelassisteret rehabilitering (LAR) ved opioidafhængighed" (11)(s. 48 ff.).

Patientværdier og - præferencer

Nogle patienter vil have behov for høj dosis af substitutionslægemidlet for at sikre, at indtag af heroin eller andre opioider ikke giver ruseffekt. For andre patienter (eller for samme patient på et andet tidspunkt), vil behovet være tilstrækkeligt dækket ved en dosis, der fjerner abstinenser og stærk craving efter opioider mellem opioiddoserne.

En korrekt indstillet vedligeholdelsesdosis er grundlæggende vigtigt for alle patienter i substitutionsbehandling. Det er også i samfundets interesse, at den enkelte patient anvender den vedligeholdelsesdosis, som bedst bidrager til, at den enkelte patient kan opnå sit optimale mestrings- og funktionsniveau. Korrekt indstillet vedligeholdelsesdosis giver øget stabilitet i patientens liv, som danner grundlag for stabil kontakt med pårørende og øvrige netværk samt bedre mulighed for uddannelse, job og andre meningsfulde aktiviteter.

Rationale for anbefalingen

Samlet set peger litteraturen, som anført i den norske guideline, på, at metadon-doser ≥ 60 mg og buprenorphin-doser ≥ 16 mg giver bedre behandlingseffekt (målt som fastholdelse i behandling) end lavere doser. Ligeledes peger litteraturen på, at individuel fleksibel fastsættelse af vedligeholdelsesdosis giver et bedre behandlingsresultat, end når alle patienter modtager samme faste dosis som vedligeholdelsesbehandling. Dette er understøttet af farmakologiske studier, der viser stor individuel variation i forhold til biotilgængelighed og

metabolisering af substitutionslægemidler. Høje doser metadon (>120 mg) er fundet associeret med øget risiko for dødsfald relateret til overdosis.

Bemærkninger og overvejelser

Symptomer på for høj vedligeholdelsesdosis (og behov for dosisreduktion) omfatter sedation, mild eufori, hypotension, nedstemthed, miosis, kløe og evt. respirationsdepression.

Hvis substitutionslægemidlet indtages som ordineret, vil symptomer på for høj vedligeholdelsesdosis som regel være mest fremtrædende ved maksimal serumkoncentration (2-4 timer efter indtag af metadon, 1-2 timer efter indtag af buprenorphin sublingualt). Ved symptomer på overdosering reduceres dosis og det vurderes, om der er behov for indlæggelse.

Symptomer på for lav vedligeholdelsesdosis (og behov for dosisøgning) omfatter opioidabstinenssymptomer og stærk craving efter at indtage opioider. Hyppige opioidabstinenser under indstilling af vedligeholdelsesdosis er varierende varme- og kuldefølelse, kriblende fornemmelse i underekstremiteterne, muskel- og ledsmerter, nedsat appetit og mavekrampe, kvalme og opkastning, diarré, søvnløshed, uro og rastløshed. Omfanget af opioidabstinenser bør vurderes ved brug af COWS.

Buprenorphin og metadon doseres 1 gang dagligt. Vedligeholdelsesdosis fastlægges ud fra effekt og bivirkninger. Serumkoncentrationsmåling anvendes ikke rutinemæssigt.

Ad anbefaling 16

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på den norske (11) og canadiske (19) guideline samt Sundhedsstyrelsens vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin (12).

Patientværdier og – præferencer

Mange patienter vil opleve, at de recidiverer i forbrug af andre opioider eller af anden årsag frafalder behandlingen i løbet af en behandlingsperiode. De vil ofte have forventning om at vende tilbage og kunne genoptage samme dosis eller præparat efter pausen.

Rationale for anbefalingen

Ved ophør med substitutionsbehandlingen falder tolerancen for opioider hurtigt, og derfor kan det være fatalt, hvis patienten efter ophør indtager fuld dosis. Hvor længe patienten skal være ophørt med medicinen før tolerancen er væk, eller meget nedsat, er ikke fuldt afklaret. Derfor er der behov for en fornyet vurdering af dosis. Lang varighed af optrapning kan dog også øge risikoen for recidiv, samt indtag af andre illegale rusmidler under optrapningsperioden.

For metadon gælder især, at hurtig optrapning kan være forbundet med akkumulation på 2.-3. dagen og dermed øget risiko for overdosering.

Hvis patienten udebliver 4 dage eller mere, anses patienten som værende udtrappet og opioidtolerancen for ukendt. Det må da vurderes, hvorvidt patienten skal trappes op igen, eller om andre tiltag skal iværksættes. Hastigheden af optrapningen vurderes individuelt og afhænger af lægens vurdering, herunder kendskab til patienten og evt. tidligere optrapningsforløb.

Ved ophør i 1-4 dage samt 4-14 dage med substitutionsbehandling kan vejledende doser i bilag 4 følges, under hensyntagen til den enkelte patient og dennes samlede helbred.

Bemærkninger og overvejelser

Ved gentagne afbrydelser i behandlingen skal årsagerne hertil klarlægges. Det kan være, at der er behov for hyppigere opfølgning i en periode og kortlægning af, om patienten modtager det rigtige behandlingstilbud.

Omsætningen af opioider kan variere fra patient til patient. Derfor er det vigtigt at indstille dosis ud fra en individuel vurdering.

Skift af præparat

17. **Det anbefales at skifte substitutionsmedicin efter patientens ønske, hvis det er forbundet med lav risiko for overdosis og andre komplikationer (D)**
18. **Det anbefales at forsøge at skifte fra metadon til buprenorphin, hvis behov for skift skyldes patientønske, risiko for bivirkninger eller interaktioner eller anden tungtvejende klinisk overvejelse. Skiftet kan ske ved hjælp af Berneses metode eller "mikrotitrering" (C)**

Ad anbefaling 17

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på den norske (11) og den canadiske (19) guideline, hvor forslag til præparatskift primært er baseret på klinisk erfaring og ekspertvurderinger.

Patientværdier- og præferencer

Præparatskift kan være udfordrende for patienten, og nogle kan have behov for tæt opfølgning, mens andre foretrækker at håndtere det selv. Nogle patienter foretrækker en bestemt behandling, fordi de oplever bedre effekt.

Rationale for anbefalingen

Der kan være forskellige grunde til, at patienten ønsker at skifte præparat. Det kan for eksempel være, at patienten oplever bivirkninger eller insufficient effekt. Skift fra buprenorphin til metadon er for det meste ukompliceret, da der ikke er risiko for præciperede abstinenser. Der kan være en risiko for overdosis ved skift grundet metadons virkning som fuld agonist og ufuldstændig krydstolerance. Man kan skifte til metadon dagen

efter sidste indtag af buprenorphin, og herved trappe op efter vanlig optrapning (se anbefaling 12), eller man kan trappe ned til 8 mg buprenorphin og så trappe op i metadon efter vanlig optrapning dagen efter.

Skift fra metadon til buprenorphin er lidt anderledes grundet risiko for præcipiterede abstinenser, se anbefaling 18. Se bilag 5 tabel 1 for skift metadon til buprenorphin og tabel 2 skift fra buprenorphin til buprenorphin depotinjektion.

Inden skift skal følgende risikofaktorer afklares:

- Patientens psykiske, somatiske og kognitive evne til at følge planen
- Risiko for forværring af psykisk eller somatisk sygdom under præparatskift
- Om der er mulighed for social støtte og en stabil livssituation
- Tidligere præparatskift og evt. komplikationer herved
- Aktivt brug af rusmidler som giver risiko for overdosis og andre komplikationer

Bemærkninger og overvejelser

Det, der går forud for selve nedtrapningen, særligt ved konservativt skift til buprenorphin, er en længere motivationsfase samt fuld transparens om, hvordan det kommer til at foregå. Dette for at undgå, at patienten får recidiv eller får en kontraproduktiv oplevelse af buprenorphin.

Ad anbefaling 18

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på canadiske retningslinje(19), samt en litteraturgennemgang baseret på hovedsageligt kasuistikker, der beskriver, at metoden kan anvendes på en patientsikker måde. Der er tale om blandede populationer af opioidafhængige og smertepatienter, der skiftes fra metadon til buprenorphin på hhv. traditionel vis og ved brug af mikrotitrering.

