

Forskning om beha

Det danska beslutet om heroinbehandling föregicks av en systematisk litteraturgenomgång av relevant forskning. Slutsatsen blev att det finns evidens för behandling med heroin framför metadonbehandling för en liten grupp särskilt utsatta missbrukare som misslyckats i annan behandling. Men man konstaterar samtidigt att de positiva resultaten förmodligen beror på att man lyckas få en grupp som annars är svår att nå, att stanna kvar i strukturerad behandling, och inte på heroinets farmakologiska egenskaper i sig.

Text **Staffan Hasselgren**

Forskning om heroinbehandling har bedrivits i länder där man infört den här typen av behandling antingen på försöksbasis, det handlar om Kanada, Spanien, Tyskland och Belgien, eller som reguljär behandlingsinsats; Holland, Schweiz och Storbritannien.

Syftet med den danska litteraturgenomgången var att värdera om den vetenskapliga evidensen kring läkarförskrivet heroin visar om det finns skäl för denna behandling framför substitutionsbehandling med metadon till särskilt nedgångna opiatmissbrukare. De allra svårast nedgångna missbrukarna, som också lider av psykisk sjukdom, ingår emellertid i allmänhet inte i de studier som publicerats.

De danska granskarna tittade främst på randomiserade, kontrollerade studier, det vill säga forskning

där man använt sig av ett slumpmässigt urval av försökspersoner och jämfört med kontrollgrupp.

Underhållsbehandling med metadon eller Subutex används i de flesta europeiska länder, om än i olika utsträckning. Det finns en bred vetenskaplig konsensus om värdet av dessa behandlingar. De leder till minskad konsumtion av illegala droger, minskat injektionsmissbruk, minskning av högriskbeteenden som till exempel kan leda till smittspridning av HIV och hepatit, förbättrad hälsa och social situation samt minskad dödlighet. Det råder också samstämmighet om att substitutionsbehandling som kombineras med psykosocial behandling ger bättre resultat än enbart substitutionsbehandling.

Inom klinisk medicinsk forskning anses randomiserade dubbelblinda

kontrollerade studier vara det optimala ur evidenssynpunkt. Det innebär att försökspersonerna dras slumpmässigt till två grupper varav den ena (försöksgruppen) får aktiv behandling och den andra (kontrollgruppen) placebo. Dubbelblind innebär att varken forskare eller patient vet vilken grupp patienten tillhör. Men när det gäller heroinstudier, och även annan substitutionsbehandling, är det svårt att arrangera dubbelblinda studier. Erfarna heroinister känner skillnad på effekterna av heroin och till exempel metadon. Kravet på dubbelblindhet är alltså något man fått överge när det gäller heroinstudier. De danska forskarna anser emellertid att även randomiserade kontrollerade studier, som inte är dubbelblinda, kan generera evidens av hög kvalitet.

Det heroin som ges i behandling

ndling med heroin



är så kallat diacetylmorfin, som är farmakologiskt rent heroin och inte detsamma som gatuheroin, vilket har en renhetsgrad som kan variera stort men alltid är betydligt lägre är diacetylmorfinets. I samtliga publicerade studier har heroinförskrivningen kombinerats med psykosocialt stöd, och i de flesta även med en metadon-dos till natten.

I Storbritannien har behandling med heroin under speciella omständigheter kunnat ordinerats till opiatmissbrukare ända sedan 1926. Storbritannien är också det enda land som tillåter särskilt godkända läkare att för-

skriva heroin. Det är dock färre än 500 personer som får sådan behandling, att jämföras med 40 000–80 000 som går i metadonbehandling.

Den första randomiserade kontrollerade studien gjordes i London 1972–1975 och publicerades 1980. Resultaten från denna visade inte några stora skillnader mellan heroin- och metadonbehandling. Heroingruppen fortsatte att använda illegala opiater i lika hög, eller till och med högre (skillnaden var inte signifikant) omfattning än metadongruppen. Heroingruppens allmänna hälsa blev inte heller förbättrad. Flera av försökspersonerna hade även ett sido-

missbruk av illegala opiater. När det gällde patienternas kvarstannande i behandling (retention) var dock heroingruppen överlägsen. Bland dem var retentionskvoten 79 procent jämfört med 29 procent i metadongruppen. Undersökningens begränsade storlek och det stora bortfallet i metadongruppen gör dock resultatens generaliserbarhet begränsad.

Schweiz heroinprogram har blivit omskrivet och debatterat. Det var det första större försöket och är grundligt utforskat. Flera uppföljande studier har också gjorts på senare år.

