



Laroboken

Läkemedelsassisterad rehabilitering vid opioidberoende

ETT BESLUTSSTÖD VID UTREDNING OCH
BEHANDLING

Tobias Eriksson, chefsöverläkare

Beroendemedicin, Akademiska sjukhuset

”Who needs reasons when you´ve got heroin...”

Trainspotting

Inledning

Denna kliniska handbok är tänkt som ett beslutsstöd i mötet med patienten som söker läkemedelsassisterad rehabilitering vid opioidberoende, förkortas till LARO.

Handboken är uppdaterad med de nya föreskrifterna som kom i februari 2016. Vidare beskriver jag det ökande problemet med blandberoende som idag är en stor utmaning för teamet. Min förhoppning är att du som kliniskt verksam skall hitta svaren på dina frågor här, längst bak återfinner du en lista över referenser och förslag på fördjupning.

Kom också ihåg att titta i denna handbok på Akademiska sjukhusets hemsida då kunskaper är färskvara och det jag skriver nu under 2017 snart kan behöva uppdateras.

<i>Innehåll</i>	<i>Sida</i>
Inledning	3
Opiater, Opioider	4-8
<i>Definitioner, historik, preparat</i>	
Blandberoendet ökar i Sverige	8
Tecken på opioidpåverkan	8-9
Abstinensen	9
Behandling, avgiftning, abstinensbehandling	9-11
Samsjuklighet	11-12
LARO- programmet, nya föreskrifterna	12-18
<i>Rational för behandling, historik, HSLF-FS 2016:1</i>	
LARO i praktiken, beslutsstöd för läkare och sjuksköterska	18-21
<i>Remiss, utredning, inklusion, avslutande, checklista innan avslutande</i>	
Buprenorfin eller Metadon?	22
Praktisk läkemedelshantering vid LARO-programmet	23-32
<i>Klinisk bedömning, läkemedelsutdelning, biverkningar, interaktioner</i>	
Byte av LARO-medicinering, metadon<>buprenorfin	32
Graviditet, amning och LARO-behandling	33-34
<i>Neonatalt abstinensyndrom, NAS. Metadon eller buprenorfin?</i>	
Delade doser	34
Akut smärta hos LARO-patient	34-35
Avslutande av LARO-behandling	35
<i>Frivilligt, efter teambeslut, häktad eller anhållen patient</i>	
Behandling med opioidantagonist, Naltrexon & Naloxon	36-37
Metadonöverdos, intoxikation	37-38
Vinst för samhället, risker för samhället, läckage	38-39
Referenser, läsa vidare	40



Inledning

LARO-boken är tänkt som en klinisk handbok när det gäller hanteringen av opioidberoende i akut fas men också när det gäller den elektiva läkemedelsassisterade rehabiliteringen. Denna handlade tidigare enbart om metadonprogram men nu allt oftare om insättning av buprenorfin för att undvika sug, återfall och möjliggöra ett liv med god livskvalitet.

I denna handbok tar jag upp opiater och opioider i detalj och vill du i stället snabbt få en kortare orientering i ämnet kan du i stället läsa kapitlet om detta i min kliniska handbok om narkotika.

Den stora nyheten på området är att vi från och med 15 februari 2016 har fått nya föreskrifter och allmänna råd om läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende (HSLF-FS 2016:1) som ersätter de från 2009 (SOSFS 2009:27). Laroboken 2017 är självklart omarbetad utifrån de nya föreskrifterna.

Nedan följer först en genomgång av de opiater eller opioider vi ser i samband med beroende och missbruk och handläggningen av avgiftningar i mer akuta sammanhang. Därefter går vi in i detalj på läkemedelsassisterad rehabilitering vid opioidberoende, eller LARO-program, som blivit det vedertagna begreppet för användning av metadon eller buprenorfin i program som löper över lång tid eller till och med en livslång behandling.

Få behandlingar inom beroendevården eller vården överhuvudtaget har väckt så mycket diskussion och upprördhet under åren som just metadonprogram. Ändå är det en behandlingsmetod som rätt använd räddar många liv och är mer effektiv i detta avseende än de flesta behandlingar och läkemedel som både somatisk- och psykiatrisk sjukvård har haft tillgång till i modern tid. Varför väcker metoden sådana känslor? Är den verkligen till nytta för patienten och samhället?

Om du läser vidare tror jag du får svar på de flesta av dina frågor om LARO.

Opiater, Opioider

Definitioner

Vi behöver först definiera begreppen opiater respektive opioider.

Morfin och kodein som utvinns ur naturen eller närmare bestämt vallmo kallas opiater medan alla substanser som kan binda till opiatreceptorer kallas opioider.

Således är de syntetiskt framställda substanserna endast opioider medan morfin och kodein är både opiater och opioider. För att förvirra ytterligare utgör de av kroppen tillverkade endorfinerna opioider även om de inte är syntetiskt framställda, glasklart eller hur?

När det gäller nedtrappning av opioidinnehållande läkemedel som en gång är insatta av sjukvården hänvisas också till kliniska handboken om Läkemedelsberoende, här nedan avhandlar vi framför allt det illegala bruket av droger med opioida egenskaper.



Historik

Opium är en av de äldsta drogerna människan nyttjat för dess medicinska och berusande egenskaper. Opium framställs ur opiumvallmo, *Papaver somniferum*, genom att torka mjölksaften från den omogna frökapseln.

Användningen av människan finns beskriven redan för 7000 år sedan och för medicinskt bruk ordinerar Hippokrates opium vid behandling av smärta, diarré och oro redan 400 år f. Kr.

Morfin som är den mest potenta alkaloiden i opium isolerades av en tysk apotekare i början av 1800-talet och en modern smärtmedicinering är född. Andra mindre potenta alkaloider med opioida egenskaper som senare utvunnits ur opium är kodein och papaverin.

Att opium var förödande för människan utifrån dess beroendeframkallande potential och biverkningar stod klart tidigt och beskrivs av Diagoras samtida med Hippokrates. Handeln med opium blev snart mycket lönsam och exporten till Kina från Brittiska Indien under 1800-talet blev förödande för folkhälsan i Kina och leder senare fram till Opiumkriget mellan Storbritannien och Kina.

Det är intressant läsning om hur knarkhandeln under denna tid var sanktionerad av en regering utifrån ekonomiska intressen, det är väl inget som skulle kunna ske i modern tid, eller?

År 1897 introduceras en semisyntetisk produkt av läkemedelsbolaget Bayer som framställs genom att koka ättika och morfin.

Produkten, diacetylmorfin, kom att saluföras under namnet Heroin (hjältinnan) då man trodde man hittat ett effektivt och icke beroendeframkallande läkemedel för behandling av opiatberoende. Det står snart klart att så inte var fallet och efter ett kort försök att saluföra preparatet i USA som hostmedicin under 1920-talet har det senare avregistrerats också på denna indikation då det är uppenbart att heroinet med sina fettlösliga egenskaper snabbt passerar blod- och hjärnbarriären och faktiskt är än mer beroendeskapande än morfin.

Utvecklingen av läkemedel har lett fram till helsyntetiska preparat, opioider där man önskat behålla morfins smärtstillande egenskaper utan utveckling av beroende. Detta har man inte ännu lyckats med vilket har att göra med att vårt belöningsystem i hjärnan påverkas av dessa preparat och våra opioida receptorer i hjärnan regleras ju också av endorfiner, våra egenproducerade opioider.

Olika typer av receptorer och deras distribution i centrala nervsystemet faller utanför ramen för denna kortfattade handbok och böckerna *Beroendemedicin* respektive *Heroinberoende* rekommenderas varmt för en fördjupning.

Preparat

Här följer en kort genomgång av opioider vi träffar på i kliniken. Listan skulle kunna göras längre men om du träffar på ett preparat jag inte nämner här får du leta i FASS för att se om det kan klassificeras som en opioid.

Alla opioider som används medicinskt eller illegalt kommer att utveckla snarlika abstinenssymtom, det som kan variera är intensitet och när symtomen dyker upp.

Heroin, diacetylmorfin

Den drog vi oftast tänker på när det gäller opiatberoende, det intravenösa missbruket är ett stort problem sedan sjuttioalet i Sverige då drogen på allvar hittade ut på den illegala marknaden.

Heroin skördar många dödsoffer utifrån att överdoser ger andningsdepression och död. Toleransutvecklingen är tämligen snabb och missbrukaren behöver högre doser för att uppnå effekt. Halveringstiden är högst 4 timmar vilket innebär att abstinensen uppträder tämligen snart efter senaste intag.

Heroininjektionen beskrivs som en initial "rush" med intensiv berusningskänsla under några minuter, pupillerna är små. Efterföljande "high" är en stillsam eufori under cirka en halvtimme följt av några timmars "straight" där man ter sig i balans och välmående. Om man inte fyller på med ny dos opioid kommer abstinensen eller "sick", göra sig påmind efter 4 - 8 timmar.

Under kontinuerligt bruk uppträder besvärlig förstoppning.

Heroin kan injiceras, rökas (mer riktigt inhaleras) eller sniffas.

Abstinensen når ofta sin topp efter 48 timmar och bleknar av efter en knapp vecka. Till skillnad mot alkohol- och bensodiazepinabstinensen blir opioidabstinensen i regel inte farlig men så besvärande att man inte står ut och intar drogen igen och igen. Uttorkade, somatisk samsjukliga eller gravida patienter är i regel slutenvårdsfall då de utgör undantaget och kan bli livshotande sjuka av abstinensen.

Metadon

Metadon är en mer långverkande syntetisk opioid än heroin som ger mindre eufori vid intag även om den är en full agonist, detta då den kommer ha ett långsammare tillslag på receptornivå.

Halveringstiden är lång vilket gör den lämplig som behandling vid smärta eller för patienter som ingår i LARO-program (LäkemedelsAssisterad Rehabilitering vid Opioidberoende).

Att den fungerar som underhållsbehandling har också att göra med dess förmåga till narkotisk blockad. Detta innebär att behandlingen med metadon ger upphov till korstolerans för andra opioider och samtidigt intag av heroin blir i princip verkningslöst, vidare använder vi i behandlingen en racemisk molekyll som har låg toleransutveckling. Tyvärr har metadon hittat ut på den illegala marknaden och kan utifrån dess opioida egenskaper missbrukas via oralt- eller intravenöst bruk.

Överdosis av metadon kan innebära andningsdepression och plötslig död.

Den som använt metadon kommer erfara abstinensutveckling senare än heroinisten varför behandlingen kan behöva dröja något, se nedan. Regelbundet intag ger abstinens efter 24-36 timmar med en kulmen omkring dag 7. Symtom på abstinens klingar av efter 14 dagar men obehag kan rapporteras så länge som en eller två månader efter sista intag.

Buprenorfin (Subutex, Temgesic, Suboxone)

Buprenorfin är en långverkande syntetisk opioid som börjat användas alltmer i LARO-program, används också som smärtstillande vid både akuta och mer kroniska tillstånd. Vid intag sublinguellt ses ett långsamt tillslag och inte den eufori man ser med heroin, vidare är halveringstiden lång varför intag en gång per dag (eller mer sällan) räcker för bibehållen effekt.

Buprenorfin är en partiell agonist (inte samma effekt som full agonist) som dock binder starkare till receptorn än fulla agonister, detta innebär att en heroinist som tar buprenorfin strax efter drogintag kommer erfara abstinens.

Vidare finns en takeffekt vad gäller buprenorfinets effekt på andningen varför någon andningsdepression inte ses med preparatet ensamt, således ett tryggare preparat än andra opioider i detta hänseende.

Tyvärr har även detta preparat hittat ut på den illegala marknaden och vid intravenöst bruk eller snortning ses eufori vid tillslaget som ökar dess missbrukspotential. En alternativ beredning kombinerar buprenorfin med naloxon i samma tablett där naloxon (utifrån sin instabilitet) bryts ned i magen vid oralt intag men följer med ut i blodbanan vid intravenöst bruk och ger en opioidblockad.

Utifrån dess goda säkerhetsprofil har preparatet blivit förstahandsval vid LARO-program, dödsfall vid höga doser ses i princip bara om man kombinerat läkemedlet med bensodiazepiner eller alkohol. När man löser upp tabletter för att injicera kommer man dessutom riskera allvarliga infektioner och embolier med risk för dödligt förlopp.

En relativt ny beredning av buprenorfin är Suboxone Film, en tunn folie innehållande buprenorfin och naloxon som läggs under tungan som motsvarande resorbibletter.

Då preparatet omedelbart löses upp blir manipulation väldigt svårt eller omöjligt.