Patientværdier og – præferencer

Den ordinære fremgangsmåde i skift fra metadon til buprenorphin kan være kompliceret, og indebærer udvikling af abstinenssymptomer, før behandlingen kan iværksættes. Det er dog arbejdsgruppens erfaring, at selvom præparatskiftet er fagligt ønskværdigt, kan det være vanskeligt at motivere for buprenorphinbehandling, såfremt patienten tidligere har oplevet præcipiterede abstinenssymptomer.

I visse tilfælde kan traditionelt præparatskift fra metadon til buprenorphin være vanskeligt for patienten, og i sådanne tilfælde er en pragmatisk løsning at facilitere præparatskiftet ved brug af "mikrotitreringsmetoden".

Rationale for anbefalingen

Anbefalingen lægger vægt på den faglige vurdering i det kliniske arbejde med patienter i substitutionsbehandling og tager højde for patientgruppens negative erfaringer med abstinensudvikling. Denne

anbefaling kan ses som en støtte, når anden behandling ikke har været tilstrækkelig, eller er blevet risikabel for patienten.

Se bilag 3 for forslag til praktisk fremgangsmåde.

Bemærkninger og overvejelser

Bernese's metode / "mikrotitreringsmetoden" udnytter, at den partielle agonist kan anvendes i stigende dosis sammen med en fuld agonist. Herved forebygges udviklingen af præcipiterede abstinenser, hvilket fra klinisk erfaring kan være motiverende for nogle patienter, der ikke ellers ville kunne gennemgå skiftet ved ordinær metode.

Skift til buprenorphin overvejes hvis:

- QT-forlængelse, særligt ved samtidig QT-forlængende psykofarmakologisk behandling, der ikke kan omlægges.
- Andre tilstande, somatiske eller psykiatriske, der medfører en øget risiko for respirationsstop eller sedation.

Følgende kan være eksempler:

- Ved retslige foranstaltninger der kan vanskeliggøre omlægning af behandling
- Ved tidligere instabilitet i den kliniske tilstand og ved omlægning af psykofarmakologisk behandling, der medfører QT-forlængelse.
- Ved følsomhed for mange andre psykofarmakologiske præparater, fx ved utilstrækkelig effekt af tidligere anvendte antipsykotika, så skifte grundet QT-forlængelse ikke er ønskeligt og justering af substitutionsbehandlingen er mest hensigtsmæssig.
- Ved lunge- og hjertelidelser
- Ved behandling med fx. antiviralia og fungicida, der ofte har QT-forlængende effekt eller interagerer med psykofarmakologisk behandling.
- Ved neurologiske lidelser, herunder tidligere hovedtraumer og kramper, eller mange tidligere episoder med asfyksi hos voksne, f.eks. ved overdoseringsepisoder.
- Ved behandling med sedativa, herunder benzodiazepiner og antihistaminer.
- Ved ønske om mindre fremmøde til kontrol.

Ophør/udtrapning

19. Opioidsubstitutionsbehandling betragtes i udgangspunktet som tidsubegrænset. Hvis en patient efter en længere periode med stabil behandling (min. 12 måneder) ønsker at nedtrappe eller ophøre, skal patienten tilbydes et langsomt nedtrappingsforløb (B)

Ad anbefaling 19

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen (og tilhørende støttetekst) hviler på 2 internationale guidelines, hhv. BC-guideline "A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder" (19)(afsnit 3.2.viii) og den norske guideline "Legemiddelassisteret rehabilitering (LAR) ved opioidafhængighed" (11)(side 74).

Patientværdier og – præferencer

Ifølge den norske guideline kan der være forskellige årsager til, at patienterne ønsker at ophøre med behandlingen. De fleste oplever, at nedtrapningen bliver sværere jo længere ned i dosis, man kommer. Nogle patienter vil opleve øget livskvalitet ved dosisreduktion samt udtrapning, mens andre kan opleve nedsat livskvalitet med varige fysiske- eller psykiske abstinenssymptomer.

Forud for nedtrapning / udtrapning sikres, at patientens ønske om nedtrapning ikke skyldes utilfredshed, der kan håndteres på anden måde, fx hvis ønske om nedtrapning er udtryk for et pres fra omgivelserne eller skyldes, at patienten ikke trives med det aktuelle præparatvalg eller har bivirkninger og måske kunne have gavn af skift til et andet substitutionspræparat.

Rationale for anbefalingen

Ved nedtrapning forstås en planlagt og gradvis reduktion af dosis, hvor målet er at stabilisere patienten på en lavere vedligeholdelsesdosis eller evt. helt at ophøre med behandlingen.

Den tilgrundliggende evidens er en række observationelle studier, som viser, at ophør med substitutionsbehandling er associeret med høj risiko for tilbagefald af ukontrolleret rusmiddelbrug og høj risiko for død. Samtidig er der tungtvejende evidens for, at kontinuert substitutionsbehandling reducerer dødsrisiko af alle årsager og dødsfald relateret til overdosis af opioid. Derfor er anbefalingen, at opioid substitutionsbehandling som udgangspunkt betragtes som uden slutdato. Som kliniker bør man diskutere risici ved ophør med patienten og anbefale fortsat behandling. Igangsættelse af nedtrapning forudsætter, at patienten selv ønsker nedtrapningen. Fortsat nedtrapning forudsætter endvidere, at patienten er stabiliseret på en reduceret dosis, er uden abstinenser og uden stærk lyst eller trang til at indtage opioider, før ny dosisreduktion besluttet. Det er vigtigt, at patienten ved destabilisering hurtigt kan blive øget i dosis igen, og at den psykosociale behandling tilpasses patientens behov gennem hele nedtrappingsforløbet.

Bemærkninger og overvejelser

Substitutionsbehandling må ikke seponeres brat uden forudgående nedtrapning. Ved ophør skal udarbejdes en individuel patientplan for at forebygge tilbagefald, som inkluderer både farmakologiske- og nonfarmakologiske tiltag. Det kan være brug af medicin ved behov, henvisning til psykiatriske eller kommunale indsatser.

Baseret på klinisk- og patienterfaring anbefales mindst to uger mellem dosisreduktioner. Hvis det bliver for svært for patienten at trappe ned med 2 ugers interval skal man overveje at forlænge intervallerne. Jo lavere vedligeholdelsesdosis, jo mere krævende er det for patienten at blive trappet ned.

Vejledende størrelse for hver dosisjustering er for metadon 10 mg, buprenorfin 2 mg, buprenorfin depotinjektion 8 mg og for peroral depotmorfin med 12 timers virkningstid 30-40 mg (døgndosis) og for 24 timers virkningsvarighed op til 30 mg (døgndosis).

For konkrete vejledende nedtrappingsplaner henvises til Bilag 6.

Patientsikkerhed ift. administration og udlevering samt kørsel

- 20. Individuel udleveringsordning af substitutionslægemiddel bør besluttes ud fra patientens brug af rusmidler, behov for behandling og rehabilitering samt risikoen for, at lægemidlet bliver tilgængeligt for 3. part (B)**
- 21. Kortlægning af patientens brug af rusmidler under substitutionsbehandling bør ske ved observation og dialog med patienten. Om urinprøver som supplement er nødvendigt, vurderes individuelt (B)**
- 22. Der skal tages stilling til lægeligt kørselsforbud ved nyopstartet eller ustabil substitutionsbehandling for opioidafhængige, og det bør overvejes, med særlig opmærksomhed på samtidig psykisk lidelse, at udstede lægeligt kørselsforbud, såfremt den kliniske tilstand tilsiger det (D)**

Ad anbefaling 20

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen (og den tilhørende støttetekst) baserer sig på den norske guideline "Legemiddelassisteret rehabilitering (LAR) ved opioidafhængighed" (11)(s. 92 ff). Der er også hentet information fra Sundhedsstyrelsens "Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin" til støtteteksten(12).

Patientværdier og -præferencer

Hyppigt fremmøde vil af nogle patienter opleves som positivt, fordi det giver mulighed for regelmæssig kontakt med sundhedsvæsenet og hjælp til struktur i hverdagen. Andre patienter vil opleve kravet om fremmøde som belastende især ved geografisk afstand til patientens hjem. Ambulant udlevering og overvåget indtag i eller i nærheden af patientens bopæl opleves af mange patienter som positivt, men kan også indebære mindre grad af tværfaglig opfølgning, end når udleveringen sker i ambulatoriet eller på kommunale rusmiddelcentre.

At mødes med andre patienter i substitutionsbehandling i forbindelse med udlevering af medicin kan for nogle være positivt, mens det for andre kan øge risikoen for rusmiddelbrug og andre uønskede hændelser.