Under 1980-talet hade Schweiz en →

kraftig ökning av problem relaterade till heroinmissbruk. Man räknar med att antalet heroinberoende var cirka 4000 per miljon invånare. Den narkotikarelaterade brottsligheten ökade liksom antalet HIV- och aidsfall. Särskild känd blev en park i Zurich där ett stort antal missbrukare uppehöll sig. Denna öppna drogsцен bidrog till en livlig debatt. Trots ett utvecklat behandlingssystem hade man problem med en grupp nedgångna missbrukare, som inte fungerade i metadonbehandling. Därför tillät regeringen ett forskningsprojekt med laglig förskrivning av flera olika sorters narkotiska preparat (metadon, både injicerbart och inhalerbart heroin, morfin och rökko-kain). Över 1000 personer fördelades på olika kohorter beroende på preparat. Studien var en före- och efterstudie utan kontrollgrupp.

Många har som sagt kritiserat det schweiziska försöket. En viktig kritik från vetenskapligt håll var att undersökningens design gjorde det omöjligt att avgöra om de observerade förändringarna berodde på heroinbehandlingen i sig eller den psykosociala insats som ingått i behandlingen. Man har också ansett att undersökningen i alltför hög grad byggde på subjektiva självrapporterade data.

De danska granskarna menar att det schweiziska försöket inte producerat evidens för att effekten av heroinbehandling skulle vara större än effekten av annan substitutionsbehandling.

”Betraktat som ett kliniskt försök är resultaten av det schweiziska försöket nedslående”, säger granskarna.

Försöket bekräftar dock sådant man redan visste om effekter av underhållsbehandling kombinerat med psykosocial behandling som ges i en

strukturerad behandlingssmiljö; att graden av retention är hög, att den fysiska och psykiska hälsan förbättras och att riskbeteenden, dödlighet, drogrelaterad kriminalitet samt bruk av illegala droger minskar.

Efter tjugo års debatt och ett misslyckat försök med förskrivning av injicerbart morfin startade man i Holland, efter regeringens godkännande, ett behandlingssök med heroin år 1998. Man ville undersöka om behandling med heroin var mer effektiv än metadonbehandling för en grupp som betecknades som kroniska resistenta heroinmissbrukare, som inte svarat på metadonbehandling.

Försöket omfattade totalt 549 personer och behandling med injicerbart heroin och rökheroin jämfördes med metadonbehandling. Missbrukare med svåra medicinska, psykiatriska och/eller sociala problem, som innebar överhängande risk att försöket inte skulle fullföljas, uteslöts ur försöksgrupperna. Det innebar att de allra svårast belastade opiatmissbrukarna, med till exempel psykisk sjukdom, inte kom att ingå. Trots det var det ändå en särskilt utsatt grupp som deltog i försöket.

Det holländska försöket har inte blivit lika kritiserat från vetenskapligt håll som det schweiziska. Samtliga försöks- och kontrollgrupper fick del av samma psykosociala insats.

De båda försöksgrupperna med heroin visade efter tolv månaders behandling signifikant mer positiva resultat än de båda kontrollgrupperna som fått metadon, även om dessa grupper också uppvisade anmärkningsvärt goda resultat. Positiv behandlingseffekt, mätt med standardiserade metoder för att bedöma psykisk och fysisk hälsa, social funktion och grad av missbruk, konstaterades

hos 50 procent i rökheroingruppen och 56 procent i gruppen som fick injicerbart heroin. I kontrollgrupperna var andelen med positiva behandlingseffekter 27 respektive 31 procent. Retentionen var emellertid sämre i heroingrupperna, cirka 70 procent, än bland dem som fick metadon, över 80 procent. De personer som svarade på behandlingen uppnådde kliniskt relevanta förbättringar på samtliga effektvariabler. Av dem som avbröt heroinbehandlingen drabbades 82 procent av en snabb försämring.

De goda resultaten för kontrollgrupperna var något som förvånade forskarna. Patienterna hade ju tidigare betraktats som behandlingsresistenta och fick nu samma standardbehandling med metadon som de tidigare svarat dåligt på. Resultaten kan troligen kopplas till den psykosociala insatsen och det faktum att deltagarna ingick i en strukturerad behandlingssmiljö där både medicinsk omvårdnad och social stöd ingick. Det är också ett sedan länge känt fenomen att enbart den uppmärksamhet det innebär att vara med i ett vetenskapligt försök kan ha en mätbar effekt i sig.

De holländska forskarna hävdar att evidensen är stark för behandling med heroin (kombinerat med metadon) till en grupp missbrukare som inte är mottagliga för annan behandling och att heroinbehandlingen är signifikant mer effektiv än enbart metadonbehandling för denna patientgrupp.