Vi har erhållit kliniklicens och har sedan 2016 påbörjat användning av preparatet.

Det finns idag en ny beredning av buprenorfin i form av frystorkad tablett (Espranor®) som snabbt löses upp på tungan vilken kan vara ett alternativ vid övervakad utdelning.

Morfin (Morfin, Dolcontin, Depolan)

Morfin utgör standard för akut behandling av svår smärta, depåpreparat finns för behandling av kronisk smärta vid till exempel malignitet.

Preparaten förekommer också illegalt och kan tas per oralt eller injiceras, överdoser kan ge andningsdepression och plötslig död.

Opium

Opium utgör råvaran för framställning av morfin och heroin. Opium kan rökas eller intas per oralt, ett bruk som inte är vanligt förekommande i Sverige.

Kodein (Kodein, Citodon, Panocod, Treo comp, Ardinex)

Kodein räknas till så kallade svaga opioider och metaboliseras i viss mån till morfin som sedan anses stå för den smärtstillande effekten. Kodein är i högsta grad en opioid med uppenbar risk för toleransutveckling och beroende, ingår i flera vanliga kombinationspreparat där även legal förskrivning kan leda till problem, se handboken om Läkemedelsberoende där detta avhandlas i detalj.

Kodein används också som bas vid framställning av *Krokodil* som du hittar i del 2 av handboken om narkotika.

Tramadol (Tramadol, Tiparol, Gemadol, Nobligan)

Tramadol är ett syntetiskt preparat som också tillhör gruppen svaga opioider.

Effekten av Tramadol är till viss del som opioid men också som återupptagshämmare av serotonin och noradrenalin vilket sammantaget gör det till en potent smärtstillande medicin.

En fördel med preparatet är att det medför mindre risk för andningspåverkan än många andra opioider men i missbrukarkretsar används doser som vida överstiger maxdosen enligt FASS och andningsdepression kan uppträda. Vidare ser man vid konsumtion av höga doser epileptiska anfall med potentiellt dödligt förlopp.

Du kan förstås läsa mer om Tramadol och nedtrappning i handboken som avhandlar Läkemedelsberoende.

Fentanyl (Fentanyl, Durogesic)

Fentanyl utgör en mycket stark syntetisk opioid som används som narkosmedel intravenöst inom sjukvården och i form av plåsterberedning för behandling av kraftig smärta. Fentanyl finns också som nässpray och en klubba man skall suga på.

Inom intensivvården har man en stor respekt för preparatet då det utifrån sin potens, ungefär 100 gånger starkare än morfin, och effekter som andningsdepression, kramp i luftstrupen och hjärtrytmrubbningar kräver stor erfarenhet.

Plåsterberedningen fungerar som en depå där medicinen långsamt går ut i blodet och ger en jämn smärtstillning.

Problemet är att missbrukare använder plåstren genom att antingen tugga dem eller slamma upp dem i vätska och injicera den sörja som blir resultatet. Det finns också beskrivet att man röker eller snarare inhalerar upphettade plåsterdelar.

Det som händer är att man inte på något vis kan dosera drogen och överdos blir inte sällan resultatet med risk för plötslig död, drogen kallas ju också i missbrukarkretsar för *Drop dead*. Läs gärna mer om Fentanyl i handboken om Narkotika, del 1.

Oxikodon (Oxynorm, Oxycontin)

Oxikodon introducerades på marknaden 1917 och har sedan dess varit i kliniskt bruk för behandling av måttlig till svår smärta.

Oxikodonhydroklorid utgör en opioidagonist som är kemiskt och farmakologiskt besläktad med opioider såsom morfin och kodein. Preparatet är ett semisyntetiskt derivat av den naturligt förekommande opioidalkaloiden tebain.

Preparatet är potent och har skördat många dödsoffer vid felanvändning eller missbruk.

I USA är preparatet ökänt under namnet "Hillbilly heroin" eller "fattigmansheroin" då det ofta är både lättare och billigare att få tag på än just heroin.

Vi måste vara medvetna om att ett illegalt bruk förekommer i Sverige och vanliga drogscreeningar i urin missar i regel detta bruk om vi inte ber om speciell analys eller använder salivtest.

Nät drog med opioida egenskaper, MT-45

Vi har lyckligtvis sluppit undan nät droger med opioida egenskaper fram till 2012, tyvärr har det nu dykt upp sådana preparat med potentiellt snabbt och dödligt förlopp utifrån andningsdepression.

MT-45 är en drog som trots att den tillhör gruppen piperaziner (se nät droger i handbok om Narkotika) har effekter som härmar opioiderna vad gäller analgesi, sedering och andningsdepression.

Förutom dödsfall ser vi ototoxicitet med permanent nedsatt hörsel, grå starr och svåra hudbesvär och depigmentering av hår.

Blandberoendet ökar i Sverige

En utmaning för våra LARO-team idag är att vi sällan ser renodlade heroinister eller morfinister vid våra bedömningar. Även om våra ungdomar idag dricker mindre alkohol än någonsin ser vi en polarisering där en liten grupp börjar använda tyngre droger tidigt och då också snabbt etablerar ett blandberoende.

Utmaningen ligger i att utröna om opioiderna utgör huvuddrog och om behandlingen kan ges på ett medicinskt säkert sätt.

I Uppsala har vi försökt anpassa vår utredning efter detta som du kommer att upptäcka när du läser våra inklusionskriterier nedan.

Då drogpanoramata är under ständig förändring kräver det att vi också anpassar oss vad gäller drogscreeningar och fortlöpande utvärderar våra insatser.

Det är angeläget att vi samlar den kliniska erfarenheten nationellt och att forskningen på området stimuleras. Läs mer om blandberoende i handboken om Narkotika, del 1.

Tecken på opioidpåverkan

Bilden vi ofta har av heroinisten eller morfinisten är en person som sitter och småsover och nickar eller "noddar" med knappnålspupiller på en offentlig toalett med stasen kvar runt armen.

Bilden kunde inte vara mer fel, med några få undantag, då de flesta planerar sitt bruk på ett sätt så de håller sig i straight-fasen och kan klara av vardagen.

Opioiderna ger ett lugn, smärtstillning och möjlighet till sömn, dock behöver man utifrån toleransökning dosera allt högre för att uppnå dessa effekter och undvika abstinensen, med tiden är det bara obehaget man försöker hålla undan.

En besvärlig biverkan av opioiderna är förstoppning och en muntorrhet som snabbt leder till dåligt tandstatus.

Abstinensen

När man använt opioider regelbundet kommer kroppen reagera vid utsättning, ett abstinenssyndrom uppträder som kommer ha gemensamma drag oavsett vilket preparat som brukats.

Dock kommer tillslag, intensitet och duration av abstinensen variera utifrån period och grad av missbruk, halveringstid på drog och egen psykologisk beredskap.

Symtom vi ser är;

- rinnande näsa och ögon
- diarré
- irritation, rastlöshet
- nedstämdhet och oro
- svettningar
- sjukdomskänsla
- värk i leder och muskulatur
- tandvärk

I ovanliga fall kompliceras bilden av svår uttorkning och kramper, i regel är dock abstinensen ofarlig. Somatiskt belastade personer och gravida bör frikostigt erbjudas ineliggande avgiftning utifrån detta.

Behandling, avgiftning eller abstinensbehandling

När vi pratar om behandling vid opioidberoende skiljer vi på den mer akuta abstinensbehandlingen eller avgiftningen och deltagande i LARO-program som syftar till långvarig eller livslång medicinering för att bibehålla remission i den kroniska beroendesjukdomen.

När du ringer till mig och akut vill ha en plats på avdelning för avgiftning är det inte sällan jag säger nej, skälet till detta är inte för att vara ohjälpsam utan helt enkelt för att en opioidnedtrappning måste vara noggrant planerad för att inte bli farlig.

Vad menar jag med det?

Jo, om patienten läggs in för avgiftning utan en vettig adress i form av ett behandlingshem som uppföljning kommer vår insats innebära att toleransen snabbt avklingar och patienten kommer gå åter ut till en svår social situation där återfallet kommer snart, då toleransen minskat kan överdosen vara ett faktum.

Om det finns en planerad behandlingsinsats så är det självklart att patienten skall läggas in för nedtrappning och stabilisering inför detta.

Patienten måste ha en etablerad kontakt med socialtjänsten för att bli aktuell för behandlingshem då landstingen eller regionen inte har några medel för detta.

En planering från socialtjänsten kan också innebära behandling i öppenvård på heltid i kombination med stödboende eller boendestöd.

Vid måttlig till svår opioidabstinens

Patienten läggs in och vi avvaktar uppkomsten av kliniska abstinenssymtom enligt ovan, detta innebär att första dosen av buprenorfin skall ges ungefär 6 timmar efter senaste intag av heroin och betydligt senare om metadon är det som missbrukats utifrån dess långa halveringstid – här blir buprenorfin aktuellt först efter ett dygn.

Om buprenorfin ges för tidigt kommer det förstärka abstinensen med risk för dålig följsamhet.

Grundschemata för abstinens efter heroin, morfin, buprenorfin och metadon är;

- Dag 1-2 : 4 mg buprenorfin x 2 (dag 1 kan börja efter sex timmar eller ett dygn)
- Dag 3-4 : 2 mg buprenorfin x 2
- Dag 5-6 : 2 mg buprenorfin x 1

Vid abstinens av svagare opioider som Kodein eller Tramadol kan dessa användas vid nedtrappningen som kan ske under 6-7 dagar.

Innan insättning skall somatiskt status göras av inskrivande läkare och en screening avseende droger i urinen ordinerar.

Blodprover: inkomstprover på beroendemedicinsk avdelning skall ordinerar.

Om patienten är positiv avseende bensodiazepiner i urin skall bruket av dessa efterfrågas och kartläggas, kom ihåg att bensodiazepinabstinensen är mer farlig än opioidabstinensen varför denna skall prioriteras.

Om tecken på blandmissbruk finns skall tätare tillsyn ordinerar utifrån risken för andningspåverkan, det är inte särskilt ofta motiverat att behandla opioid- och bensodiazepinabstinenserna samtidigt.

Följ saturation utöver övriga kontroller om du behandlar bägge abstinenserna med läkemedel.

Följ puls och blodtryck fyra gånger per dygn för att notera en uppseglande abstinens av alkohol eller bensodiazepiner.

Läkemedel för lindring av opiatabstinenssymtom

Abstinensen: Klonidin, T Catapresan 75 mikrogram

Klonidin är en alfa2-stimulerare som sänker noradrenerg hyperaktivitet och är således dämpande på sympatiska nervsystemet. Vidare är den kraftigt blodtryckssänkande och sederande och minskar det psykologiska obehaget vid opioidabstinens.

Catapresan är ett licenspreparat (där det ofta finns kliniklicens) som kan ges om patientens blodtryck tillåter detta;

Om utgångstryck är >100 mm Hg systoliskt kan en provdos med 1x1 T Catapresan 75 mikrogram ges. Om trycket efter en timme är >90 mm Hg ges ytterligare en tablett och om trycket efter tre timmar är >90 mm Hg kan ett enkelt schema upprättas;

Dag 1-7 ges T Catapresan 75 mikrogram 2+2+2, sedan nedtrappning med 1-2 tabletter per dag till utsättning. Om det finns hjärtbesvär i anamnes kontrolleras vilo-EKG och kardiolog konsulteras innan insättning. Om diastoliskt tryck är <60 mm Hg vid något mättillfälle skall man avstå från att ge klonidin.

Sömn och oro: Hydroxizin, T Atarax 25 mg

Vid sömnstörning och oro kan T Atarax 25 mg ges 1-2vb, max 100 mg per dygn. Undvik narkotikaklassade preparat. Till äldre skall man ge max 50 mg per dygn.

Illamående: Metoklopramid, T Primperan 10 mg

Kan ges mot illamående och kräkningar om inga kontraindikationer finns (se FASS). Ge 10 mg 1 vb, max 3 tabletter per dygn. Notera att Primperan kan förstärka den sedativa effekten av opioider och bensodiazepiner.

Diarré: Loperamid, T Dimor 2 mg, T Imodium 2 mg

Loperamid utgör symtomatisk behandling av diarré. Förvissa dig om att det handlar om abstinens och inte någon tarminfektion eller inflammatorisk tillstånd. Ge 4 mg initialt och sedan 2 mg efter varje avföringstillfälle med diarré, överskrid inte maxdosen (se FASS).

Värk: T Ibuprofen 400 mg

Ges förslagsvis 1 tablett tre gånger dagligen, eventuellt med tillägg av paracetamol om leverstatus tillåter.