Rationale for anbefalingen

Under optrapning og indtil behandlingsforløbet er stabiliseret indtages substitutionslægemidlet overvåget af sundhedspersonale 5-7 dage pr. uge.

Når behandlingsforløbet er stabiliseret, kan der udleveres medicin til selvadministration. Der bør som hovedregel ikke udleveres medicin til mere en 1 uge ad gangen, og en sådan administration skal nøje vurderes i forhold til patientens aktuelle muligheder for selv at administrere medicinen (jf. nedenfor). Undtagelser herfra kan dog forekomme, fx i forbindelse med ferier.

En individuel udleveringsordning omfatter valg af udleveringssted, hyppighed af udlevering, hyppighed af overvåget indtagelse af substitutionslægemiddel og omfanget af tag-med-hjem medicin.

Litteraturen tyder samlet på reduceret dødelighed og andre alvorlige rusmiddelrelaterede hændelser ved brug af overvåget indtag sammenlignet med udlevering fra apotek uden krav til rutiner omkring overvågning af indtagelse.

Udleveringsordningen er et kompromis mellem risiko for overdosis og distribuering til 3. part (herunder videresalg) og patientens ønsker og behov. Jo mere omfattende og risikofyldt et forbrug af rusmidler, jo større er risikoen for overdosering eller anden alvorlig rusmiddelrelateret hændelse og desto større behov for overvåget indtag af substitutionslægemiddel. Hyppigt fremmøde i forbindelse med overvåget indtag giver også personalet øget mulighed for observation og dialog med patienten om brug og påvirkning af rusmidler.

Vurdering af omfang af overvåget indtagelse bør træffes ud fra dialog med patienten baseret på følgende vurderinger:

- I. Omfanget af rusmiddelforbrug
- II. Risiko for fejlagtig brug af substitutionslægemiddel (herunder indtagelse af for høj dosis)
- III. Samtidig behandling med andre sederende lægemidler
- IV. Patientens ønsker i forhold til fremmøde ud fra risiko for frafald og mulighed for at opnå de aftalte mål for behandling og rehabilitering
- V. Forhold der kan forhindre tryk opbevaring af substitutionslægemidlet (fx påvirket kognitiv funktion og usikker boligsituation/hjemløshed)
- VI. Risikoen for at substitutionslægemidlet gøres tilgængeligt for 3. part ved deling eller videresalg.

Hvis personalet vurderer, at patienten er påvirket af rusmidler i et omfang, så udlevering af substitutionslægemiddel vurderes uforsvarligt, bør patienten vurderes af læge mhp. stillingtagen til udlevering. Hvis overdoseringsrisiko vurderes lav, kan det besluttes at udlevere halv dosis under opsyn og aftale, at patienten vender tilbage senere samme dag eller næste dag mhp. fornyet vurdering og udlevering af den resterende dosis eller evt. næste dag samme dosis. Man kan også vælge ikke at udlevere medicin og aftale ny vurdering med patienten samme dag eller næste dag afhængig af den klinisk vurdering og patientens oplysninger. "Tag-med-hjem" doser udleveres ikke i disse situationer.

Bemærkninger og overvejelser

Beslutning om udleveringsordning træffes af læge og noteres i patientens journal. Udleveringsordningen evalueres med patienten og revurderes som minimum ved revurdering af behandlingsplan.

Det er væsentligt at undgå afbrydelser i substitutionsbehandlingen. Eventuelle tilfælde med mistet substitutionsmedicin bør håndteres behandlingsmæssigt og kan efter omstændighederne være et udtryk for

manglende stabilitet. Dette giver anledning til overvejelser om en lavere grad af selvadministration af substitutionsmedicin hos den pågældende patient. Hvorvidt mistet substitutionsmedicin kan erstattes, bør bl.a. bero på en vurdering af, hvorvidt patienten fremstår abstinent eller stofpåvirket.

Ad anbefaling 21

Litteratur og evidensgennemgang

Behandlingseffekten ved brug af urinprøver som kontroltiltag i forbindelse med opioidsstitutionsbehandling er ringe undersøgt. Den norske guideline identificerede en oversigtsartikel, der identificerede ét studie, der undersøgte effekt ved brug af urinprøver. Samtidig beskrives i den norske guideline, at brugerundersøgelser rapporterer, at 1/3 af patienterne oplever, at hensynet til værdighed og diskretion ved aflæggelse af urinprøver ikke vægtes tilstrækkeligt(11).

Patientværdier og -præferencer

Kontroltiltag som urinprøver kan fra behandlerens perspektiv vurderes at være nødvendig for at kunne sikre en tryk og forsvarlig behandling, men kan fra patientens perspektiv blive opfattet som udtryk for mistillid og være skadelig for læge-patient relationen. Erfaringen er, at kortlægning af brug af rusmidler og vanedannende lægemidler ved observation og dialog kan understøtte brugerinddragelse, og af patienten opleves som mindre indgribende end at aflægge urinprøver.

Hvis patienten ønsker det, anbefales mulighed for frivillige urinprøver, da det for nogle patienter kan øge motivationen for afholdenhed eller reduceret brug af rusmidler.

Rationale for anbefalingen

Ved samtidig brug af substitutionslægemiddel og rusmidler eller vanedannende lægemidler er der øget risiko for overdosering og andre alvorlige rusmiddelrelaterede hændelser. Den behandlingsansvarlige læge har derfor brug for information om patientens brug af rusmidler og vanedannende lægemidler for at kunne planlægge en fagligt forsvarlig behandling. Ved dialog med patienten kan opnås oplysninger om, hvilke rus- og lægemidler patienten har indtaget, hvornår, hvilke doser og hvordan det har påvirket patienten. Observation giver objektive oplysninger om graden af påvirkethed, kognitiv funktionsmåde mv.

Bemærkninger og overvejelser

Situationer, hvor der som oftest ikke er behov for urinprøver(11):

- Når substitutionslægemidlet indtages overvåget 5-7 dage pr. uge
- Hos patienter med stabilt fravær af skadelig og afhængighedspræget brug af rusmidler i > 1 år. Her kan urinprøver benyttes ved risiko eller mistanke om tilbagefald.

Eksempler på tiltag, som kan anvendes som alternativ til urinprøver:

- Øget hyppighed af kontakt med sundhedspersonale mhp. observation og dialog

- Øget hyppighed af overvåget indtag af substitutionslægemiddel
- Undlade planlagte lempelser af behandlingsregimet (fx ikke øge omfang af tag-med-hjem doser)

Eksempler på situationer, hvor urinprøver kan være nødvendige for at sikre forsvarlig behandling og opfølgning:

- Når der er konkret grund til at tro, at patientens oplysninger om brug af rusmidler og vanedannende lægemidler ikke er valide
- Når et behandlingstiltag (fx øget omfang af tag-med-hjem doser) i kombination med rusmiddelbrug kan øge risikoen for alvorlige rusmiddelrelaterede hændelser
- Ved komorbid lidelse/tilstand
- Når patienten ikke er i stand til at huske/oplyse omfanget af aktuelt rusmiddelbrug

Ad anbefaling 22

Litteratur- og evidensgennemgang

Kørsel ved psykisk lidelse og brug af rusmidler er reguleret igennem Færdselsloven og bekendtgørelse om kørekort. Styrelsen for Patientsikkerhed har fortolket lovgivningen i nedenstående vejledning. Anbefalingen bygger på nedenstående vejledning. I vejledningen er der beskrevet, hvornår der bør udstedes lægeligt kørselsforbud i forhold til brug af opioider og substitutionsbehandling, samt hvornår og hvilken behandling, der er defineret som foreneligt med at køre bil. Ligeledes er der i kapitlet om psykiske lidelser beskrevet vejledende, hvilke lidelser og hvilke psykofarmaka, der bør medføre udstedelse af lægeligt kørselsforbud.

Da mange faktorer indvirker på evnen til at køre bil, anbefales det at læse vejledningen(22).

Det anbefales at udstede lægeligt kørselsforbud ved ustabil rusmiddelbrug herunder i relation til opstart af substitutionsbehandling og typisk med varighed 3-6 måneder. Fra tilstanden er stabil og behandlingen indstillet, anbefales der dokumentation for afholdenhed (ud over substitutionsbehandling), i 6 måneder. Ved stabil behandling i opioidsubstitution, er det en individuel vurdering, og der bør udvises særlig agtpågivenhed ved ønske om bilkørsel. Maksimal døgndosis metadon for kørekort er 120 mg og for morfin depotpræparater 360 mg. Ingen øvre dosisgrænse ift. kørsel for buprenorphin. Hvis substitutionsbehandling ledsages af behandling med benzodiazepiner eller andre sederende lægemidler, er der lægeligt kørselsforbud uanset dosis af substitutionsmedicin.