De danska granskarna menar att det holländska försöket är välgjort men de anser inte att den goda effekt som den heroinstödda behandlingen visar kan tillskrivas heroinets farmakologiska verkningar. Många i kontrollgruppen skaffade sig dessutom heroin på illegal väg. Det är mer tro-

ligt att de positiva effekterna beror på den beteendeförändring det innebär att få drogen ordinerad av läkare istället för att behöva begå brott för att få tag på den. En viktig faktor är dessutom att intaget skett under kontrollerade och hygieniska former.

I Spanien, där antalet heroinmissbrukare uppskattas till cirka 200 000, har ett försök med heroinbehandling gjorts i den södra landsändan. Jämfört med kontrollgruppen, som fick metadon, förbättrades heroingruppens fysiska hälsotillstånd och riskbeteende i högre grad. De spanska forskarna betonar att heroinbehandling inte är något förstahandsval, men att det kan vara ett alternativ för särskilt belastade personer som tidigare inte svarat på annan behandling.

Undersökningen omfattar emellertid en experimentgrupp med endast 62 personer, vilket gör det vanskligt att dra några egentliga slutsatser av denna studie.

I Tyskland har man gjort den hittills mest omfattande vetenskapliga jämförelsen mellan heroinbehandling och metadonbehandling. Centralt i det tyska försöket, som pågick under 2003 och 2004, var att utdelningen av heroin skedde inom ramen för en strukturerad och kontrollerad behandlingssituation. Fokus var de hårdast belastade missbrukarna, som det etablerade behandlingssystemet misslyckats med att nå, eller som inte svarat positivt på metadonbehandling. Studien hade formen av en multicenterstudie och utfördes vid sju behandlingsenheter. Två grupper patienter, dels sådana som misslyckats i metadonbehandling och dels heroinmissbrukare som inte haft någon effektiv kontakt med behandlingssystemet, lottades till fyra experimentgrupper och fyra kontrollgrupper med 140 deltagare i varje grupp.

I experimentgrupperna bestod

behandlingen av heroinutdelning tre gånger dagligen – morgon, middag, kväll – kombinerat med läkarundersökning och psykosocial behandling. Till natten gavs en dos metadon. Kontrollgruppen fick en dos metadon dagligen, läkarundersökning och psykosocial behandling.

För att undvika de svagheter som det schweiziska försöket led av och som gjorde det omöjligt att avgöra om de hälsomässiga vinsterna berodde på heroinförskrivningen eller var ett resultat av behandlingsprogrammet i stort, var man i Tyskland betydligt mer noggrann. Tyskarna varierade

”De danska forskarna betecknar den tyska studien som genomtänkt och statistiskt robust. De anser att den levererar solid evidens för att heroinbehandling är överlägset metadonbehandling för den grupp missbrukare man undersökt.”

behandlingsprogrammen systematiskt enligt fyra olika modeller: 1) Heroin och psykosocial behandling av typ Case Management, 2) Heroin och drogrelaterad rådgivning inklusive så kallad psykoedukation, 3) metadon och case management och 4) metadon och drogrelaterad rådgivning inklusive psykoedukation. Både försöksgrupperna och kontrollgrupperna exponerades för samma psykosociala insats. På så sätt säkrades att resultaten inte skulle kunna bero på olikheter i den psykosociala behandlingen. Men eftersom man inte hade någon experiment- och kontrollgrupp som endast fått farmakologisk behandling utan efterföljande psyko-

social insats, gick det däremot inte att avgöra hur stor andel av behandlingseffekten som kunde tillskrivas den psykosociala delen av behandlingen.

Resultaten visade att andelen med förbättrad hälsa var 80 procent i heroingruppen jämfört med 74 procent i metadongruppen. Användningen av illegala droger minskade med 69 procent i heroingruppen jämfört med 55 procent i metadongruppen. Retentionstalen efter tolv månaders heroinbehandling låg på 67 procent jämfört med 39 procent för metadongruppen. Slutsatsen blev att heroinbehandling gav signifikant bättre resultat än metadonbehandling. Däremot fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i resultat mellan gruppen som tidigare misslyckats i metadonbehandling och gruppen som inte haft kontakt med behandlingssystemet.

Gruppen som fått heroin fortsatte att förbättras under projektets andra år. Statistiskt signifikanta förbättringar av både den fysiska och psykiska hälsan observerades. Användningen av illegala droger fortsatte att minska samtidigt som den sociala situationen, boendesituation och fritidsaktiviteter förbättrades. Det andra året skedde dessutom en ökning av andelen med fast arbete till 27 procent.