Behandling, remission

Efter nedtrappning i slutenvård kan behandling för att upprätthålla symtomfrihet eller remission ta vid. Psykologiska metoder som tolvsteg, motiverande samtal och återfallsprevention kan användas. Behandling kan ske i grupp eller enskilt.

Efter en stabil period på mer än en månad är det rimligt att fördjupa den psykiatriska bedömningen för att uppmärksamma samsjuklighet som ångest eller depression som kan behöva behandlas parallellt med insatserna för beroendet.

Samsjuklighet

Risken för patienter med narkotikaproblem att drabbas av annan psykisk ohälsa som depression, ångest eller psykos är mer än fördubblad jämfört med personer utan drogbruk.

Hos narkotikaberoende patienter ser man ofta en prevalens för samtidig psykisk sjukdom på 40-60 %, personlighetsstörningsdiagnos kan ses hos närmare 40 % där antisocial variant är den mest förekommande.

Återigen skall man vara försiktig att ställa diagnos innan tillräckligt lång tid av drogfrihet passerat då en hel del personlighetsdrag kan förstärkas under pågående missbruk som kan betecknas mer som en form av självbevarelsedrift än störning i sig.

När är det läge att fördjupa diagnostiken enligt ovan?

Vad gäller opioider är det rimligt att avvakta diagnostiken tills stabilitet varat ungefär fyra veckor, antingen efter avgiftning eller stabilisering på läkemedel inom ramen för LARO. Självklart skall man initialt och fortlöpande bedöma suicidrisken då narkotikabruk är en kraftig riskfaktor för suicid.

Livstidsrisken för självmordsförsök var i en norsk studie 39 % för de med narkotikamissbruk jämfört med mindre än 5 % för befolkningen i övrigt.

Patienter med långvarigt bruk av opiater och där ovanstående insatser inte nått fram till bestående remission kan bli aktuella för läkemedelsassisterad rehabilitering vid opioidberoende, LARO.

Varför skall man behandla tidigare opioidmissbrukare med opioider?

Denna fråga dyker inte sällan upp trots att det finns ett mycket stort evidensstöd för denna behandling vad gäller minskad mortalitet, kriminalitet och marginalisering. Låt oss titta på vad vi vet om bakgrunden och varför det är rationellt att behandla med Metadon eller Buprenorfin.



LARO-programmet

Bakgrund, en rational för behandling

Längre tids bruk av opioider kommer att påverka vissa delar av vårt centrala nervsystem som kallas HPA-axeln eller stressaxeln.

Denna axel är en sammansatt struktur bestående av hypotalamus, hypofysen och binjurarna. Förutom att sköta vitala autonoma kroppsfunktioner som temperatur, törst och sömn skall denna struktur utsöndra stresshormon som svar på fara.

Under normala betingelser är denna funktion nödvändig för att försätta oss i beredskap i samband med fara, detta sker via utsöndring av kortisol, stresshormonet, som svar på en komplicerad kedja av händelser i hjärnan.

Personer som under längre tider brukar opioider kommer att ha kroniskt höga nivåer av detta stresshormon som gör att en del av systemet, Hippocampus, överbelastas och på sikt går under. Tyvärr är det denna del som skall stå för regleringen eller bromsen av stressaxeln och systemet blir kroniskt överaktivt. En kronisk stress uppstår som kan manifesteras sig som svår craving eller drogsug om inte opiater, som också kan bromsa systemet genom att hämma utsöndringen av kortisol, ständigt blir tillfört hjärnan.

Att en överaktiv HPA-axel skulle vara den biologiska orsaken till drogsug hos heroinister föreslogs av den framstående forskaren och endokrinologen Mary Jeanne Kreek redan för över trettio år sedan.

Hur minskar man drogsuget?

Genom att använda preparat med mer gynnsam profil än de opioider som man drogat med (vad gäller frånvaro av drogeufori och kraftig toleransutveckling) som metadon eller buprenorfin återfår systemet en minskad aktivitet och stressen eller det som patienten beskriver som craving eller drogsug minskar.

Hur släcker man ut heroineuforin?

Detta när man med hjälp av läkemedel som binder sig till opiatreceptorerna starkare än heroin men där deras stimulerande effekt är långsammare, som vid metadon, eller gör det i lägre grad, som buprenorfin. På sikt leder en nedreglering av receptorerna, toleransutveckling, också till utebliven effekt av tillfört heroin.

Man återfår kontrollen över sitt liv vilket avspeglar sig i normalisering vad gäller arbete, familjebildning och återanpassning i samhället.

Självklart ska man kombinera psykosociala behandlingsmetoder med LARO.

Hur började då historien med metadonprogram?

Det första metadonprogrammet i Sverige startades faktiskt i Uppsala och har nu varit verksamt under 50 år. Metoden importerades av professor Lars Gunne från USA där de amerikanska forskarna Marie Nyswander, Vincent Dole och Mary Jeanne Kreek utvecklade metoden 1965.

Metadon som läkemedel är dock betydligt äldre och har sitt ursprung i Tyskland där det framställdes 1939 av ett laboratorium i företaget Hoechst ägo.

Initialt hette läkemedlet Va 10820 och utifrån världskriget blev det en hel del mytbildning kring preparatet som förtjänar en liten genomgång.

En del kliniska tester gjordes 1942 och läkemedlet lämnades till Wehrmacht, militären, under namnet Amidon för vidare testning. Det finns inga bevis för att preparatet användes i någon större omfattning under världskriget. Däremot användes Pethidin frekvent, en effektiv smärtstillande opioid som upptäcktes och registrerades innan krigsutbrottet.

Att metadon fick namnet Adolphine, efter Adolf Hitler, av tyska soldater är en myt. Detta namn var ett påhitt i efterhand under 70-talet i USA som ett försök att misskreditera behandlingen bland metadonmotståndare.

Sanningen är den att preparatet övertogs av allierade efter krigsslutet, och inte längre skyddades av det tyska patentet. Preparatet fick först 1947 det generiska namnet Methadone av den amerikanska motsvarigheten till läkemedelsverket. Som kommersiell produkt fick det namnet Dolophine utifrån latinets namn på smärta, dolor, och slut, finis. Slut på smärtan helt enkelt.

1962 påbörjade Dole och Nyswander sina första försök med substitutionsbehandling av heroinister, från början med morfin och senare med heroin men stötte på problemet med snabb toleransutveckling och eufori.

Man övergick då till den långverkande opioiden metadon där 22 patienter, tidigare heroinister, erhöll behandlingen i form av daglig hämtning på Beth Israel sjukhuset.

Patienterna rapporterade att drogsuget upphörde eller minskade avsevärt, urinproverna visade på upphört bruk av heroin och 64 % av patienterna gick ut i förvärvsarbete, året är 1965 och det moderna metadonprogrammet är etablerat i USA.

Forskaren och läkaren Lars-Magnus Gunne som under sin period i USA bidragit med mycket kring forskningen av metadonbehandlingen och fastställande av optimal dos återvänder 1966 till Sverige och Uppsala. Han startar ett nationellt metadonprogram med utgångspunkt från de erfarenheter han hunnit tillägna sig.

Således är Uppsalas LARO-program idag ett av de äldsta i världen men har sedan 1990 fått sällskap av allt fler lokala program runt om i Sverige.

Vägen till dagens LARO-program har varit allt annat än lätt, det hände ofta att patienterna inte fick de psykosociala insatser som var påkallade utifrån rent vårdideologiska skäl. Vi vet idag att styrkan i LARO ligger i kombinationen mellan läkemedel och ett socialpsykiatriskt vårdprogram med patienten i centrum där prestigen är lagd åt sidan. Fokus skall efter stabilisering ligga på rehabilitering.

Under 70-talet pågår en massiv kampanj i media mot metadonbehandlingen, en kritik som tyvärr dåvarande Socialstyrelsen lyssnar till utan att ta hänsyn till de studier om metodens effektivitet som publicerats både internationellt och nationellt. Det hela kulminerar med ett intagningsstopp 1979 i väntan på utredning och nya direktiv från Socialstyrelsen.

Den utvärdering som kommer 1981 från Socialstyrelsen är både vag och motsägelsefull så att någon vettig tolkning inte kan göras. Inget konkret beslut om programmets framtid kan tas på underlaget.

Under denna mörka tid, ur ett vetenskapligt och patientperspektiv, tillträder en ny generaldirektör för Socialstyrelsen, Barbro Westerholm, som är farmakolog och besitter de adekvata kunskaperna för att tolka den medicinska forskningen.

Hon medverkar i högsta grad till det förändringsarbete som leder fram till återstart av metadonprogrammet 1984, den uppseglade HIV-epidemin bidrar självklart också till detta beslut.

Tyvärr skedde återstarten med en restriktion som saknade allt vetenskapligt stöd, att patientantalet skulle vara maximerat till 150, ett tak som snart försvann.

Det finns en omfattande forskning via randomiserade kontrollerade prövningar av läkemedelsbehandlingens effekter vid beroende av heroin.

En av studierna, som genomfördes av Leif Grönbladh, forskare och tidigare programchef vid Metadonprogrammet i Uppsala, visade mycket påtagligt effekten av metadonbehandling jämfört med traditionell drogfri narkomanvård.

Heroinister i åldersgruppen 20-24 år randomiserades antingen till en kontrollgrupp med 17 personer som fick traditionell behandling och en grupp med 17 personer som fick metadonbehandling.

Personerna som deltog i studien följdes under sex år.

I metadongruppen blev 81 % missbruksfria och kan gå ut i arbete eller studier, ingen av dessa patienter avled under dessa sex år.

I kontrollgruppen blev en person missbruksfri, 6 patienter avled under studietiden.

Överdödligheten av heroinöverdos är tragiskt uppenbar.

Att göra en liknande studie i dag skulle vara otänkbart då ingen etisk kommité skulle godkänna denna utifrån vad vi idag vet om effektiviteten av behandlingen, och vad som händer om man inte ges möjlighet till behandling.

Under 2000-talet har flera studier som innefattar buprenorfin (Subutex, Suboxone) visat att detta läkemedel många gånger är ett förstahandsalternativ vid inklusion i ett LARO-program. Vad som styr valet av metadon eller buprenorfin avhandlas längre ned i handboken.

Vem är aktuell för att ingå i LARO-behandling? Nya föreskrifter sedan 15 februari 2016

Denna fråga är både lätt och svår att svara på.

Den lätta delen handlar om att behandlingen fortfarande är strikt reglerad från Socialstyrelsen via deras nya föreskrift *Läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende (HSLF-FS 2016:1)* som innehåller ett regelverk om hur behandlingen skall bedrivas och villkor för intagning.

Den svåra delen handlar sedan om att omsätta dessa föreskrifter i praktiken och genomföra en utredning innan insättning av behandling så att rätt patient får rätt insats i rätt tid. De nya föreskrifterna lyfter fram medicinska skäl för behandlingen vilket tydligt skall motiveras vid både intagning och urtagning i ett LARO-program.

Tidigare har enbart beroende av opiater (heroin, opium och morfin) utgjort skäl för behandling men med de nya riktlinjerna kan personer med ett långvarigt beroende av opioider (tramadol, kodein mm) bli föremål för behandlingsprogrammet. Denna förändring är helt enligt LARO-programmens tydliga evidens för effekt även vid opioidberoende.

Vidare har Socialstyrelsen i de nya föreskrifterna tagit bort kravet på att i vissa situationer avbryta behandlingen som till exempel vid vård enligt LVM. Denna förändring är självklart då det blir vetenskap och beprövad erfarenhet som styr besluten och inte ett gammalmodigt repressivt regelverk.

Då de nya föreskrifterna är mer allmänt hållna och mindre detaljerade ställer det högre krav på den egna verksamheten att utarbeta tydliga vårdprogram med inklusions- och exklusionkriterier, mer om detta nedan.

Låt oss först gå igenom och sammanfatta Socialstyrelsens nya föreskrifter och allmänna råd nedan.

Föreskrifter är bindande regler medan allmänna råd innehåller rekommendationer om hur ett sådant dokument skall eller bör tillämpas där andra sätt att uppnå målet inte utsluts eller är förbjudet.

LARO-behandling får endast ges vid en sjukvårdsinrättning som yrkesmässigt bedriver hälso- och sjukvård och som via anmälan till Socialstyrelsen angivit att man erbjuder denna behandling. Alla ändringar i verksamheten skall fortlöpande anmälas till socialstyrelsen för att tillståndet skall kvarstå.

Verksamheten kan vara privat eller i landstingets regi.