Ved krampeanfald i forbindelse med abstinens tilstande, anbefales det at udstede lægeligt kørselsforbud i 12 måneder. Visse psykiske lidelser medfører i sig selv periodevist behov for lægeligt kørselsforbud. Den samlede kliniske tilstand indgår i vurderingen af egnethed til at køre bil.

Det lægelige kørselsforbud dokumenteres i journalen, inklusive den kliniske vurdering der ligger til grund og patienten informeres om varighed af kørselsforbuddet og revurderingstidspunkt. Det bør også noteres, hvis flere parametre indgår fx både substitutionsbehandling og generaliseret krampeanfald.

Patientværdier og -præferencer

Det er arbejdsgruppens kliniske erfaring, at det er et hyppigt forekommende og følsomt emne at berøre kørsel i

påvirket tilstand, og at det kan give anledning til mange konflikter, samt have betydelige konsekvenser for patienten at få nedlagt lægeligt kørselsforbud. Det er derfor centralt, at det er velbegrundet, underbygget, og at der fokuseres på trafiksikkerheden, når samtalen gennemføres.

Det skal understreges, at det er et lovkrav at lægen udsteder lægeligt kørselsforbud, såfremt der er rusmiddel anvendelse i form af afhængighed eller skadelig brug og samtidig bilkørsel.

Rationale for anbefalingen

Lægeligt kørselsforbud er en vigtig del af trafiksikkerheden, da lægen har en vigtig rolle i forhold til den løbende regulering af, om borgerne er i stand til at føre bil på betryggende vis. Da denne retningslinje gælder patienter med mange mulige udfordringer ved bilkørsel, er anbefalingen med for at henlede opmærksomhed på at overveje, og dokumentere, lægeligt kørselsforbud i disse kliniske tilfælde.

Bemærkninger og overvejelser

Grundlaget for myndighedernes anbefalinger er beskrevet grundigt i vejledningen, men der er faktorer, der bør bestyrke nedlæggelse af lægeligt kørselsforbud ved substitutionsbehandling:

Eksempler på disse kunne være:

- Ved samtidig anvendelse af andre rusmidler
- Ved svær psykopatologi der ofte er omfattet af lægeligt kørselsforbud eller ustabil svær psykisk lidelse, herunder hyppige affekttilstande eller selvmordsadfærd
- Ved behandling med psykofarmaka der kan forstærke effekten af substitutionsbehandling, for eksempel benzodiazepiner eller psykofarmaka med kraftig antihistaminerg effekt.
- Ved tidligere frakendelse
- Ved hyppige recidiver
- Ved betydelig risikoadfærd

Det kan have store konsekvenser for både patienten og samfundet, hvis køres bil i påvirket tilstand. Det er en reel risiko, at helbredskravene ikke kan mødes, når der er samtidig substitutionsbehandling og psykisk lidelse. Det anbefales, at der udarbejdes rammer for at drøfte dette med patienterne, og at personalet undervises i både vejledningens indhold og afvejningen af risikofaktorer.

Ved behov for vejledning kan Styrelsen for Patientsikkerhed kontaktes. Politi kontaktes kun ved bevidnet påvirket kørsel.

Antagonistbehandling ved overdosering

23. Patienter, der modtager substitutionsbehandling, bør tilbydes træning i håndtering af overdosering og udlevering af naloxon kits som næsespray. Personale, der

varetager substitutionsbehandling, bør trænes i indgift af naloxon (parenteralt eller som næsespray) ved livstruende forgiftning med opioider (D)

Ad anbefaling 23

Litteratur og evidensgennemgang

Den canadiske guideline (19) anbefaler, at alle patienter i opioid agonist behandling tilbydes træning i behandling af overdosering og udlevering af naloxon kits inkl. som næsespray. Arbejdsgruppen anbefaler herudover, at personalet, der varetager substitutionsbehandling, trænes i indgift af naloxon, parenteralt eller som næsespray.

Patientværdier og -præferencer

Erfaringsmæssigt opleves at patienter ved overdosering/ forgiftning kan have modstand mod brug af antidot som blokerer virkningen af den opioidagonist, de har indtaget og kan give abstinenssymptomer. Man skal være opmærksom på, at en sådan modstand kan opstå, når patienten vågner op efter indgift af naloxon som led i behandling af bevidstløs tilstand på baggrund af opioid overdosering.

Rationale

Kursustilbuddet gives til behandlere og brugere for at forebygge dødsfald og skadevirkninger relateret til opioid-overdosering.

Overdosis med opioider kan være intenderet eller utilsigtet. Det kan skyldes overdosis med ordinerede substitutionspræparater, indtag af illegale opioider eller en kombination. Opioid overdosering er den hyppigste forgiftning uden for sygehus og de fleste narkotikadødsfald skyldes opioid (<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen>). Symptomer ved opioid overdosering potenseres af samtidig indtagelse af andre sederende stoffer som alkohol og benzodiazepiner og de fleste fatale overdoseringer involverer andre substanser (<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen>).

Ved tvivlsspørgsmål: Ring til Giftlinjen, telefon 82121212

Ved overdosis/ forgiftning vurderes patientens tilstand med fokus på øjne/ pupil, bevidsthedsniveau og respiration. Der foretages måling af vitalparametre. Såfremt patienten er tydeligt bevidsthedspåvirket og/ eller respirationssupprimeret indgiver personalet naloxon samtidig med, at der ringes 112/akutkald efter lokale retningslinjer.

Patienten skal observeres tæt, og der kan være behov for støtte til sikring af vitale funktioner, herunder at sikre frie luftveje og assistere ventilationen.

Behandling ved akut intoksikation er antidot: Inj. naloxon 0,4 mg/ml, ds. 2 ml intravenøst, om nødvendigt intramuskulært og evt. gentaget. Eller som næsespray med ét pust i hvert næsebor(12).

Naloxon er en specifik kompetitiv opioidantagonist med meget høj affinitet til opioidreceptorerne, som derfor displacerer både opioidagonister og partielle opioid receptoragonister. Virkningsvarighed 1-4 timer, varierende efter mængde og tidspunkt for indtagelsen af opioider samt dosis og administrationsvej af antidot (i.m. indgift

virker længere end i.v. indgift). Plasmahalveringstiden er 60-90 minutter (pro.medicin.dk). Da naloxon har en kortere halveringstid end andre opioider, skal patienten observeres med henblik på reboundeffekt i mindst 4 timer efter indgift (12) (pro.medicin.dk).

Naloxon kan udløse abstinenssymptomer. Opioidafhængige, som får naloxon, kan få akutte abstinenssymptomer, når de vågner op, og reagerer ofte med vrede og flugt (<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen>). Udløsende dosis er ca. 10 gange større hos patienter i behandling med buprenorphin end hos dem i behandling med metadon eller morfin(12). Ved forgiftning med buprenorphin kan der være behov for højere initialdosis (pro.medicin.dk).

Bemærkninger og overvejelser

For at forebygge utilsigtet overdosering er det vigtigt at have kendskab til eventuelle medicininteraktioner, patientens samlede rusmiddelbrug, somatiske tilstande og sygdomme, som kan blive påvirket af, eller have indflydelse på, substitutionsbehandlingen.

Ved symptomer eller tegn på alvorligere bivirkninger eller overdosering i forbindelse med substitutionsbehandling tages der stilling til dosisændring og behov for akut intervention og eventuelt indlæggelse.

I situationer hvor patienter med psykisk lidelse indlægges akut, grundet livstruende opioidforgiftning, bør årsagen til forgiftningen klarlægges bedst muligt med henblik på, om det er relateret til den psykiske lidelse, herunder eventuelt intenderet suicidalforsøg, og der tages stilling til behovet for psykiatrisk opfølgning, behandling og evt. indlæggelse på psykiatrisk afdeling.

