



## Effekt af heroinbehandling

*Registerbaseret kohortestudie om behandlingsafbrud for patienter i heroinbehandling og konventionel substitutionsbehandling*

## Effect of heroin-assisted treatment

*Register-based cohort study on treatment drop-out for patients in heroin-assisted treatment and opioid maintenance treatment*



**Titel:** Effekt af heroinbehandling

Registerbaseret kohortestudie om behandlingsafbrud for patienter i heroinbehandling og konventionel substitutionsbehandling

**Title:** Effect of heroin-assisted treatment

Register-based cohort study on treatment drop-out for patients in heroin-assisted treatment and opioid maintenance treatment

**Hovedvejleder:** Karsten Thielsen, Overlæge på Arbejds- og Socialmedicinsk Center, Holbæk.  
Lektor på Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhed, Københavns Universitet

**Bivejleder:** Susanne Rosthøj, Lektor på biostatistisk afdeling, Institut for Folkesundhed, Københavns Universitet

Antal tegn: 114.114

Antal sider: 69

Afleveret den: 29. november 2021

## Forord

Den ene hovedforfatter i indeværende projekt, Sidsel, har været med til at opstarte behandling med lægeordineret heroin i Danmark i 2010. Derfor var det af klinisk interesse at undersøge, hvordan det går patienter i heroinbehandling, som lider af den kroniske sygdom, opioidafhængighed. Den anden hovedforfatter, Lotte, der ikke har indgående kendskab til heroinbehandling, har været på studiebesøg i heroinklinikken i KABS Hvidovre. Dette for at opnå indsigt i de strukturelle behandlingsrammer, og hvilke patienter der modtager lægeordineret heroin. De nye sæt øjne i praksis åbnede en diskussion om, hvordan en patientgruppe, som er udsat, kan indgå i en restriktiv og krævende behandling. Dertil observerede Lotte, at patienterne kunne deltage i et konstruktivt samarbejde med de sundhedsprofessionelle medarbejdere. Sidsel undrede sig grundet sin kliniske erfaring over, at patienter med opioidafhængighed skal igennem flere behandlingsforløb, med eksempelvis metadon, uden behandlingssucces, før de kan starte i heroinbehandling.

Med data fra KABS undersøges to aspekter i indeværende projekt. Det primære aspekt er behandlingsafbud for patienter i heroinbehandling sammenlignet med patienter i konventionel substitutionsbehandling. Det sekundære aspekt er, hvilke risikofaktorer der har betydning for, hvornår patienter starter i heroinbehandling efter indskrivning i konventionel substitutionsbehandling. Vi har undervejs i projektet haft mange spændende diskussioner om stigmatisering af patienter med opioidafhængighed, risikofaktorer for behandlingsafbud og sygdomsbyrden i et public health perspektiv.

Vi vil gerne takke vores hovedvejleder Karsten Thielen for spændende diskussioner og vejledning i, hvorfor patienter med opioidafhængighed er en social udsat gruppe samt, hvilke konsekvenser det kan have i et public health perspektiv. Karsten har derudover været en stor hjælp i forhold til, hvordan projektet skal struktureres. Ligeledes en stor tak til vores bivejleder Susanne Rosthøj for hjælp til alle statistiske analyser. Tak til jer begge, for at I har taget jer tid til vejledning og ledt os på rette vej.

Tak til vores arbejdspladser Statens Institut for Folkesund og KABS for fleksibilitet i arbejdstiden. Tak til KABS for at være behjælpelige med adgang til data. Sidst men ikke mindst tak til familie og venner for jeres støtte og tålmodig, som har betydet alt for at nå i mål med projektet.

Sidsel Sejr og Lotte Finseth

København 2021

## Resumé

**Baggrund.** Opioidafhængighed er en kompleks kronisk sygdom med stor risiko for behandlingsafbrud, hvorfor patienter med opioidafhængighed profiterer af længerevarende substitutionsbehandling. Siden 2010 har behandling med lægeordineret heroin været en del af substitutionsbehandlingen i Danmark. Behandlingen har gjort det muligt for patienter, som ikke opnår behandlingsstabilitet i konventionel substitutionsbehandling, at indtage lægeordineret heroin under kontrollerede og sikre forhold samt supervision af specialiseret sundhedsfagligt personale.