Förutsättningar för att ge en patient LARO-behandling;

- Den patient som ordinerar läkemedelsbehandling vid opioidberoende skall ha fyllt 20 år. Om särskilda skäl föreligger, får en patient ordineras läkemedelsassisterad behandling även när han eller hon ännu inte fyllt 20 år.

Här träder allmänna råd in och beskriver särskilda skäl som att patienten fått andra behandlingsinsatser än LARO men utan att detta lett till önskvärt resultat.

- Den patient som ordineras läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende skall av den läkare som ordinerar behandlingen bedömts ha ett opioidberoende sedan minst ett år.
- Den läkare som ordinerar läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende skall ha specialistkompetens i psykiatri eller beroendemedicin.
- Läkaren skall vidare vara verksam vid en vårdenhet som av vårdgivaren är anmäld till Inspektionen för vård och omsorg enligt gällande rutin
- Vårdenheten där läkaren är verksam skall kunna erbjuda psykologisk eller psykosocial behandling eller rehabilitering eller kunna ordna så att sådan behandling eller rehabilitering kan erbjudas genom annans försorg

Villkor vid ordination;

- Läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende får endast ordineras till en patient som även ges psykologisk eller psykosocial behandling eller rehabilitering.

Läkarundersökning

- Läkaren skall innan ordination av läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende personligen undersöka patienten och göra en sammanvägd bedömning av patientens beroende, hälsotillstånd och sociala situation.
- Läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende får inte ordineras, om patienten är beroende av alkohol eller andra narkotiska preparat och beroendet i kombination med den läkemedelsassisterade behandlingen innebär en påtaglig medicinsk risk för patienten.

Frihetsberövande

- Om en patient som har ordinerats läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende blir isolerad enligt smittskyddslag eller frihetsberövad, ska läkaren ta ställning till om det finns förutsättningar att fortsätta behandlingen på ett patientsäkert sätt.

Plan för vården

- Läkaren skall upprätta en plan för varje patient som ordineras läkemedelsassisterad behandling vid opiatberoende. Planen ska upprättas i samråd med patienten. Av planen skall det framgå;

Vilka behandlingsåtgärder som skall vidtas, i vilken tidsföljd behandlingsåtgärderna ska komma och vilka mål och delmål som satts upp för behandlingsåtgärderna.

Vidare skall ingå vilka medicinska kontroller som skall göras under behandlingens gång och vilka särskilda villkor som gäller för behandlingen.

- Läkaren skall svara för att planen fortlöpande följs upp och minst en gång om året omprövas i samråd med patienten
- Föreskrifterna påminner om att det finns bestämmelser om upprättande av Samordnad Individuell Plan (SIP) om patienten har behov av insatser från både kommun och landsting

Läkemedelshantering

- När en läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende påbörjas ska läkemedel under de tre första månaderna av behandlingen iordningsställas och överlämnas av hälso- och sjukvårdspersonal på den vårdinrättning där behandlingen har inletts. Patienten ska inta läkemedel under uppsikt av hälso- och sjukvårdspersonal på samma enhet.
- Om det föreligger särskilda skäl, får läkaren besluta att läkemedlen iordningsställs, överlämnas och intas på någon annan vårdenhet.

Här träder allmänna råd in och anger att särskilda skäl kan vara att patienten på grund av arbete, studier eller vistelse på annan ort inte har möjlighet att besöka den vårdenhet där behandlingen inleddes.

- Om resultatet av den läkemedelsassisterade behandlingen vid opioidberoende har varit stabilt under behandlingens tre första månader, får läkaren därefter successivt överlåta till patienten själv att hantera sina läkemedel.
- Innan läkaren beslutar att överlåta till patienten att själv hantera sina läkemedel skall hon eller han bedöma om det finns risk för att patienten överlåter läkemedlet till någon annan person eller hanterar det på ett otillbörligt sätt.
- Föreskrifterna påminner om att den legitimerade yrkesutövaren har att bedöma om en hälso- och sjukvårdsåtgärd kan utföras som egenvård, planera egenvården samt följa upp och ompröva bedömningen (SOSFS 2009:6)

Vad har förändrats med de nya föreskrifterna?

Du som är orienterad i de tidigare föreskrifterna noterar att det är många förändringar, vidare är de nya föreskrifterna mer allmänna och ställer högra krav på vår verksamhet att utforma ett vårdprogram där de medicinska aspekterna av behandlingen lyfts fram. Att inkludera opioidberoende i patientgruppen som kan erbjudas LARO innebär att fler kan komma att söka programmen men vi vet ännu inte hur detta kommer att utvecklas.

Om en patient är intagen enligt LPT, lagen om psykiatrisk tvångsvård, eller LRV, lagen om rättspsykiatrisk vård får LARO-behandling påbörjas om förutsättningarna i övrigt är uppfyllda och detta är oförändrat jämfört tidigare, vidare finns det som tidigare möjlighet att inom ramen för en anstaltsvistelse att behålla eller påbörja en LARO-behandling.

De nya föreskrifterna förbjuder inte att LARO-behandling behålls eller påbörjas inom ramen för LVM, lag om vård av missbrukare i vissa fall. Här finns det stora möjligheter att stabilisera en patient inom ramen för tvångsvård för att ge bättre förutsättningar att klara ett liv utan illegala droger och kriminalitet när institutionsvistelsen upphör.

Kravet på ett dokumenterat bruk av opioider under minst ett år har försvunnit, det är nu upp till den behandlande läkaren att bedöma om patienten haft ett årslångt beroende och därmed rätt till behandling.

Det finns idag också ett utrymme för läkaren att tidigare låta patienten själv hantera sin medicin, efter tre månader, vilket kan underlätta för yrkesverksamma och erbjuda mer individualiserade hämtningsrutiner.

LARO-programmet i Uppsala

Nedan går vi in på hur vi arbetar lokalt i Uppsala och ger konkreta råd och stöd för personal som i sitt arbete kommer i kontakt med patienter i LARO-behandling.

Med de nya föreskrifterna kommer, som jag beskrivit tidigare, större krav på vår egen verksamhet att sätta upp kriterier för inklusion respektive avslutande av behandling. Således utgör våra kriterier en kombination av Socialstyrelsen föreskrifter och allmänna råd och ett lokalt regelverk där fokus ligger på en medicinskt säker behandling enligt vetenskap och beprövad erfarenhet.

Om du arbetar i ett annat län i Sverige bör du ta reda på hur vårdprogrammet är utformat för den verksamheten.

LARO i praktiken, beslutsstöd för läkare och sjuksköterska

Nu kommer vi till den lite svårare biten, hur vi omsätter föreskrifterna i praktiken så att rätt patient får rätt behandling i rätt tid.

Idag har vi dessutom ett separat vårdprogram för patienter med behandlingsresistenta smärttillstånd och ett opioidberoende där en stor del av patienterna är från andra delar av landet.

Nedan går vi igenom LARO-behandlingen i detalj, vårdprogrammet för smärtpatienter hittar du på vår hemsida.

LARO-behandlingen i Uppsala län, som har sitt ursprung i det drygt femtioåriga Metadonprogrammet, arbetar utifrån en socialpsykiatrisk modell där vi tar hänsyn till både psykosociala och medicinska faktorer som tar sig uttryck i våra patienters beroendeproblematik och livsstil i övrigt.

Förutsättningen för att arbeta enligt denna modell är att utgå från ett inarbetat multidisciplinärt team med läkare, sjuksköterskor och kuratorer. Psykolog finns att tillgå för fördjupade utredningar och behandling.

Både utredning, bedömning och behandling förankras alltid i teamet även om det är specialistläkaren som har det yttersta ansvaret för beslutet som rör behandlingen.

Hur kommer patienten till LARO-behandling?

Patienten kan söka direkt till vår LARO-mottagning på så kallad egenremiss där vi per telefon tar upp kort bakgrund och planerar in för utredningssamtal.

Inte sällan remitteras patienten från vårdgrannar som primärvård, kriminalvård inklusive frivård och socialtjänst.

Vår målsättning är att så snabbt som möjligt träffa patienten för att kunna påbörja den utredning som skall ligga till grund för beslutet om patienten uppfyller rekvisiten för att ingå i ett LARO-program.

Vi utreder och behandlar även patienter som kommer från andra landsting via så kallad specialistvårdsremiss som utfärdas av psykiatrin eller beroendesjukvården på hemorten. Med nya patientlagen kommer fritt vårdval sedan 1 januari 2015, detta innebär att man har rätt att söka öppenvård i annat landsting eller region så länge vårdgivaren man söker är offentligt finansierad. När det gäller LARO-behandling begränsas detta ofta av daglig medicin hämtning under minst tre månader där kostnader för resor inte ingår i vårdvalet.

Utredning

Del 1

Patienten kallas till ett första orienterande och informationsinhämtande samtal hos en kurator på programmet.

En utredning initieras där vi sammanställer fysisk och psykisk hälsa, social situation och aktuellt drog- och alkoholbruk. Patienten lämnar ett urinprov för drogscreen.

Information om tidigare dokumenterat bruk av opiater inhämtas efter fullmakt från patienten från sjukvården, socialtjänst, rättsväsendet och andra aktörer.

Tidigare genomgången behandling för beroendet och dess resultat kartläggs.

Som du förstår handlar det om att se om patienten uppfyller rekvisiten som opioidberoende sedan mer än ett år, inte har ett bruk av andra droger eller alkohol som skulle utgöra medicinska risker för behandlingen och en kartläggning av de psykosociala förutsättningarna att klara deltagande i programmet.

Del 2

När utredningen sammanställts av kuratorn så här långt kallar denne patienten till ett bedömningssamtal tillsammans med läkare och sjuksköterska på teamet.

Eventuella vårdgrannar som socialtjänst eller frivård bör med patientens tillåtelse delta i detta samtal.

Läkaren gör en bedömning av psykiskt status och eventuell samsjuklighet samt övrig medicinering. En somatisk undersökning görs och remisser för blodprover och EKG skrivs.

Blodsmitta efterfrågas och screening avseende hepatit C och HIV erbjuds.

*Blodprover; blodstatus, leverstatus, PK, alb, krea och Fosfatidyletanol (B-PEth)
EKG; vilo-EKG med särskild bedömning av QT-tid.*

Vid oklarheter i somatisk utredning kan medicinkonsult skrivas.

Sjuksköterskan gör en bedömning av omvårdnadsbehovet och förklarar rutiner med drogscreeningar i urin och läkemedelshämtning.

Patienten informeras om att ansökan om behandling kommer att avhandlas på teamrund när all information nu är inhämtad och att beslut om behandling kommer inom en vecka.

Del 3

Teamronden som hålls varje vecka med hela LARO-programmets personal avhandlar ärendet och beslut tas om behandling eller inte vilket sedan kommuniceras patienten.

Beslutet om intagning i LARO-program grundar sig på att patienten uppfyller de av Socialstyrelsen uppsatta föreskrifterna och våra inklusionkriterier. Det ska finnas förutsättningar för patienten att klara av behandlingen på ett medicinskt och psykiatriskt säkert sätt.

Således vägs samsjuklighet med somatisk- och psykisk sjukdom in liksom praktiska förutsättningar som psykosocial miljö, boende och sysselsättning.

Det är uppenbart att problem med blandberoendesyndrom blivit allt vanligare och komplicerar både inklusion- och vården i LARO-program.

Det blir ibland en utmaning för LARO-teamet att utröna om opioider utgör huvuddrog och om det finns förutsättningar för att annat missbruk minskar vid intag i program. Här har vi idag anpassat utredningen med att i förekommande fall observera patienten en period i öppenvård med fortlöpande drogscreeningar för att närmare se omfattningen av ett blandberoendesyndrom, se inklusionskriterier nedan.

Om patienten inte blir aktuell för LARO-programmet ges en tydlig motivering till detta och om möjligt ges förslag på alternativa insatser.

En LVM-anmälan kan bli aktuell från LARO-teamet om detta anses indicerat.

Om det handlar om praktiska förutsättningar som boende eller annat stöd får patienten återkoppling om detta och en uppmaning att återkomma efter resonemang med socialtjänsten eller annan aktuell vårdgranne eller myndighet.

I samband med beslutet om inkludering i LARO-program bestäms också om patienten skall erbjudas buprenorfin eller metadon.

Resonemanget om hur man väljer preparat hittar du nedan.