Særlige forhold vedrørende substitutionsbehandling ved graviditet og amning

- 24. Iværksættelse af substitutionsbehandling hos gravide bør overvejes at foregå under indlæggelse (D)**
- 25. Buprenorphin anbefales som 1. valg (B) og metadon som 2. valg (B)**
- 26. Buprenorphin/naloxon bør ikke anvendes (B)**
- 27. Efter fødslen opfordres moderen til at amme, såfremt hun ikke har et forbrug af euforiserende stoffer (D)**

Ad anbefaling 24

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen (og den tilhørende støttetekst) baserer sig på den norske guideline "Legemiddelassisteret rehabilitering (LAR) ved opioidafhængighed" (11)samt Nasjonal faglig retningslinje for gravide i LAR og opfølgning av familiene frem til barnet når skolealder (2011)(23). samt BC-guideline "A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder" Pregnancy Supplement(19).

Der er ligeledes hentet information fra Sundhedsstyrelsens "Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige

patienter med substitutionsmedicin” til støtteteksten(12).

Patientværdier og -præferencer

Påbegyndelse af substitutionsbehandling af gravide dobbeltdiagnosepatienter er kompliceret, bl.a. fordi patienterne ofte vil være i samtidig psykofarmakologisk behandling. Patienterne har ofte brug for meget støtte, og det vurderes at være i patientens interesse af start af substitutionsbehandlingen foregår under indlæggelse på psykiatrisk afdeling.

Rationale for anbefalingen

Kombinationen af opioidafhængighed, initiering af ny behandling (substitutionsbehandling), anden samtidig psykiatrisk lidelse og graviditet er belastende for patienten, hvilket skønnes til en vis grad at kunne afhjælpes ved indlæggelse på en psykiatrisk afdeling. Desuden kan kombination af substitutionsbehandling og anden psykofarmakologisk behandling, som i nogle tilfælde kan medføre QT-forlængelse og/eller sedation, kræve forholdsvis tæt observation, hvilket lettere kan varetages under en hospitalsindlæggelse.

Gravide i substitutionsbehandling er i målgruppen for forløb i de regionale Familieambulatorier.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen.

Ad anbefaling 25

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen (og den tilhørende støttetekst) baserer sig på den norske guideline “Legemiddelassisteret rehabilitering (LAR) ved opioidafhængighed” (11)samt Nasjonal faglig retningslinje for gravide i LAR og oppfølging av familiene frem til barnet når skolealder (2011)(23). samt BC-guideline “A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder” Pregnancy Supplement(19).

Der er ligeledes hentet information fra Sundhedsstyrelsens “Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin” til støtteteksten(12).

Patientværdier og -præferencer

Påbegyndelse af substitutionsbehandling af gravide dobbeltdiagnosepatienter er kompliceret, bl.a. fordi patienterne ofte vil være i samtidig psykofarmakologisk behandling. Det vil være i patientens interesse, at buprenorphin anvendes som 1. valgs præparat, da buprenorphin ikke medfører QT forlængelse.

Rationale for anbefalingen

Kombinationen af opioidafhængighed, initiering af ny behandling (substitutionsbehandling), anden samtidig

psykiatrisk lidelse (og medicinsk behandling heraf) samt graviditet medfører at behandlingen er kompliceret. Derfor er det også hensigtsmæssigt at vælge et præparat (buprenorphin), hvor der er tilstrækkelige data fra behandling af gravide og som ikke medfører QT-forlængelse. Særligt kombination af substitutionsbehandling med metadon og anden psykofarmakologisk behandling, som i nogle tilfælde kan medføre QT-forlængelse og/eller sedation, gør, at metadon ikke er førstevalgspræparat. Ved ordination af metadon, som er forbundet med QT-forlængelse, bør man undersøge for i) mulige risikofaktorer for "torsade de pointes VT" (tabel 2, "Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka, version 2"), ii) hjertesymptomer (uforklarede synkoper, palpitationer, dyspnø og bryst smerter (figur 3, "Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka, version 2"), samt for QTc>480 ms eller grenblok/pacemaker (figur 3, "Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka, version 2"). Ved positive fund bør man overveje kontakt til kardiolog mhp. vurdering af kardiologisk risiko og drøftelse af valg af præparat(20).

Bemærkninger og overvejelser

Af hensyn til fosteret skal abstinensstilstand forebygges hos den gravide. Det betyder bl.a. at traditionel iværksættelse af buprenorfin med abstinensfase ikke finder anvendelse hos gravide. Tilsvarende, hvis kvinden allerede er i substitutionsbehandling med metadon, kan denne fortsætte under graviditeten.

Der kan være behov for opdeling af substitutionsmedicin i 2-3 daglige doser og for mindre dosisøgning i 3. trimester.

Ad anbefaling 26

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen (og den tilhørende støttetekst) baserer sig på den norske guideline "Legemiddelassisteret rehabilitering (LAR) ved opioidafhængighed" (11) samt Nasjonal faglig retningslinje for gravide i LAR og oppfølging av familiene frem til barnet når skolealder (2011) (23). samt BC-guideline "A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder" Pregnancy Supplement, page 21 (19).

Der er ligeledes hentet information fra Sundhedsstyrelsens "Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin" til støtteteksten (12).

Patientværdier og -præferencer

Der er ikke tilstrækkelige data på anvendelse af naloxon til gravide patienter, hvorfor kombinationspræparatet buprenorphin/naloxon ikke bør anvendes til behandling af gravide, da præparatet ikke opfylder sikkerhedskravene.

Rationale for anbefalingen

Der er ikke tilstrækkelige data på anvendelse af naloxon til gravide patienter, hvorfor kombinationspræparatet buprenorphin/naloxon.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen.

Ad anbefaling 27

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen (og den tilhørende støttetekst) baserer sig på den norske guideline “Legemiddelassisteret rehabilitering (LAR) ved opioidafhængighed” (11) samt Nasjonal faglig retningslinje for gravide i LAR og oppfølging av familiene frem til barnet når skolealder (2011) (23) samt BC-guideline “A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder” Pregnancy Supplement, page 21 (19).

Der er ligeledes hentet information fra Sundhedsstyrelsens “Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin” til støtteteksten (12).

Patientværdier og -præferencer

Af hensyn til moderen og hendes relation til sit barn vurderes det ønskværdigt, at moderen ammer barnet.

Rationale for anbefalingen

Der er generel enighed om vigtigheden af, at mødre etablerer et tæt forhold til deres nyfødte barn, og at amning – udover en række somatiske fordele – bidrager til et velfungerende og tæt mor-barn forhold.

Børn af mødre i opioidsstitutionsbehandling fødes almindeligvis med neonatalt abstinenssyndrom, NAS. Idet opioider udskilles i modermælken, vil amning medvirke til at reducere abstinenser hos den nyfødte.

Bemærkninger og overvejelser

Amning af barnet anbefales ikke i de tilfælde, hvor moderen har et pågående forbrug af euforiserende stoffer, som ikke er lægemidler, eller et pågående forbrug af alkohol.

4. Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Visitation til integreret behandling af mennesker med psykisk lidelse og samtidig rusmiddelproblematik. 2023.
2. Sundhedsstyrelsen. Stofmisbrugsbehandling – efterspørgsel og tilgængelighed (delrapport 3). 2024.
3. Lars Benjaminsen, Morten Holm Enemark. Brug af velfærdssystemet blandt borgere med misbrug. 2020.
4. Buckley PF, Brown ES. Prevalence and consequences of dual diagnosis. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(7):e01.
5. Batki SL, Meszaros ZS, Strutyński K, Dimmock JA, Leontieva L, Ploutz-Snyder R, et al. Medical comorbidity in patients with schizophrenia and alcohol dependence. *Schizophr Res*. 2009;107(2-3):139-46.
6. Eggink E, de Waal MM, Goudriaan AE. Criminal offending and associated factors in dual diagnosis patients. *Psychiatry Res*. 2019;273:355-62.
7. Hjorthøj C, Ostergaard ML, Benros ME, Toftdahl NG, Erlangsen A, Andersen JT, Nordentoft M. Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and cause-specific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(9):801-8.
8. Socialstyrelsen. Nationale retningslinjer for social stofmisbrugsbehandling. 2020.
9. Sundhedsstyrelsen. Narkotikasituationen i Danmark 2017. 2017.
10. Lars Benjaminsen, Jesper Fels Birkelund, Morten Holm Enemark, Stefan Bastholm Andrade. Socialt udsatte borgeres brug af velfærdssystemet - Samfundsøkonomiske aspekter. 2018.
11. Helsedirektoratet. Legemiddelassisteret rehabilitering (LAR) ved opioidafhængighed - Nasjonal faglig retningslinje. 2024.
12. Sundhedsstyrelsen. Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin. 2017. <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2016/10375>
13. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(2):CD002207.
14. Santo T, Jr., Clark B, Hickman M, Grebely J, Campbell G, Sordo L, et al. Association of Opioid Agonist Treatment With All-Cause Mortality and Specific Causes of Death Among People With Opioid Dependence: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(9):979-93.
15. Zinöcker S., Shrestha M., Næss GE., Kornør H. Effekter av legemiddelassisteret rehabilitering sammenliknet med ikke-medikamentell behandling av opioidafhængighed. 2020.
16. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(3):CD002209.
17. A. S, CH. H, M. S, AE. M. Erfaringer blant pasienter og helsepersonell med legemiddelassisteret rehabilitering (LAR). 2020.
18. Kennedy AJ, Wessel CB, Levine R, Downer K, Raymond M, Osakue D, et al. Factors Associated with Long-Term Retention in Buprenorphine-Based Addiction Treatment Programs: a Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2022;37(2):332-40.
19. The British Columbia Centre on Substance Use. A Guideline for the Clinical Management of opioid use. 2023.
20. Dansk Cardiologisk Selskab. Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka, version 2. 2023.
21. Wesson DR, Ling W. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *J Psychoactive Drugs*. 2003;35(2):253-9.
22. Retsinformation. Vejledning om helbreds krav til kørekort. 2024. <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2017/9693>
23. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for gravide i legemiddelassisteret rehabilitering (LAR) og oppfølging av familiene frem til barnet når skolealder. 2011.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteratursøgningen til denne kliniske retningslinje er foretaget i perioden 1. juni 2024 - 8. juli 2024.

Der er foretaget to systematiske litteratursøgninger: 1) En søgning efter kliniske retningslinjer fra 2014 til 1. juni 2024 og 2) En søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og metaanalyser) om mikrodosering fra 2014 til 8. juli 2024, da dette emne ikke blev belyst i de fremsøgte retningslinjer. Søgestrategier fremgår af bilag 1. Søgeprotokollerne er tilgængelige ved kontakt til Retningslinjese sekretariatet på rkkp.retningslinjese sekretariatet@rm.dk.

Derudover blev der søgt ad hoc via referencer og google efter yderligere referencer.

Der blev enighed i forfattergruppen om at basere nærværende retningslinje på en adaptation af en eksisterende norsk retningslinje fra maj 2024 (11) og en canadisk retningslinje fra november 2023(19). Disse er baseret på systematiske litteratursøgninger.

Litteraturgennemgang

Arbejdsgruppen har anvendt systemet COVIDENCE til at understøtte udvælgelsen af litteratur. Alle studier er derfor vurderet af minimum to personer uafhængigt af hinanden, hvorefter der er opnået konsensus om de endeligt inkluderede studier.

Alle evidensvurderinger er foretaget af Retningslinjese sekretariatet ved hjælp af validerede instrumenter. Guidelines er kritisk vurderet ved AGREE II, systematiske reviews ved AMSTAR, diagnostiske tests studier ved QUADAS-2, prognostiske studier ved QUIPS, observationelle studier ved ROBIN-I og RCT-studier ved ROB 2. Alle evidensvurderinger kan rekvireres ved kontakt til Retningslinjese sekretariatet på rkkp.retningslinjese sekretariatet@rm.dk.

I vægtningen af inddraget evidens fra guidelines har forfattergruppen lagt vægt på kvaliteten vurderet ved AGREE II. Arbejdsgruppen har ekstraheret anbefalinger fra guidelines med relevans for emnet, sammenholdt dem med hinanden og kvaliteten og på den måde diskuteret sig frem til den bedst mulige syntese.

Formulering af anbefalinger

Forfattergruppen har i perioden start juni til august 2024 mødtes online jævnligt samt haft et fysisk heldagsmøde hvor evidensen og udkast til anbefalinger er blevet drøftet. Anbefalingerne er formuleret i fællesskab af forfattergruppen og diskuteret på DMPG Dobbeldiagnose møde i september 2024, hvor der blev opnået endelig enighed om anbefalingerne.

Anbefalingerne er formuleret ud fra styrken af den tilgrundliggende evidens, således at 'skal' er anvendt ved evidensniveau A (iht. Oxford-kriterierne), 'bør' ved evidensniveau B og 'overvejes' eller 'anbefales' er valgt ved evidensniveau C eller D. I nogle tilfælde er formuleringen af anbefalingen dog enten op- eller nedjusteret, hvis særlige forhold gør sig gældende, i disse tilfælde er det beskrevet.

Interessentinvolvering

Patienter samt andre ikke-DMPG'er har ikke været involveret direkte i udarbejdelse af retningslinjen, men har været inddraget i høringsfasen (se nedenfor) og bidraget med input til retningslinjen her.

Høring

Retningslinjen har været i høring, og der er modtaget hørings svar fra Sundhedsstyrelsen, Styrelsen for Patientsikkerhed, Region Hovedstadens Psykiatri, Psykiatrien i Region Midtjylland, Region Midt Tværfaglige Specialeråd i voksenpsykiatrien hhv. børne- og ungdomspsykiatrien samt Team for Integreret Dobbelt-diagnose behandling i Regionspsykiatrien Midt. Der er foretaget enkeltstående rettelser i retningslinjen pba. de indkomne hørings svar med vægt på svarene fra Sundhedsstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed. Grundet den komprimerede proces omkring udarbejdelse og godkendelse af retningslinjen har arbejdsgruppen valgt at tage øvrige hørings svar til efterretning, men at udskyde evt. revisioner af retningslinjen til den planlagte første revision 1 år efter udgivelsesdato. Denne revision vil desuden tage udgangspunkt i kliniske erfaringer indhentet i forbindelse med brug af retningslinjen.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

DMPG'en godkender det faglige indhold i retningslinjen og beslutter processen i den eksterne høring. Lægedirektør Forum godkender herefter retningslinjen, for at vurdere implementeringsmuligheder - og udfordringer. Ikke som en kontrolmekanisme, men som en måde at sikre økonomisk og organisatorisk opbakning til retningslinjerne, og dermed understøtte succesfuld implementering i praksis.

Retningslinjen er fagligt godkendt den 7. oktober 2024.

Administrativ godkendelse:

Retningslinjen er godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 8. oktober 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne vurderes ikke at udløse merudgift sammenlignet med den nuværende situation, men for patienter i målgruppe for integreret behandling flyttes udgiften i relation til substitutionsbehandling til regionen. Grundet større opmærksomhed på målgruppen kan der blive tale om en øget antal sengedage i forhold til opstart af behandling hos patienter, hvor det vurderes hensigtsmæssigt at opstarte substitutionsbehandlingen under indlæggelse. Det er en mulighed, der kun meget sjældent benyttes i dag.

Forfattere og habilitet

- Anders Fink-Jensen, speciallæge i psykiatri, professor, overlæge, dr.med., Psykiatrisk Center København. Ingen interessekonflikter (medformand for arbejdsgruppen)

- Lone Baandrup, speciallæge i psykiatri, cheflæge, ph.d., dr.med., Psykiatrisk Center København. Ingen interessekonflikter (medformand for arbejdsgruppen)
- Maria Fournais Langschwager, speciallæge i samfundsmedicin, behandlingsansvarlig overlæge, Rusmiddelcenter Aarhus. Ingen interessekonflikter.
- Ole Schjerning, speciallæge i psykiatri, overlæge, Psykiatrien i Region Syddanmark, Retspsykiatrisk Afdeling Middelfart. Ingen interessekonflikter.
- Lene Caspersen, speciallæge i almen medicin, socialoverlæge, Københavns Kommune. Ingen interessekonflikter.
- Mille Kjær Sørensen, speciallæge i psykiatri, afdelingslæge, Psykiatrien Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Signe Wegmann Düring, speciallæge i psykiatri, overlæge ph.d., forskningslektor, Psykiatrien i Region Sjælland, Psykiatriens Forskningsenhed. Ingen interessekonflikter.
- Haneen Suleiman, læge, Foreningen af yngre psykiatere. Ingen interessekonflikter.

Plan for opdatering

Første revision af retningslinjen er planlagt til 1 år efter udgivelsen.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af skabelonen.