**Formål.** Hypotesen i projektet er, at der ikke er stor differens mellem patienter i henholdsvis heroinbehandling og konventionel substitutionsbehandling. Det til trods for at patienter i heroinbehandling beskrives som "hard to treat". En klinisk antagelse er, at patienterne ofte skal igennem flere mislykkedes behandlingsforløb med konventionel substitutionsmedicin før opstart i heroinbehandling. Det kan resultere i øget risiko for behandlingsafbrud, da patienterne muligvis ikke er medicinsk velbehandlet. Formålet med projektet er primært at undersøge effekten af heroinbehandling i forhold til behandlingsafbrud. Sekundært undersøges hvor lang tid, der går, før opstart i heroinbehandling efter indskrivning i konventionel substitutionsbehandling.

**Metoder.** Projektet er et registerbaseret retrospektivt longitudinelt kohortestudie, som inkluderer en kohorte på 1124 patienter indskrevet i KABS i perioden 2010-2021. Inklusion af patienterne sker over tid og baseline er indskrivningstidspunktet i konventionel substitutionsbehandling. Cox-regressionsanalyse anvendes i projektet til at undersøge risikoen for behandlingsafbrud for patienter i heroinbehandling sammenlignet med patienter i konventionel substitutionsbehandling. En overlevelsesanalyse undersøger tid til opstart i heroinbehandling efter start i konventionel substitutionsbehandling.

**Resultater.** Der er 65% mindre sandsynlighed for behandlingsafbrud for patienter i heroinbehandling, når der sammenlignes med konventionel substitutionsbehandling. HR er 0.35 (CI% 95 0.18-0.68) med p-værdi 0.0019.

**Konklusion.** Primære fund i projektet er, at heroinbehandling nedsætter risikoen for behandlingsafbrud. Sekundære fund er, at unge under 36 år starter oftest og hurtigst i heroinbehandling. Geografisk ulighed til adgang til heroinbehandling er en mulig årsag til, at patienter fra Fyn, Jylland og Region Sjælland starter hurtigere i heroinbehandling. Patienter, hvis primære stof er heroin, kommer oftere og hurtigere i heroinbehandling. Projektets har høj intern og ekstern validitet i Danmark og øvrige nordiske lande.

## **Abstract**

**Background.** Opioid addiction is a complex chronic disease with a high risk of drop out, and patients suffering from an opioid addiction benefit from long-term opioid maintenance treatment. Heroin-assisted treatment has been part of the opioid maintenance treatment in Denmark since 2010. The treatment is for patients who do not achieve stability with conventional opioid maintenance treatment. The prescribed heroin is offered under controlled and safe conditions and under the supervision of specialized healthcare professionals.

**Objective.** The hypothesis in this thesis is that there is only a slight difference between patients in heroin-assisted treatment and conventional opioid maintenance treatment despite patients in heroin-assisted treatment being categorized as “hard to treat”. From a clinical point of view patients with opioid addiction have several unsuccessful courses of treatment with conventional opioid maintenance treatment before they are prescribed a heroin-assisted treatment. It is possible that this poses a risk factor for drop out if the medical treatment is ineffective for some patients. The aim of this thesis is primarily to examine the effect of heroin-assisted treatment with a view to drop out. Secondary examination of the length of time between starting heroin treatment after entering conventional substitution treatment.

**Methods.** This is a registry-based retrospective longitudinal cohort study, which includes a cohort of 1124 patients admitted to KABS between 2010- 2021. The baseline is defined when patients start the substitution treatment and admission happens over time. A Cox regression model is used to investigate the effect of heroin-assisted treatment associated with treatment drop-out compared to opioid maintenance treatment. A survival analysis is used to describe risk factors for the time before admission in heroin-assisted treatment.

**Results.** Patients in heroin-assisted treatment have a 65% less probability for drop-out, compared with patients in opioid maintenance treatment. HR is 0.35 (CI% 95 0.18-0.68) with p-value 0.0019.