Inklusionskriterier, LARO

Utöver det som beskrivs i föreskrifter och allmänna råd gäller att:

- Det skall finnas någon form av dokumentation eller verifikation på patientens opioidberoende utöver autoanamnes under minst ett år.
- Patienter yngre än 25 år skall ha genomgått någon form av frivillig drogfri behandling för att vara aktuella för LARO. För att detta skall räknas ska de kunna visa upp en sammanhängande period av drogfrihet under ca 3 månader. Skälet till detta är dels att säkerställa att patienten eftersträvar missbruksfrihet samt att denne utvecklat ett kroniskt opioidberoende som kräver LARO.
- Patienter äldre än 25 år har inte ett uttalat krav på att ha genomgått drogfri behandling, här gäller en individuell bedömning utifrån anamnes, dokumentation och grad av beroende.
- För patienter som har buprenorfin som huvuddrog och primär opioid krävs att patienten gjort försök till avgiftning och drogfri behandling. Skälen till detta är att säkerställa att patienten eftersträvar missbruksfrihet och att denne utvecklat ett kroniskt opioidberoende som kräver LARO.

- Som en del av utredningen skall patienter som söker LARO kunna uppvisa minst två månader utan sidomissbruk, här menar vi missbruk av andra droger än opioider. Detta handlar om att säkerställa att opioider är huvuddrog samt att allvarligt blandberoende inte föreligger.
- Alla patienter uppmanas ha kontakt med socialtjänsten och en samplanering skall komma till stånd innan LARO påbörjas för de patienter som är i behov av insatser från kommunen.
- Patienten skall acceptera och skriva på den *plan för vården* som enligt föreskrifterna skall upprättas av ansvarig läkare. Här skall villkoren för behandling som gäller just denna patient finnas med och det kan till exempel innebära daglig medicin hämtning mer än tre månader om detta anses påkallat. I *plan för vården* skall kriterier för avslutande av LARO finnas med.

Kriterier för avslutande av LARO

- Uteblir patienten mer än sju dagar avslutas behandlingen till dess att ansvarig läkare träffat patienten och gjort en bedömning om patienten behöver behandlingen eller om annan insats skall bli aktuell. Om patienten får återgå i behandling innebär detta att upptrappning påbörjas med daglig hämtning efter att *plan för vården* reviderats av ansvarig läkare. Reviderad plan kan innebära annat preparat och ny måldos.
- Vid återfall i sidomissbruk eller bruk av alkohol som utgör en medicinsk risk skall behandlingen omprövas med genomgång av *checklistan innan urtagning ur LARO*. Om insatser enligt checklista inte kan stabilisera situationen skall patienten avslutas och LVM-anmälan skall göras. Behandlingen kan eventuellt fortsätta inom ramen för LVM om detta är indicerat.
- Om patienten är hotfull eller våldsam skall denne avslutas på mottagningen. För att behålla LARO-behandlingen krävs att annan vårdinstans kan ta över denna insats, i regel avslutas behandlingen.
- Om patienten kan beläggas med att överlåta eller sälja sina läkemedel kommer behandlingen att avslutas och nedtrappning följt av utsättning sker omgående.
- Manipulation vid drogscreen och läkemedelsutdelning kan innebära avslut eller revision av *plan för vården*.

Checklista innan avslutande av LARO

Checklistan har jag valt att skriva i rött då det är en allvarlig situation att behöva avsluta en LARO-behandling. En LVM-anmälan skall övervägas tidigt och om det finns minderåriga barn i familjen skall alltid en orosanmälan avseende detta göras.

- Erbjud inläggning för stabilisering
- Psykiatrisk- och medicinsk bedömning inklusive suicidrisk, MADRS-S
- Är dos och val av läkemedel optimal?
- Tätare kontakt med behandlare, reflektera med patienten. ÅP, MI
- Ta upp på handledning för behandlare om möjligt.
- Probleminventering, se över och mobilisera nätverket och anhöriga.
- Finns utrymme för SIP (samordnad individuell plan)?
- Samverka med socialtjänsten, behandlingshem eller stödboende?
- Om patienten skall avslutas skall en LVM-anmälan genast göras, se klinisk handbok om tvångsvård.

Buprenorfin eller Metadon?

En närmare beskrivning av preparatens egenskaper hittar du i början av handboken, vad som är förstahandsval är inte helt enkelt att svara på men låt oss bli lite klokare.

Flera randomiserade kontrollerade studier (RCT) finns gjorda internationellt där man jämfört buprenorfins effektivitet ställt mot metadon. Någon egentlig skillnad när det gäller kvarstannande i behandling eller fortsatt bruk av illegala droger noteras inte.

I Uppsala deltog vi tillsammans med Stockholm i en nationell studie som blev extra intressant eftersom denna randomiserade kontrollerade studie pågick i den miljö våra svenska patienter befinner sig i. Då studien var den tredje RCT-studien på opiatområdet i Sverige kallades den för 3G-studien, den tredje generationens RCT.

I studien undersöktes en graderad strategi med buprenorfin som förstahandsmedel där ett snabbt byte till metadon kunde ske vid behov, kontrollen utgjordes av en underhållsbehandling med metadon.

Studien inleddes dubbelblint, det vill säga att varken vårdgivare eller patient visste vilket preparat som erhöles under den initiala fasen.

Metadongruppen nådde en dos på 70 mg på tio dagar med möjlighet att sedan höja med 10 mg varannan vecka till maximalt 120 mg.

Gruppen med graderad behandling började med snabb upptitrering till 16 mg buprenorfin (+naloxon) på två dagar och kunde sedan höjas i steg om 8 mg till maximalt 32 mg per dag. Om denna dos uppfattades otillräcklig gjordes ett snabbt byte till metadon. Man gav 50 mg metadon dagen efter senaste buprenorfindos och höjde sedan dosen med 10 mg varannan dag upp till en dygnsdos på 90 mg. Sedan kunde man höja med 10 mg varannan vecka vid behov upp till maximalt 120 mg.

Tanken med studien var att utröna effektiviteten hos denna graderade strategi med buprenorfin (+naloxon) som förstahandsval, vidare ville man hitta faktorer som skulle identifiera vem som behövde metadon respektive vem som klarade sig med buprenorfin. Det är ju tilltalande att på förhand veta vilket preparat man skall välja till en patient för att hitta rätt från början och undvika dålig följsamhet och sidomissbruk.

När man sammanfattade studien framkommer det att utfallen eller resultaten för de bägge preparaten var identiska och att man inte såg att buprenorfin var mindre effektivt som förstahandsval. Buprenorfin har ju en högre säkerhet utifrån dess mindre benägenhet till andningsdepression varför detta bör användas i första hand.

Är du intresserad av studien i mer detalj skall du läsa Johan Kakkos utmärkta bok *Heroinberoende*.

Vid val av beredning skall man använda sig av kombinationen buprenorfin och naloxon då detta har lägre risk för felanvändning och missbruk.

Sammanfattningsvis är Buprenorfin (+naloxon) förstahandsval och byte sker till metadon om otillräcklig effekt.

Metadon kan bli aktuellt som förstahandsval om patienten tidigare varit med i ett LARO-program där det finns dokumenterat att effekten av buprenorfin varit otillräcklig.

Praktisk läkemedelshantering vid LARO-programmet

När vi påbörjar insättning av läkemedel i form av buprenorfin eller metadon kan vi dela in processen i *initieringsfas*, *stabiliseringsfas* och *underhållsfas*.

Indelningen syftar till att uppmärksamma vissa fenomen och iaktta försiktighet då bägge preparaten är kraftfulla läkemedel med potentiellt livsfarliga bieffekter om de används på fel sätt eller i för hög dos. Detta ses i synnerhet i början av behandlingen när tolerans inte ännu utvecklats och då risken för sidomissbruk fortfarande är överhängande.

Buprenorfin+naloxon, insättning

Insättning kan med fördel ske i öppenvård på en i övrigt okomplicerad patient, indikation för ineliggande inställning kan vara graviditet, somatisk sjukdom eller psykiatrisk samsjuklighet som i sig kräver observation.

Initieringsfas

Försäkra dig om att utredningen är komplett med blodprover, EKG och somatiskt status enligt del 2 i utredning ovan. En aktuell drogscreening i urin skall finnas. Patienten skall inte ha ett pågående bruk av alkohol eller bensodiazepiner.

Om patienten använt opioider skall abstinenssymtom börjat uppträda innan första dos buprenorfin ges, detta för att undvika ett kraftfullt läkemedelsutlöst abstinensstillstånd av buprenorfinet. Du kommer väl ihåg att preparatet är en partiell agonist men binder starkare än andra opioider och konkurrerar ut dessa från receptorn?

Något generellt upptrappningsschema för buprenorfin är inte tillämpligt utan blir en individuell bedömning utifrån tät uppföljning.

Lämplig startdos är 4 mg buprenorfin per dag givet som engångsdos på morgonen. Om patienten är opåverkad ges 8 mg dag 2 och 12 mg dag 3-7 som engångsdos på morgonen.

Stabiliseringsfas

Dos på 12 mg och däröver markerar ingång i stabiliseringsfas där de flesta patienter beskriver effekt under dagen men risk för obehag och opiatsug på sen eftermiddag. Höjningar sker nu med steg om 2 mg och skall inte ske snabbare än var tredje dag till nästa plåtå på 16 mg där patienten skall observeras under minst en vecka innan doshöjning blir aktuell.

Ytterligare höjningar skall ske med 2 mg åt gången och inte snabbare än var tredje dag till nästa plåtå om 24 mg som i regel är maxdos.

Majoriteten av patienter kommer att rapportera god effekt i dosintervallet 12-24 mg.

Om patienten inte blir stabiliserad på 24 mg skall ineliggande observation övervägas för bedömning om byte till metadon.

Underhållsfas

Fjorton dagar på en adekvat mäldos markerar ingången i underhållsfas där patienten sedan följs upp av läkaren vid dosändringar och årskontroll.

Patienter vars tillstånd kräver 24 mg i underhållsdos skall följas upp av läkare minst halvårsvis, vid lägre doser träffar en stabil patient läkare en gång per år.

Det är mycket sällsynt att patienter behöver högre underhållsdos än 24 mg och man bör överväga byte till metadon för att uppnå stabilitet och bestående remission.

Buprenorfin+naloxon, klinisk bedömning och läkemedelsutdelning

Patienten kommer under de första tre månaderna att hämta läkemedel dagligen hos sjukvården, i praktiken blir det på LARO-mottagningen men andra lösningar med sjuksköterska på behandlingshem eller inom primärvård kan bli aktuella.

Att dela ut läkemedlet till patienten kräver ett kort samtal och bedömning av sjuksköterska. Detta för att förvissa sig om att patienten inte är påverkad av drog, alkohol eller annat läkemedel där utdelning av buprenorfin skulle utgöra en medicinsk risk.

Påverkad patient

Påverkan är en klinisk bedömning och skall göras av erfaren sjuksköterska, patienten skall inte ha läkemedel denna dag utan uppmanas att återkomma dagen därpå.

Patienten skall dock lämna urinscreening på uppmaning av sjuksköterska innan han eller hon lämnar mottagningen. Salivtest kan vara ett alternativ.

Om patienten bedöms så påverkad att han eller hon inte kan ta hand om sig skall läkare på mottagningen vidtalas för bedömning. Om inte läkare finns att tillgå på mottagningen ber man psykiatriska akutmottagningen om hjälp.

Överväg LVM-anmälan i samråd med läkare om läget är instabilt med grav påverkan.

Om patient trots uppmaning inte lämnar mottagningen tillkallas väktare för hjälp med avhysning.

Patient kommer sent till medicindelning

Delningstiderna skall respekteras och läkemedel skall i regel ej ges ut efter att tiden för medicindelning passerat. Dock kan det dyka upp situationer som inte är möjliga att förutse och med en rimlig förklaring, då gäller att patient som kommer efter kl 15 erhåller halv dygnsdos. Delning utanför ordinarie tid sker om sjuksköterska har möjlighet att bistå med detta.

Patient har missat en dags medicindelning

Patienter i initieringsfas eller stabiliseringsfas;

Skall bedömas av läkare om de missat en medicindelningstid innan delning sker. Urinscreening skall lämnas och om läkemedel ges ut är det samma dos som senast och ingen höjning denna dag.

Patienter i underhållsfas;

Patienten kan efter bedömning av sjuksköterska och lämnad urinscreen få ordinarie dos utdelad.

Patient har missat två dagars medicindelning

Patienter i initierings- eller stabiliseringsfas;
Skall bedömas av läkare innan medicindelning sker. Urinscreening lämnas och om dos ges ut är det senaste dos minus 4 mg som ges ut.

Patienter i underhållsfas;
Patienten kan efter bedömning av sjuksköterska och lämnad urinscreen få ordinarie dos utdelad.

Patient har missat tre dagars medicindelning

Patient i initierings- eller stabiliseringsfas;
Skall bedömas av läkare innan medicindelning sker. Urinscreening lämnas och om dos ges ut är det 4-12 mg som är aktuellt utifrån klinisk bedömning.