6. Monitorering

På nuværende tidspunkt foreligger der endnu ikke en database på området, da denne er under udvikling i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Guidelinesøgning

Den systematiske søgning efter kliniske retningslinjer/guidelines blev foretaget i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), American Psychiatric Association (APA), American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP), The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP), Ministry of Health NZ, Dansk Psykiatrisk Selskab, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Sundhedsstyrelsen, Dansk Selskab for Additiv Medicin samt databaserne Pubmed og PsycInfo.

PubMed:

((("Drug Users"[Title/Abstract] OR "Substance abuse"[Title/Abstract] OR "Substance use disorder"[Title/Abstract] OR "SUD"[Title/Abstract] OR "Drug addiction"[Title/Abstract] OR "Drug abuse"[Title/Abstract] OR "Substance misuse"[Title/Abstract] OR "Opioid addiction"[Title/Abstract] OR "Opiate addiction"[Title/Abstract] OR "Addiction"[Title/Abstract] OR "Dependence"[Title/Abstract] OR "Dependency"[Title/Abstract] OR "Psychosis"[Title/Abstract] OR "Schizophrenia"[Title/Abstract] OR "Unipolar"[Title/Abstract] OR "Bipolar"[Title/Abstract] OR "Opioid use disorder"[Title/Abstract] OR "OUD"[Title/Abstract]) AND ("Substitution treatment"[Title/Abstract] OR "Substitution therapy"[Title/Abstract] OR "Opioid substitution treatment"[Title/Abstract] OR "OST"[Title/Abstract] OR "Opiate substitution treatment"[Title/Abstract] OR "Methadone"[Title/Abstract] OR "Buprenorphine"[Title/Abstract] OR "Withdrawal"[Title/Abstract] OR "Detoxification"[Title/Abstract] OR "Benzodiazepine"[Title/Abstract] OR "Substitution"[Title/Abstract] OR "Naltrexone"[Title/Abstract] OR "OAT"[Title/Abstract])) AND ((guideline[Filter]) AND (danish[Filter] OR english[Filter] OR norwegian[Filter] OR swedish[Filter])) AND (2014:2024[pdat]))

PsycInfo:

AB ("Drug Users" OR "Substance abuse" OR "Substance use disorder" OR SUD OR "Drug addiction" OR "Drug abuse" OR "Substance misuse" OR "Opioid addiction" OR "Opiate addiction" OR Addiction OR Dependence OR Dependency OR Psychosis OR Schizophrenia OR Unipolar OR Bipolar OR "Opioid use disorder" OR OUD) AND TI guideline AND AB ("Substitution treatment" OR "Substitution therapy" OR "Opioid substitution treatment" OR OST OR "Opiate substitution treatment" OR Methadone OR Buprenorphine OR Withdrawal OR Detoxification OR Benzodiazepine OR Substitution OR Naltrexone OR Nalmefen OR "Opioid Agonist Therapy" OR OAT)

Limiters - Publication Year: 2014-2024; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish

Search modes - Boolean/Phrase

In- og eksklusionskriterier:

- Alle aldersgrupper

- Publikationsdato (periode): 2014-2024
- Sprog: Dansk, engelsk, svensk og norsk

Systematiske reviews og meta-analyser søgningen

Den systematiske søgning efter systematiske reviews og meta-analyser om mikrodosering blev foretaget i følgende databaser: PubMed og PsycInfo.

PubMed:

((("buprenorphine"[Title/Abstract] OR "naloxone"[Title/Abstract] OR "suboxone"[Title/Abstract]) AND ("induction"[Title/Abstract] OR "microdosing"[Title/Abstract] OR "microtitration"[Title/Abstract] OR "microinduction"[Title/Abstract] OR "Bernese"[Title/Abstract] OR "overlap"[Title/Abstract])) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (danish[Filter] OR english[Filter] OR norwegian[Filter] OR swedish[Filter])))

PsycInfo:

AB (Buprenorphine OR Naloxone OR Suboxone) AND AB (Induction OR Microdosing OR Microtitration OR Microinduction OR Bernese OR Overlap)

Limiters - Publication Year: 2014-2024; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish; Methodology: - Systematic Review, META ANALYSIS, METASYNTHESIS

Search modes – Proximity

In- og eksklusionskriterier:

- Alle aldersgrupper
- Publikationsdato (periode): 2014-2024
- Sprog: Dansk, engelsk, svensk og norsk

Bilag 2 – tilhørende anbefaling 12

Fra: Helsemyndighederne. Legemiddellassisteret rehabilitering (LAR) ved opioidafhængighed. 2022 (11).

Ambulant optrapning af metadon ved sporadisk brug og lav tolerance		
Dag	Dosis	Observationstid
dag 1-3	20 mg	Mindst 2 timer
dag 4-6	30 mg	Mindst 2 timer
dag 7-9	40 mg	Mindst 2 timer
dag 10-12	50 mg	Mindst 2 timer
dag 13-15	60 mg	Mindst 2 timer
dag 16-18	70 mg	Mindst 2 timer
dag 19	80 mg	Mindst 2 timer i 3 dage

Ambulant optrapning af metadon ved regelmæssigt brug af opioider og moderat eller høj tolerance		
Dag	Dosis	Observationstid
dag 1-2	30 mg	Mindst 2 timer
dag 3-4	40 mg	Mindst 2 timer
dag 5-7	50 mg	Mindst 2 timer
dag 8-10	60 mg	Mindst 2 timer
dag 11-13	70 mg	Mindst 2 timer
dag 14	80 mg	Mindst 2 timer i 3 dage

Såfremt patienten oplever tilstrækkelig effekt ved doser lavere end 80 mg per dag afsluttes optrapningen og den lavere dosis er herefter patientens vedligeholdelsesdosis. Såfremt patienten ikke oplever tilstrækkelig effekt ved dosis på 80 mg dagligt, kan behov for yderligere dosisøgning vurderes efter 1 til 2 uger med stabil dosering på 80 mg.

Iværksættelse og optrapning af metadon ved lav tolerance, under indlæggelse		
Dag	Dosis	Observationstid
dag 1-3	20 mg	Mindst 2 timer
dag 4-6	30 mg	Mindst 2 timer
dag 7-9	40 mg	Mindst 2 timer
dag 10-12	50 mg	Mindst 2 timer
dag 13-15	60 mg	Mindst 2 timer
dag 16-18	70 mg	Mindst 2 timer
dag 19	80 mg	Mindst 2 timer

Iværksættelse og optrapning af metadon ved regelmæssigt brug af opioider og moderat eller høj tolerance, under indlæggelse		
Dag	Dosis	Observationstid
dag 1	30 mg	Mindst 2 timer
dag 2	40 mg	Mindst 2 timer
dag 3-4	50 mg	Mindst 2 timer
dag 5-6	60 mg	Mindst 2 timer
dag 7-8	70 mg	Mindst 2 timer
dag 9	80 mg	Mindst 2 timer

Iværksættelse og optrapning af metadon ved dagligt behov for høje doser opioid og høj tolerance, under indlæggelse. Gælder også ved optrapning efter udeblivelse i 5-14 dage		
Dag	Dosis	Observationstid
dag 1	30 mg	Mindst 2 timer. Yderligere 10 mg ved behov + observation 1 time
dag 2	40 mg	Mindst 2 timer. Yderligere 10 mg ved behov + observation 1 time
dag 3	50 mg	Mindst 2 timer. Yderligere 10 mg ved behov + observation 1 time
dag 4	60 mg	Mindst 2 timer. Yderligere 10 mg ved behov + observation 1 time
dag 5	70 mg	Mindst 2 timer. Yderligere 10 mg ved behov + observation 1 time
dag 6	80 mg	Mindst 2 timer. Yderligere 10 mg ved behov + observation 1 time

Hvis patienten er uden tolerance for opioider, er startdosis 10 mg daglig i 1-3 dage, derefter optrapning som ved "sporadisk brug af opioider og lav tolerance".

Hvis patienten under optrapningen påvirkes af metadon på en måde, som kan udgøre en risiko for overdosering (f.eks. sedation), sker optrapningen langsommere.

Eventuel videre optrapning over 80 mg metadon efter individuel vurdering.

Patienten forbliver indlagt til observation og opfølgning i mindst 1-2 døgn efter sidste dosisøgning.