De danska forskarna betecknar den tyska studien som genomtänkt och statistiskt robust. De anser att den levererar solid evidens för att heroinbehandling är överlägset metadonbehandling för den grupp missbrukare man undersökt. Men med hänsyn till att förekomsten av allvarliga biverkningar var betydligt högre i heroingruppen än i metadongruppen, menar de tyska forskarna att heroinbehandling inte bör vara förstahandsval vid behandling av opiatmissbruk.

Det tyska försöket stärker dessu- ➔

tom slutsatserna man drog från det holländska försöket; att de positiva resultaten av heroinbehandlingen inte i första hand kan tillskrivas heroinets farmakologiska effekter utan snarare beror på att man lyckats få en grupp svårt nergångna narkomaner att stanna kvar i behandling.


I de slutliga konklusionerna kommer den danska gruppen fram till att evidensen från de holländska och tyska studierna pekar på att heroinbehandling (i kombination med metadon till natten) är överlägsen substitutionsbehandling med metadon för en grupp särskilt utsatta opiatmissbrukare. De spanska och schweiziska studierna indikerar det samma, men är inte av sådan kvalitet att det går att dra några egentliga slutsatser. Resultaten från det brittiska heroinförsöket ger, enligt den danska granskningen, inte underlag för slutsatser i någon bestämd riktning.

Danskarna menar dock att de positiva effekterna av heroinbehandling sannolikt inte beror på heroinets farmakologiska effekter utan snarare är ett uttryck för att man via heroinbehandling kommer i kontakt med en mycket utsatt grupp människor, som annars är svår att nå. Dessa personer blir via heroinbehandlingen samtidigt föremål för en intensiv psykosocial insats inom ramen för en strukturerad behandlingsmiljö.

Danskarna understryker också att heroin rent farmakologiskt inte är något idealiskt substitutionspreparat, bland annat eftersom det har så kort omsättningstid (3–5 timmar) och därför måste ges två gånger om dagen. Dessutom finns risk för överdoser.

Danskarna menar trots allt att det finns god vetenskaplig grund för förskrivning av legalt heroin till en

grupp särskilt belastade missbrukare framför metadon. Men om dessa skäl är tillräckligt tungt vägande ville forskarna inte ta ställning till. Avvägningen mellan de positiva resultaten och det irrationella i att använda heroin som både är dyrt och inte särskilt lämpligt som substitutionspreparat lämnade man till politikerna att göra, med känt resultat.

Sedan den danska metastudien gjordes har ytterligare forskning om heroinbehandling publicerats, bland annat en Kanadensisk studie från 2009 som pekar i samma riktning som de danska slutsatserna. 

Litteratur:

- Blaedel A, Hansen G, Grönbaek M; Litteraturgennemgang til redegørelse om heroinordination, Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet 2007.
- Ferri M, Davoli M, Perrucci CA. Heroin maintenance treatment for chronic heroin-dependent individuals: a Cochrane systematic review of effectiveness. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2006; 30(1): 63-72.
- Fischer B, Oviedo-Joekes E, Blanken P, Haasen C, Rehm J, Schechter MT et al. Heroin-assisted Treatment (HAT) a Decade Later: A Brief Update on Science and Politics. *Journal of Urban Health*, 2007.
- Fisher B, Rehm J, Kirst M, Casas M, Hall W, Krausz M et al; Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence. *European Journal of Public Health* 2002; 12(3): 228-234.
- Hartnoll RL, Mitcheson MC, Battersby A, Brown G, Ellis M, Fleming P et al: Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 1980; 37(8): 877-884.
- Mayet S, Farrell M, Ferri M, Amato L, Davoli M; Psychosocial treatment for opiate abuse and dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1): CD004330.
- Michels I, Stover H, Gerlach R; Substitution treatment for opioid addicts in Germany. *Harm Reduction Journal* 2007; 4:5.
- Pvoedp-Joekes E, Brisette S, Marsh DC, Lauzon P, Guh D, Ani A, Schechter MT; Diacetylmorphine versus Methadone for the Treatment of Opioid Addiction. *The New England Journal of Medicine* 2009; (8)361: 777-786
- Van den BW, Hendriks VM, Blanken P, Huijsman IA, van Ree JM: Medical Co-prescription of Heroin. Two Randomized Controlled Trials. 2002; Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts, Utrecht.
- Van den BW, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MW, van Zwielen BJ, van Ree JM. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomized controlled trials. *BMJ* 2003; 327 (7410): 310.