Patienter i underhållsfas;
Patienten kan efter bedömning av sjuksköterska få ordinarie dos minus 8mg denna dag och dagen därpå ordinarie dos minus 4 mg för att sedan fortsätta på ordinarie dos.

Patient har missat fyra till sju dagars medicindelning

Patient i initierings- eller stabiliseringsfas;
Skall bedömas av läkare om kvarstannande i behandling är aktuell. Urinscreening lämnas och om dos ges ut är det 4-8 mg som är aktuellt utifrån klinisk bedömning.

Patient i underhållsfas;
Skall bedömas av läkare innan medicindelning sker. Urinscreening lämnas och om dos lämnas ut är det halv ordinarie dos dag 4, max 8 mg om man missat 5–7 dagar. Upptitrering till ordinarie dos sker på fem dagar.

Patient har missat mer än sju dagars medicindelning

Patienten skall avslutas på ordinationslistan. Skall bedömas av ansvarig läkare om deltagande i LARO-programmet fortfarande är aktuellt eller om patienten skall avslutas. Om patienten skall återinsättas på läkemedel börjar man om med upptitrering enligt ovan.

Ansvarig läkare skall alltid meddelas om patienten uteblivit mer än en vecka för ställningstagande till LVM-anmälan.

Buprenorfin+naloxon, biverkningar

Biverkningar av buprenorfin är i stort de vi känner igen från opioider i övrigt som illamående, kräkningar, förstoppning och sedering. Huvudvärk ses relativt ofta som en övergående biverkan. Patienter som står på kombinationspreparatet buprenorfin och naloxon klagar i högre utsträckning på värk i magen och huvudvärk som inte passerar med mindre än att man byter till ett rent buprenorfinpreparat. Vidare har vi sett några enstaka överkänslighetsreaktioner.

Patienter som byter till preparat utan naloxon skall vara stabila och ha prövat kombinationsberedningen med sidoeffekter som inte kan fördras över tid.

Biverkningarna är ändå i stort övergående förutom förstoppningen som innebär att laxantia som laktulos kan bli aktuellt tills vidare. Kostråd skall ges och upprepas. Sederingen handlar om att ge minsta effektiva dos och att patienten med åren kan ha nytta av dosjustering nedåt med uppmärksamhet på eventuellt uppträdande av drogsug.

Om biverkningar är så svåra att det kommer att inverka menligt på vardagen får man överväga byte till metadon.

Buprenorfin+naloxon, interaktioner

Det finns många tänkbara interaktioner mellan en opioid och andra läkemedel varför man skall konsultera FASS vid förskrivning av andra läkemedel till en patient på buprenorfin.

Läkemedel som används vid HIV och behandling av hepatit C kan interagera med LARO-läkemedel varför diskussion med infektionsläkare kan bli aktuell.

Bensodiazepiner och besläktade preparat som insomningstabletter skall användas med försiktighet och man måste var uppmärksam på sedering som tecken på medicinpåverkan.

Kom ihåg att buprenorfin kommer att konkurrera ut andra opioider om detta ges samtidigt och att en besvärlig abstinens kan uppträda då preparatet är en partiell agonist.

Metadon, insättning

Insättning av metadon sker idag i regel ineliggande till skillnad mot buprenorfin. Anledningen är att patienterna behöver observeras tätare initialt vad gäller metadon då sedering och andningsdepression är individuellt och kan uppträda vid relativt låga dygnsdoser.

Interaktionen för metadon med alkohol och bensodiazepiner gör det extra angeläget att patienten stabiliseras ineliggande innan viss tolerans hunnit utvecklas för den andningsdeprimerande effekten av metadonet.

Stabila patienter med ett rent opioidberoende kan ibland bli aktuella för insättning i öppenvård men då sker upptitrering långsammare än i slutenvård och kräver en tät uppföljning med läkarbedömning vid varje höjning, här blir schemat mycket individuellt och kan handla om 10-20mg som initieringsdos med en höjning om 10mg per vecka.

Nedan beskrivs insättningsförfarandet i slutenvård.

Initieringsfas

Försäkra dig om att utredningen är komplett med blodprover, EKG och somatiskt status. En aktuell drogscreening i urin skall finnas.

Patienten skall vara opåverkad av andra droger, alkohol och bensodiazepiner.

Avvakta uppträdande av abstinenstecken innan första dos av metadon ges.

Om patienten inte uppvisar tydlig abstinens under observation är toleransen för opioider sannolik låg och initiering måste ske mycket försiktigt, exempel på detta är patienter som kommer från ett frihetsberövande som LVM eller fängelse och inte längre har en opioidtolerans.

Patienter som har ökad risk för andningsdepression och kräver lägre initieringsdos och försiktigare upptitrering är;

Patienter som använt bensodiazepiner och är positiva i urinscreening
Patienter med misstanke om bruk av internetdroger
Leversjukdom med påverkade levervärden
Samtidig medicinering med läkemedel som interagerar med metadon, se FASS
Patienter som inte använt opioider senaste sju dagarna
Sjukdomar i andningsvägarna som KOL
Patienter äldre än 60 år
Alkoholberoende patienter

Denna grupp av patienter skall initieras enligt;

1. Startdos är 10 mg metadon, givet på morgonen
2. Höjning skall inte ske med mer än 5-10 mg var 5-7:e dag
3. Plasmakoncentration kontrolleras efter fem dagar på dygnsdosen 40 mg
4. O₂-saturation kontrolleras dagligen 5 timmar efter senaste dos, vid sänggående och två gånger nattetid under inneliggande vård.
5. Om patienten somnar dagtid eller uppfattas påverkad skall läkare bedöma patienten utan dröjsmål.
6. Drogscreening lämnas tre gånger per vecka.

Patienter som inte uppfattas vara en riskpatient avseende andningsdepression, där toleransen fortfarande finns kvar utifrån aktuellt bruk av opioider skall initieras enligt;

1. Startdos är 20 mg metadon, givet på morgonen
2. Höjning kan ske med 10 mg var 4-5:e dag om patienten är opåverkad
3. Plasmakoncentration kontrolleras efter fem dagar på dygnsdosen 60 mg
4. O₂-saturation kontrolleras dagligen 5 timmar efter senaste dos, vid sänggående och två gånger nattetid under inneliggande vård.
5. Om patienten somnar dagtid eller uppfattas påverkad skall läkare bedöma patienten utan dröjsmål.
6. Drogscreening lämnas tre gånger per vecka.

Stabiliseringsfas

En dygnsdos på 60 mg eller mer markerar ingång i stabiliseringsfas där de flesta patienter beskriver inget eller lågt drogsug dagtid men där obehag i form av mild abstinens dyker upp sen eftermiddag eller kväll.

Höjning av metadondos sker i samma takt som ovan och måldosen kommer att hamna på 60-120 mg metadon.

När måldos uppnåtts kontrolleras en plasmakoncentration efter 7 dagar.

Vid doser över 40 mg övergår vi från tablett till oral lösning.

Målsättningen är att patienten i slutet av stabiliseringsfas nått en dos där patienten inte erfar abstinens eller drogsug och där opioidinducerad eufori blockeras, samtidigt skall patienten inte heller vara sederad eller uppfattas kognitivt påverkad.

EKG skall kontrolleras när dygndosen når 100 mg och sedan upprepas vid 120 mg, 140 mg osv. Om annat läkemedel sätts in som kan påverka QT-tid skall EKG upprepas. Läs mer under biverkningar.

Underhållsfas

Nu har patienten stabiliserats och dosen kan utvärderas efter 3-4 veckor innan justering övervägs. Man bör överväga fenomenet *pseudonormalisering* om patienten ofta klagar på att "dosen inte räcker till" någon vecka efter höjning.

Vissa patienter kan i samband med höjningen uppleva sig lätt euforisk och energirik vilket passerar då tolerans utvecklats, detta bör förklaras för patienten så att inte fokus blir kvar på att hela tiden öka dosen.

Höjningar kan ske med 10 mg åt gången och utvärdering skall inte ske förrän 3-4 veckor passerat.

Kom ihåg att kontrollera EKG vid varje höjning över 100 mg i dygnsdos och om annat läkemedel som kan påverka QT-tiden sätts in.

Plasmakoncentration skall kontrolleras efter höjningar över 100 mg och vid årskontroll oavsett dos.

Metadon, klinisk bedömning och läkemedelsutdelning

Patienten kommer de första tre månaderna inta sin metadondos dagligen hos sjukvården, i praktiken blir det på LARO-mottagningen men andra lösningar kan bli aktuella med sjuksköterska på behandlingshem eller primärvård om patienten arbetar eller bor på annan ort.

Att dela ut metadon till en patient kräver en kort samtal för att bedöma att patienten inte är så påverkad av drog, alkohol eller annat läkemedel så att metadonet utgör en medicinsk risk. Är man osäker på patientens tillstånd skall man inte tveka att rådgöra med erfaren kollega eller läkare innan medicindelning.

En klinisk signifikant toleransförlust kan uppträda redan efter tre dagar utan metadon varför dosreduktion kommer vara aktuell för patienten. Vidare kan upptitreringen hos en patient som missat doserna mindre än sju dagar i rad ske fortare än vid sedvanlig upptrappning, detta blir dock en individuell bedömning och via tät kontakt med behandlande läkare.

Påverkad patient

Påverkan är en klinisk bedömning och urinsticka för drogscreen kan vara blank om man intagit drogen nyligen eller använt okänd internetdrog.

Patienten skall uppmanas återkomma nästa dag men lämna urinscreening innan han eller hon lämnar mottagningen. Salivtest kan vara ett alternativ.

Om patienten bedöms så påverkad att han eller hon inte kan ta hand om sig skall läkare på mottagningen vidtalas för bedömning. Om inte läkare finns att tillgå på mottagningen ber man psykiatriska akutmottagningen om hjälp.

Överväg LVM-anmälan om läget är instabilt med grav påverkan.

Om patienten trots uppmaning inte lämnar mottagningen tillkallas väktare för hjälp med avhysning.

Patient kommer sent till mottagningen

Delningstiderna skall respekteras och läkemedel skall i regel ej ges ut efter att tiden för medicindelning passerat. Dock kan det dyka upp situationer som inte är möjliga att förutse och med rimlig förklaring, då gäller att patient som kommer efter kl 14.00 men före 16.00 får halv ordinarie dos. Efter 16.00 ges ingen dos ut.

Delning utanför ordinarie tid sker om orsaken till förseningen är rimlig och sjuksköterska har möjlighet att bistå med detta.

Patient har missat en dags medicindelning

Patient i initierings- eller stabiliseringsfas;
Skall bedömas av läkare innan utdelning sker.

Urinscreening skall lämnas och om läkemedel ges ut är det samma dos som senast och ingen höjning är aktuell denna dag.

Patient i underhållsfas;

Patienten kan efter bedömning av sjuksköterska och lämnad urinscreen få ordinarie dos utdelad.

Patient har missat två dagars medicindelning

Patient i initierings- eller stabiliseringsfas;
Skall bedömas av läkare innan utdelning sker.
Urinscreening skall lämnas och om läkemedel ges ut är det samma dos som senast och patienten skall kvarstanna på denna dos minst fem dagar innan höjning är aktuell.

Patient i underhållsfas;
Patienten kan efter bedömning av sjuksköterska och lämnad urinscreen få ordinarie dos minus 20 mg, dagen därpå delas ordinarie dos om opåverkad.

Patient har missat tre till fem dagars medicindelning

Patient i initierings- eller stabiliseringsfas;
Skall bedömas av läkare innan utdelning sker.
Urinscreening skall lämnas och om läkemedel ges ut är det återstart på initial dos som gäller vilket i regel handlar om 10-20 mg metadon, denna dos skall behållas under tre dagar och sedan ny bedömning av läkare innan höjning ordineras.

Patient i underhållsfas;
Skall bedömas av läkare innan utdelning sker.
Urinscreening skall lämnas och om dos lämnas ut är halva dosen eller minskning till 40 mg (det som är högst) aktuell dag tre. Har man missat 4-5 dagar ges 30 mg. Höjning kan sedan ske med 10 mg var tredje dag till ordinarie dos.

Patient har missat sex till sju dagars medicindelning

Patient i initierings- eller stabiliseringsfas;
Skall bedömas av läkare innan utdelning sker.
Urinscreening skall lämnas och om läkemedel ges ut är det återstart på initial dos som gäller vilket i regel handlar om 10-20 mg metadon, denna dos skall behållas under tre dagar och sedan ny bedömning av läkare innan höjning ordineras.