Bilag 3 - Buprenorfin optrapning

Optrapning med buprenorfin under indlæggelse

Sporadisk brug af opioider før optrapning, lav tolerance			Regelmæssig brug af opioider før optrapning, moderat eller høj tolerance		
Dag	Dose	Observationstid	Dag	Dose	Observationstid
1	2 mg	1 time	1	4 mg + 4 mg	30 minutter efter indtagelse af første 4 mg
2	4 mg	1 time	2	12 mg	5 minutter
3	6 mg	1 time	3	16 mg	5 minutter
4	8 mg	1 time			
5	10 mg	1 time			
6	12 mg	1 time			

Hos patienter, der ikke har brugt opioider før optrapning og som vurderes at være uden tolerance for opioider, er startdosis 1 mg eller lavere i 1-3 dage, hvorefter optrapningen foregår som ved "sporadisk brug af opioider før optrapning, lav tolerance."

Forudsætningen for opstart er en pause i brugen af heroin eller korttidsvirkende morfin i mindst 6 timer, peroral morfin med 12 timers virkningstid i mindst 12 timer, peroral morfin med 24 timers virkningstid i mindst 24 timer og metadon i mindst 24 timer, for at undgå, at den første dosis buprenorfin fremkalder abstinenser. Ved usikkerhed om tiden siden sidste indtagelse, og ved intramuskulær brug, anbefales en testdosis på 2-4 mg buprenorfin.

Ambulant optrapning af buprenorfin

Sporadisk brug af opioider for optrapning, lav tolerance			Regelmæssig brug af opioider for optrapning, moderat eller høj tolerance		
Dag	Dosis	Observationstid	Dag	Dosis	observationstid
1-3	2 mg	1 time dag 1	1	4 mg + 4 mg	30 min efter indtagelse af første 4 mg
4-6	4 mg	1 time dag 4	2	12 mg	5 minutter
7-9	6 mg	1 time dag 7	3	16 mg	5 minutter
10-12	8 mg	1 time dag 10	4	18 mg	5 minutter
13-15	10 mg	1 time dag 13			
16-18	12 mg	1 time dag 16			

For patienter, som ikke har brugt opioider for optrapning og som vurderes at være uden tolerance for opioider, er startdosen 1 mg eller lavere i 1-3 dage, derefter optrappes som ved "spodisk brug af opioider for optrapning, lav tolerance".

Forudsætningen for opstart er ophold i brug af heroin eller korttidsvirkende morfin i mindst 6 timer, peroral morfin med 12 timers virkningstid i mindst 12 timer, peroral metadon med 24 timers virkningstid i mindst 24 timer og metadon i mindst 24 timer, for at undgå første dosis buprenorfin går abstinenser. Ved usikkerhed om sidste indtag, ved intravenøs brug, anbefales testdosis med 2-4 mg buprenorfin.

Dersom patienten oplever tilstrækkelig effekt ved lavere doser end 16 mg afsluttes optrapningen. Den lavere dosis vil da være patientens vedligeholdelsesdosis.

Patienten fortsætter derefter med 16 mg dagligt som vedligeholdelsesdosis. Eventuel videre dosering kræver en individuel vurdering, se anbefaling om vedligeholdelsesdosis.

Bilag 3 – tilhørende anbefaling 13/18

Tablet med eksempel på mikrotitrering ved iværksættelse eller skift

Dag	Buprenorphindosis		Fuld opioidagonist
1	0,2 mg	Tabl. Temgesic 0,2 mg x 1	xxx mg
2	0,4 mg	Tabl. Temgesic 0,2 mg x 2	Uændret ds.
3	0,6 mg	Tabl. Temgesic 0,2 mg x 3	Uændret ds.
4	0,8 mg	Tabl. Temgesic 0,4 mg x 2	Uændret ds.
5	1,2 mg	Tabl. Temgesic 0,4 mg x 3	Uændret ds.
6	1,6 mg	Tabl. Temgesic 0,4 mg x 4	Uændret ds.
7	2 mg	Resoriblet Suboxone 2 mg x 1	Uændret ds.
8	2,8 mg	Resoriblet Suboxone 2 mg x 1 Tabl. Temgesic 0,4 mg x 2	Uændret ds.
9	3,6 mg	Resoriblet Suboxone 2 mg x 1 Tabl. Temgesic 0,4 mg x 4	Uændret ds.
10	4,4 mg	Resoriblet Suboxone 2 mg x 2 Tabl. Temgesic 0,4 mg x 1	Uændret ds.
11	5,2 mg	Resoriblet Suboxone 2 mg x 2 Tabl. Temgesic 0,4 mg x 3	Uændret ds.
12	6,4 mg	Resoriblet Suboxone 2 mg x 3 Tabl. Temgesic 0,4 mg x 1	Uændret ds.
13	8 mg	Resoriblet Suboxone 8 mg x 1	Uændret ds.
14	10 mg	Resoriblet Suboxone 8 mg x 1 Resoriblet Suboxone 2 mg x 1	Uændret ds.
15	12 mg	Resoriblet Suboxone 8 mg x 1 Resoriblet Suboxone 2 mg x 2	0 mg eller halveret
16	(16 mg)*	(Resoriblet Suboxone 16 mg x 1)	0 mg
17	(20 mg)	(Resoriblet Suboxone 16 mg x 1) (Resoriblet Suboxone 2 mg x 2)	0 mg
18	(24 mg)	(Resoriblet Suboxone 16 mg x 1) (Resoriblet Suboxone 8 mg x 1)	0 mg
19	(32 mg)	(Resoriblet Suboxone 16 mg x 2)	0 mg

*) herfra foretages individuel dosisjustering afhængig af virkning og bivirkninger.

Bilag 4 – tilhørende anbefaling 16

Tablet Metadon

1 døgns pause: Fortsætter med vanlig dosis

2 døgns pause: 2/3 af vanlig dosis. Fuld dosis dagen efter.

3 døgns pause: 1/3 af vanlig dosis den første dag, 2/3 den næste dag og herefter fuld dosis.

4 døgns pause: Anses som udtrappet

Ved 4-14 døgns pause kan overvejes et hurtigere optrappingsregime: Starter med 30 mg metadon og herefter dagligt optrapping med 10 mg med mindst 2 timers observation efter indtag., evt. 5 mg ved andre respirationsdæmpende lægemidler

Sublingual Buprenorphin

1 døgns pause: Fortsætter med vanlig dosis

2 døgns pause: ½ eller fuld dosis

3 døgns pause: ½ af vanlig dosis. Fuld dosis dagen efter.

4 døgns pause: Følger vanlig optrappingsplan

Bilag 5 – tilhørende anbefaling 17

Tabel 1:

Inden opstart: Nedtrapning af metadon ned til 30 mg med dosisreduktion på 10 mg dagligt

Dag 1	30 mg metadon
Dag 2	Ingen medicin
Dag 3	8 mg buprenorphin fordelt på 2 mg + 2 mg med 30 minutters mellemrum efterfulgt af 4 mg efter 2 timer.
Dag 4	12 mg buprenorphin
Dag 5	16 mg buprenorphin

Alternativt til dag 2 kan man give 30 mg metadon, og give buprenorphin på dag 3 ved sikre abstinenssymptomer.

På 3. dagen skal patienten observeres i 30 min. efter indgift af 2 mg.

Tabel 2:

Buprenorphin sublingualtabletter	Ugentlig depotinjektion	Månedlig depotinjektion
2-6 mg	8 mg	
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg
26-32 mg		160 mg

Bilag 6 - tilhørende anbefaling 19

Vejledende nedtrapningsplaner**Buprenorfin sublingualtabletter**

Vedligeholdelsesdosis 4 mg: under 2 mg dosisreduktion

Vedligeholdelsesdosis 4-12 mg: 2 mg dosisreduktion

Vedligeholdelse >12 mg: 2-4 mg dosisreduktion

For buprenorfin kan man ved de lave doser overveje at trappe ned 0,2 eller 0,4 mg (off-label i små doser).

Kommentarer 4 mg eller lavere: Overvej længere intervaller imellem dosisreduktioner, dosisreduktion med 0,2-0,4 mg, buprenorfinplaster eller indlæggelse.

Kommentarer 4-12 mg: Jo lavere vedligeholdelsesdosis, jo mere krævende for patienten vil det kunne være ved reduktion med 2 mg.

Metadon

Vedligeholdelsesdosis 30 mg eller lavere: 5 mg dosisreduktion

Vedligeholdelsesdosis 30 mg eller højere: 10 mg dosisreduktion, men der skal overvejes 5 mg når dosis er nede på 30 mg.