Patient i underhållsfas;
Skall bedömas av läkare innan utdelning sker.
Urinscreening skall lämnas och om dos lämnas ut är det 20 mg som är aktuellt. Höjning kan sedan ske med 10 mg var tredje dag till ordinarie dos.
Patienten skall bedömas av läkare två gånger per vecka tills man når ordinarie dos.

Patient har missat mer än sju dagars medicindelning

Patientens ordination skall avslutas. Ansvarig läkare skall bedöma om LARO-programmet är aktuellt eller om annan insats skall initieras.
Om återupptagande av medicinering är aktuell är inläggande vård påkallat initialt för observation och återinsättning av metadon.
Ansvarig läkare skall alltid meddelas om patienten uteblivit mer än en vecka för ställningstagande till LVM-anmälan.

Patienter som är instabila och ofta missar doser skall snabbt bedömas för översyn av dos, behov av inläggning och samordning med vårdgrannar.

Patient kräks upp sin dos

Dos ersätts bara om kräkningen bevitnats av sjukvårdspersonal.

Om patienten kräks mindre än 15 minuter efter intag av dos ersätts denna med halv ordinarie dos.

Om patienten kräks 15-30 minuter efter intagen dos ersätts denna med en fjärdedels dos.

Om patienten kräks mer än 30 minuter efter intagen dos ersätts denna ej.

Metadonbehandling, biverkningar

Behandlingen med metadon har oönskade effekter eller biverkningar som kan vara mildare eller svårare, det är angeläget att fånga upp dessa då oönskade sidoeffekter ofta kan reduceras med kompletterande medicinering eller dosreduktion.

Metadon blir dessutom för många en livslång behandling varför uppmärksamhet på biverkningar och åtgärd förhöjer livskvalité och följsamhet i behandling.

Viktuppgång, ödem

Många metadonpatienter kommer med tiden erfara viktuppgång, då behandlingen är mångårig eller livslång är det angeläget att i tid uppmärksamma detta och insatser som minsta effektiva dos, kost- och motionsråd och vid behov dietistkontakt kan vara aktuella.

En del av viktuppgången kan nog förklaras av lägre aktivitetsgrad då man inte längre behöver föra en tillvaro på ständig jakt efter drog, vidare ses emellanåt ödem eller vätskeansamling som bidrar till uppgången i vikt. En metabol komponent finns sannolikt men mekanismen kring detta är till stora delar okänd.

För ödemet kan diuretika övervägas under kontroll av elektrolyter.

Illamående, kräkningar

En tämligen vanlig reaktion på morfin som också kan ses vid metadonbehandling, problemet är i regel övergående men kan i ett fåtal fall innebära byte till buprenorfin.

Förstoppning

En vanlig sidoeffekt där vi inte ser någon toleransutveckling varför kostråd och tillägg av tarmreglerande medel kan bli aktuellt under hela metadonbehandlingen.

Svettningar

Ett generande problem som kan förbättras över tid men ibland kan ett försök med läkemedel som hyoscyamin (Egazil®) minska svettningarna. Hyoscyamin är ett antokolinergikum med förlängd effekt som används vid Colon irritabile.

Vid metadonbehandlingen nyttjar vi dess sidoeffekt i just minskad sekretion och svettning.

Egazil ger tyvärr också muntorrhet vilket kan inverka menligt på tandstatus vid längre tids användning.

För dosering se FASS.

Kognitiv påverkan, trötthet

Metadon kan precis som andra opioider ge sedering och mental seghet. Effekten kommer avta med tiden och utvecklad tolerans men emellanåt kvarstår en så besvärande upplevelse av seghet att byte till buprenorfin blir aktuell om inte dosreduktion räcker till.

Lägre testosteronnivå, minskad libido

Längre tids användning av metadon kan hos män påverka produktionen av testosteron vilket kan avspegla sig håglöshet, depressiva tendenser och minskad sexuell lust. Åtgärden blir att kontrollera S-Testosteron och överväga substitution med testosteronpreparat om lågt värde noteras vid upprepad provtagning ett år efter remission i beroendesjukdomen.

Remittera patienten till endokrinolog om frågeställningen blir aktuell.

Hjärtpåverkan, QT-förlängning

Metadon kan som många andra läkemedel påverka hjärtats retledningssystem med risk för överledningsrubbningar och hjärtarytmier som följd. Det vi tittar efter på EKG som skall kontrolleras på alla patienter innan insättning och sedan vid doser över 100 mg är QT-tiden. Blir denna för lång kan Torsades de pointes bli fallet, ett vackert namn på en potentiellt dödlig hjärtrytmrubbning.

Efterfråga om plötsliga hjärtsjukdomar eller dödsfall i släkten då lång QT-tid kan vara ärftlig. Se över medicineringen med andra läkemedel som påverka hjärtats överledningstid. Kvinnor har en större benägenhet för denna problematik.

Elektrolytrubbning kan också påverka överledningen.

Tveka aldrig att konsultera kardiolog vid svårigheter att bedöma patientens EKG.

Metadon, interaktioner

Konsultera alltid FASS när du sätter in ett nytt läkemedel på en metadonpatient.

Interaktioner är vanliga och man måste också vara uppmärksam på eventuell förlängning av QT-tid.

Läkemedel för behandling av HIV och hepatit C kan interagera med metadon varför konsultation med infektionsläkare skall ske om detta är aktuellt.

Byte av LARO-medicinering, metadon<>buprenorfin

Om patienten upplever otillräcklig effekt eller biverkningar som inte är möjliga att fördrå kan byte mellan LARO-preparat ske. Första dygnet sker i regel ineliggande.

Metadon > Buprenorfin

Vi trappar ned metadondosen med 10 mg var tredje dag till 20-30 mg per dygn, efter ett dygns uppehåll ges 4 mg buprenorfin, dag 2 ges 6 mg och dag 3 ges 8 mg som dygnsdos. Sedan sker upptrappning enligt sedvanligt schema.

Buprenorfin > Metadon

Patienten tar halv buprenorfindos på morgonen dag 1, sedan ges första metadondos 24 timmar senare med initial dos på 20-30 mg. Sedan följer sedvanlig upptrappning.

Graviditet och LARO-behandling

Kvinnor som fortsätter använda heroin under graviditeten kommer att allvarligt riskera fostrets liv och hälsa. Upprepad användning av heroin med efterföljande abstinens kommer ge stor stress hos fostret, missbruk av andra droger och infektioner i samband med intravenöst bruk är andra faror. Till detta kommer en marginalisering med hemlöshet, kriminalitet och våldsutsatthet som självklart utgör ytterligare stress på moder och barn.

Om en gravid kvinna inte kan bli drogfri är metadon- eller buprenorfinbehandling en väg att nå stabilitet med en möjlighet att via specialistmödravård säkra både barnets och moderns framtida hälsa.

Kvinnor som redan är med i ett LARO-program när de blir gravida skall kvarstanna i programmet om de inte själva önskar utsättning, denna skall ske mycket långsamt under en längre tid, se frivillig utsättning.

Neonatal abstinenssyndrom, NAS

Detta är vad det nyfödda barnet kommer att drabbas av då opioidtillförseln från moderns blod plötsligt upphör.

Tillståndet består i irritabilitet, hyperreflexi, hyperaktivitet, diarré, feber, kräkningar och snabb andning. Om tillståndet inte behandlas kan det på grund av vätskeförlust, aspiration och kramper leda till dödlig utgång.

Patienter som inkluderats i LARO-program under graviditeten kommer även de riskera att få barn med NAS, dock blir tillståndet mildare och beredskap för adekvat behandling av barnet finns vid partus.

Metadon eller buprenorfin?

Barn till mödrar som behandlats med buprenorfin tycks erfara en mildare form av NAS, detta tillsammans med att metadon kan behöva justeras och kontrolleras mer i slutet av graviditeten gör att vi i Sverige idag oftast väljer buprenorfin framför metadon vid behandling av gravida.

Vid behandling med buprenorfin vid graviditet skall en beredning som ej innehåller naloxon användas, detta då naloxonet kan inverka negativt på fostret.

Gravida patienter som står på metadon kan under senare delen av graviditeten uppleva sämre effekt av metadonet på grund av sjunkande plasmakoncentration. Bakgrunden till detta är att gravida får ökad blodvolym, bättre levermetabolism och ökad glomerulär filtration i njurarna.

Således bör man vara lyhörd för detta och en ökning av dosen kan bli aktuell i sista trimestern. Man kan också överväga att dela dosen på två tillfällen under dygnet för bättre effekt. Dosen justeras sedan ned efter partus.

Fertila kvinnor som börjat må illa på morgonen och kanske kräks upp sin dos skall erbjudas graviditetstest.

Buprenorfindosen behöver i regel ej justeras under graviditet men var lyhörd för otillräcklig effekt och dosdiskussion för att undvika sidomissbruk.

Specialistmödravård

Remittera patienten så fort graviditeten är känd för att få till ett stabilt samarbete mellan LARO-mottagningen och erfaren barnmorska respektive läkare på MVC.

Amning och LARO-behandling

Både när det gäller buprenorfin och metadon skall amning uppmuntras de första sex månaderna om modern är stabil utan sidomissbruk. Detta då dessa läkemedel passerar över till modersmjölken i begränsad omfattning och dessutom kan minska symtomen på NAS (neonatal abstinenssyndrom) hos barnet. Dessutom blir anknytningen mycket lättare. Amning räcker dock inte till som behandling av NAS varför annan behandling kan bli aktuell.

Hos en ammande kvinna skall buprenorfin utan tillägg av naloxon ges, som under graviditeten.

Hepatit C hos modern utgör inte skäl att inte amma, däremot skall en moder med HIV-infektion inte amma.

Efter sex månaders amning är kunskapsläget mer osäkert och barnet kan genom den större volymen bröstmjölk tänkas bli mer exponerad för läkemedlet varför stegvis nedläggning av amningen blir en rimlig väg att gå.

Delade doser

När det gäller buprenorfin finns det inga medicinska fördelar att dela dosen på flera tillfällen över dygnet, tvärtom finns det behandlingsprogram som delar läkemedlet varannan eller var tredje dag i hög dos då effekten kvarstår mellan delningstillfällena.

När det gäller metadon kan det finnas skäl att ibland överväga delad dygnsdos. Det kan gälla gravida patienter i tredje trimestern, kroniska smärtpatienter och patienter som är snabba metaboliserare av metadon.

Man kan hos dessa patienter bibehålla effekten av metadon över dygnet genom att dela dosen på morgondos och sen eftermiddags- eller kvällsdos.

Akut smärta hos LARO-patient

En patient på metadon eller buprenorfin kommer att vara tolerant avseende den analgetiska effekten av opioider och således behöva mer smärtlindring jämfört med den icke toleranta patienten. Det är tyvärr ofta som dessa patienter förväntas klara sig på den medicinering de redan har.

Metadonpatienten

Vid lätt till måttlig smärta skall icke-opioida preparat prövas som paracetamol eller NSAID.

Vid svårare smärta och otillräcklig effekt av ovanstående regim kan nästa steg vara att dela metadondosen på två tillfällen per dag.

Nästa steg blir tillägg av kodein eller tramadol och om detta inte räcker blir morfin aktuellt.

Resonera alltid med en smärtläkare när du överväger att lägga till en opioid till metadonpatientens ordinarie medicinering.

Buprenorfinpatienten

Vid lätt till måttlig smärta skall icke-opioida preparat prövas som paracetamol eller NSAID.

Att kupera svårare akut smärta hos buprenorfinpatienten är inte helt enkelt. Man kan lägga till en opioid men då vara medveten om att man måste dosera relativt högt då vi vet att buprenorfinet binder starkt till receptorn.

Buprenorfinet kan behöva sättas ut samtidigt som annan opioid sätts in och när buprenorfinet elimineras de närmaste 72 timmarna (och inte längre ockuperar receptorerna) kan dosen av den andra opioiden behöva sänkas.

Buprenorfinpatienter med svår smärta kan också ha nytta av delade dygnsdoser med en viss uppjustering av dosen. Konsultera smärtläkare för en adekvat regim.

Avslutande av LARO-behandling, frivillig

Patienten kan själv vilja göra ett försök till utsättning av sin medicinering och vår roll blir att genom noggrann information om att patienten själv väljer nedtrappningstakt och också kan stanna på en dos lotsa denne igenom denna process.

Om patienten erfar drogsug och oro för återfall skall denne genast ha möjlighet till upptrappning och återgång till sin tidigare behandlingsregim.

Metadon

Nedtrappning kan ske med 10 mg åt gången 1-2 gånger per månad, snabbare takt är ej lämpligt då vi vill minimera eller snarare eliminera abstinenssymtom.

Buprenorfin

Nedtrappning kan ske med 2 mg åt gången 1-2 gånger per månad enligt ovanstående resonemang.

Avslutande av LARO-behandling, efter teambeslut

Beslutet om uteslutning sker efter samråd i LARO-teamet av ansvarig läkare som skall dokumentera skälen i journalen och om möjligt personligen informera patienten. Se kriterier och checklista för avslut ovan.

Om patienten erhållit beslut om uteslutande skall nedtrappning erbjudas för att situationen ska bli så stabil som möjligt och möjliggöra att andra insatser från vårdgrannar hinner etableras.

Överväg alltid LVM-anmälan vid uteslutning, detta då risken för allvarliga komplikationer som överdos och död är uppenbar vid denna instabila beroendesjukdom. Kontakta socialtjänsten personligen för snar handläggning!

Metadon

Nedtrappning sker lämpligen i steg om 5-10 mg så att läkemedlet är utsatt efter sex till åtta veckor. Vid mycket instabil situation eller hot kan medicineringen behöva sättas snabbare än så eller genast.

Buprenorfin

Nedtrappning sker tämligen säkert med nedanstående schema;

Dag 1-2	8 mg
Dag 3-4	4 mg
Dag 5-6	2 mg

Buprenorfin erbjuder ett visst skydd mot överdos av andra opioider och man kan överväga att sträcka ut nedtrappningen till 12 dagar om detta underlättar fortsatt kontakt med patienten och samordning med vårdgrannar som socialtjänst.

Häktad eller anhållen patient

Patient som är frihetsberövad och med i LARO-programmet skall ha möjlighet att fortsätta sin medicinering om inte beslut om uteslutning tagits av ansvarig läkare. Om uteslutning är beslutat skall patienten ges möjlighet till nedtrappning av sitt metadon eller buprenorfin enligt ovan.

Om medicinering skall fortsätta under frihetsberövandet hämtas iordningställda doser av kriminalvården eller polismyndigheten. Recept som hämtas av kriminalvårdens sjuksköterska kan bli aktuellt om frihetsberövandet sker på annan ort.

Behandling med opioidantagonist, Naltrexon & Naloxon

Naltrexon

En tilltalande behandlingsregim är att behandla opioidberoende patienter med en opioidantagonist som naltrexon. Då naltrexon bryts ned sakta räcker det att ge en dos per dag per oralt för att få en blockad av opioidernas effekt. Vi kommer dock inte få någon dämpning av opioidsuget och tyvärr har inte preparatet visat sig effekt vid behandling av opioidberoende.

En noga utvald grupp av patienter som kan tänkas ha effekt av läkemedlet är höggradigt motiverade personer där opioidblockaden blir ett villkor för fortsatt arbete och anställning som till exempel legitimerad sjukvårdspersonal. Försök med depåberedningar som injiceras eller implanteras har visat bättre resultat vad gäller att förhindra återfall jämfört med naltrexon givet per oralt men fler studier för att på ett bra sätt selektera patienter till denna typ av behandling behövs.

Då patienter som använt heroin under lång tid kommer ha kroniska omställningar i HPA-axeln är det mycket osäkert vilken nytta behandlingen skulle ha då drogsuget inte dämpas med naltrexon. Yngre patienter med kortare tid av opioidberoende skulle kunna vara en tänkbar grupp.

Naloxon

Det finns idag preventionsprogram i flera länder som delar ut antidoten naloxon till potentiella överdosvittnen. Dessa utgörs av missbrukare själva, anhöriga och andra som lever i omedelbar närhet till missbrukaren.

Naloxon är billigt, har få kontraindikationer och saknar förstas missbrukspotential. I USA utdelades under åren 1996-2010 naloxondoser till 53000 individer vilket sedermera kunde reversera mer än 10000 opioidöverdoser under denna period.

I Sverige gjorde man nyligen en studie av opiatberoende patienters attityder till att ingå i ett sådant antidotprogram (Läkartidningen 2013;110: CD4D).

Det visar sig att många missbrukare själva bevittnat överdoser och sedan vidtagit åtgärder som varit felaktiga eller resultatlösa. På frågan om de själva skulle kunna tänka sig att ta emot naloxon som injektion eller nässpray av någon annan än sjukvårdskunnig person var majoriteten positiva. Studien ger ett stort stöd för en framtida prövning av ett naloxonprogram även i Sverige.

Läs mer om naloxon under rubriken harm reduction i handboken om narkotika, del 1.

Metadonöverdos, intoxication

För metadonpatienter är de första fjorton dagarna av insättning känsligast vad gäller risken att bli överdoserad. Då metadon har en halveringstid på 24-36 timmar gör detta att steady-state uppnås först efter 4-5 dagar på en ny dos, upptrappningen är också anpassad till just detta och skall således ej forceras.

Vi vet dessutom idag att korstolerans mellan olika opioider är oförutsägbar varför en patient som använt höga doser av illegal opioid fortfarande kan vara i riskzonen för metadonöverdos vid oförsiktig upptrerering.

Efter intag av senaste dos kan det dröja 4-9 timmar innan uppenbara tecken på överdos visar sig.

Det vi ser vid överdos är mental seghet och trötthet, sluddrigt tal och sämre andning. Pupillerna blir små. Patienten är oftast blek och ligger lågt i blodtryck.

Vid bedömning skall man prata med patienten mer än fem minuter då denne för en kort stund kan verka alert.

Observera patienten då hon eller han sitter för sig själv, man ser tämligen snart att patienten börjar nicka, "noddar", och kanske somnar.

Låt inte patienten somna i detta läge, även om patienten kan svara på frågor och tilltal kan andningsdepressionen vid sömn innebära livsfara.

Patienten skall hållas vaken av extravak och kvarstanna på sjukhus närmaste dygnet.

Beredskap för att reversera med antidot skall hela tiden finnas. Om patienten inte klarar att syresätta sig skall naloxon genast ges.

Vid misstanke om överdos ges 0,4 mg Naloxon intravenöst (i andra hand subcutant) och injektionen kan upprepas 3 gånger med 2 minuters intervall.

Kom ihåg att halveringstiden för naloxon kan vara kortare än för den opioid vi reverserar varför patienten behöver observeras närmaste 12 timmarna och antidot kan behöva upprepas.

Om andningsdepressionen inte hävs med naloxon bör blandintoxikation med bensodiazepiner eller andra somatiska tillstånd övervägas och antidoten Flumazenil kan bli aktuell.

Blir det någon vinst för samhället?

Att patienten har nytta av behandlingen har du redan förstått men får samhället tillbaks de kostnader ett LARO-program innebär?

Frageställningen kan tyckas något märklig då vi vid andra sjukdomstillstånd som diabetes och överviktsoperationer inte funderar så mycket över att skattekonor går till vården. Beroendesjukdomen är trots allt lite mer laddad då den ofta uppfattas som "självförvårdad" och mer som en karaktärsbrist.

Har du orkat plöja igenom detta kompendium hoppas jag du har greppat att det handlar om ett sjukdomstillstånd och inget annat.

Nåväl, hur ser det ut med kostnaderna?

Våren 2008 publicerade två svenska nationalekonomer en analys utgående från metadonprogrammet i Stockholm, studien var beställd av regeringens dåvarande narkotikasamordnare.

Man har identifierat och prissatt ett stort antal konsekvenser som ett liv i opiatmissbruk och marginalisering innebär. Det handlar om kostnader utifrån den kriminella livsstilen och den brottsutsatta allmänheten. Kostnader för rättsväsende, kommun och landsting är medräknade och betydande.

Analys av resultaten visar att en aktiv heroinist kostar samhället drygt 2 miljoner kronor per år, en kostnad som kommer att upphöra vid remission eller reduceras med minskat missbruk.

Kostnaden för en deltagare i ett metadonprogram beräknas till 100000 kronor, detta ger att varje investerad krona i programmet kommer ge minst 17 kronor tillbaks till skattebetalare och samhället.

Ett stort problem är att alla verksamheter som drar nytta av metadonprogrammet har separata budgetar och vinsten blir inte så uppenbar och känd för beslutsfattare som man skulle önska utifrån stuprörstänkandet.

Således är det en mycket lönsam affär för samhället med LARO-program.

Vill du läsa mer om detta socioekonomiska bokslut " varje drogfri dag en framgång" finns referensen längst bak i denna handbok.

Risker för samhället, överlåtelse av läkemedel

De läkemedel vi arbetar med i LARO-programmen är potenta och potentiellt dödliga vid missbruk och felanvändning.

Dödsfall kan ses hos en icke-tolerant individ vid en engångsdos på 50 mg metadon. När det gäller buprenorfin är detta säkrare och ger ensamt inte upphov till en dödlig andningsdepression men i kombination med alkohol eller bensodiazepiner finns risk för allvarliga intoxikationer och död.

Genom tillägg av naloxon till buprenorfin har vi i princip eliminerat felanvändning som injektion av denna substans men den kan fortfarande överlätas och missbrukas sublinguallt av personer som inte är med i ett LARO-program.

Metadonrelaterade dödsfall i Sverige har under perioden 2006-2008 ökat från 29 till 84 fall vilket är anmärkningsvärt. Beror ökningen på fler patienter i behandling, brister i säkerheten hos behandlingsprogram eller smuggling?

När man frågar opiatmissbrukare har en stor andel använt metadon och buprenorfin innan de blivit antagna till ett program men väldigt få, kanske fem procent, anger att de själva överlätit eller sålt sina LARO-läkemedel.

En intressant intervjustudie som genomförts av docent Björn Jonsson vid Malmö Allmänna Högskola handlar om att jämföra hur patienter anger att de sålt eller överlätit denna typ av läkemedel när vårdpersonal frågar och när utbildade patienter (som intervjuar andra patienter) frågar.

Man ser högre siffror på läckage när patienter utfrågas av patienter och risken ökar med buprenorfin jämfört med metadon. Ökad risk för läckage ses också vid pågående missbruk och om man är kvar i gammalt umgänge. Överlåtelse kommer framför allt ske till partner eller vän med etablerat opioidberoende.

I en rapport från Socialstyrelsen, *Buprenorfin och metadon på den illegala drogmarknaden 2015*, konstateras att preparaten är intressanta för dem med etablerat opioidberoende, inte för ungdomar eller andra droganvändande yngre personer.

Vidare konstateras att en majoritet av det illegala buprenorfinet har sålts i Frankrike och inte lämnats ut på recept från svenska apotek.

Vi vet att behandlingen räddar liv och sparar mycket pengar för samhället, samtidigt måste vi ha en kontroll över förskrivning så att rätt patient får rätt behandling i rätt tid. Fortsatt forskning på området är angeläget och objektiva studier som visar de faktiska omständigheterna, annars blir det som så ofta tyckande och moraliserande som absolut inte hjälper denna redan hårt stigmatiserade patientgrupp.

Referenser, läsa vidare

The ASAM Principles of Addiction Medicine: *Fifth Edition 2014*.
Red. *Richard K. Ries*

The ASAM Handbook of Addiction Medicine, 2015.
Red. *Darius Rastegar, Michael Fingerhood*

Beroendemedicin, *Studentlitteratur 2011*. *Leif Grönbladh*.
Red *Johan Franck & Ingrid Nylander*

Narkotikaberoende, *Läkemedelsboken 2014*. *Marcus Heilig*.
Läkemedelsverket

Heroinberoende, *Liber 2011*. *Johan Kakko*.

Psychotropic drug directory 2014, *Stephen Bazire*

Buprenorphine/Naloxone for Opioid Dependence. *Curtis Handford*.
- *Clinical Practice Guideline, camh 2012*.

Methadone Maintenance Treatment Handbook
- *CPSNS, College Of Physicians & Surgeons Of Nova Scotia 2012*

Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende (HSLF-FS 2016:1)

Varje drogfri dag en framgång, *Ingvar Nilsson & Anders Wadeskog*.
- *Socioekonomiskt bokslut för Metadonprogrammet i Stockholm 2008*.

Klinisk handbok Narkotika del 1 &2 2017, *Tobias Eriksson*
Akademiska sjukhuset, www.uas.se

Klinisk handbok, Läkemedelsberoende 2012, *Tobias Eriksson*
Akademiska sjukhuset, www.uas.se

Klinisk handbok Alkohol 2014. *Tobias Eriksson*
Akademiska sjukhuset, www.uas.se

Klinisk handbok Tvångsvård 2015. *Tobias Eriksson*
Akademiska sjukhuset, www.uas.se

Illustrationer: Fotolia by Adobe

LARO