**Conclusion.** Main findings in this thesis show that heroin-assisted treatment reduces the risk for drop-out. Secondary findings are that young people under the age of 36 begin with heroin-assisted treatment quicker and more frequently. Patients from Funen, Jutland and region Zealand begin with heroin-assisted treatment quicker, which indicates geographical inequality in the access. Patients with heroin as their primary drug begin with heroin-assisted treatment quicker and more frequently. The thesis has a high internal and external validity in Denmark and the Nordic countries.

## Indhold

<b>INTRODUKTION .....</b>	<b>8</b>
<b>Opioidafhængighed.....</b>	<b>9</b>
<b>Årsager og risikofaktorer.....</b>	<b>10</b>
<b>Konsekvenser .....</b>	<b>11</b>
<b>Social eksklusion.....</b>	<b>12</b>
<b>Behandling af opioidafhængighed .....</b>	<b>13</b>
<b>Non-farmakologisk behandling .....</b>	<b>15</b>
<b>Farmakologisk behandling .....</b>	<b>16</b>
Konventionel substitutionsmedicin - Buprenorfin .....	17
Konventionel substitutionsmedicin - Metadon.....	18
Substitutionsmedicin - Diacetylmorfin (heroin).....	18
<b>Behandlingseffekt af opioidafhængighed.....</b>	<b>18</b>
<b>Heroinbehandling .....</b>	<b>20</b>
<b>Samfundsøkonomisk perspektiv .....</b>	<b>23</b>
<b>Heroinbehandling i Danmark.....</b>	<b>24</b>
<b>Formål .....</b>	<b>26</b>
<b>Forskningsspørgsmål .....</b>	<b>27</b>
<b>METODE .....</b>	<b>27</b>
<b>Studie design .....</b>	<b>28</b>
<b>Studiepopulation .....</b>	<b>28</b>
<b>Data .....</b>	<b>28</b>
<b>Variabler .....</b>	<b>29</b>
Uafhængige variabler .....	30
Afhængige variabler .....	31
<b>Confoundere .....</b>	<b>32</b>
<b>Analysemetoder.....</b>	<b>32</b>
<b>Overlevelsesanalyse .....</b>	<b>32</b>
<b>Cox regressionsmodel .....</b>	<b>33</b>
<b>Litteratursøgning .....</b>	<b>34</b>

<b>RESULTATER</b> .....	<b>35</b>
<b>Specifikke variable ved baseline inklusiv missing data</b> .....	<b>35</b>
<b>Opstart i heroinbehandling</b> .....	<b>40</b>
<b>Behandlingsafbrud for patienter i konventionel substitutionsbehandling</b> .....	<b>45</b>
<b>Behandlingsafbrud for patienter i heroinbehandling</b> .....	<b>50</b>
<b>DISKUSSION</b> .....	<b>52</b>
<b>Primære fund</b> .....	<b>52</b>
<b>Sekundære fund</b> .....	<b>54</b>
Kommune .....	54
Stof .....	55
Alder .....	56
Køn .....	57
<b>Metodiske overvejelser og begrænsninger</b> .....	<b>57</b>
<b>Studiedesign</b> .....	<b>58</b>
<b>Studiepopulation</b> .....	<b>58</b>
<b>Bias</b> .....	<b>59</b>
<b>Validitet</b> .....	<b>62</b>
<b>PUBLIC HEALTH PERSPEKTIV</b> .....	<b>62</b>
<b>Patientperspektiv</b> .....	<b>63</b>
<b>Politisk perspektiv</b> .....	<b>64</b>
<b>Samfundsøkonomisk perspektiv</b> .....	<b>65</b>
<b>Etisk perspektiv</b> .....	<b>65</b>
<b>Klinisk perspektiv</b> .....	<b>67</b>
<b>KONKLUSION</b> .....	<b>68</b>
<b>REFERENCER</b> .....	<b>69</b>
<b>BILAG 1; SØGEPROTOKOL FRA PUBMED</b> .....	<b>77</b>

## Introduktion

Opioidafhængighed er et stort samfundsmæssigt problem på grund af den medfølgende sygdomsbyrde. På verdensplan er incidensen for personer med opioidafhængighed steget fra 18.2 millioner i 1990 til 26.8 millioner i 2016. I 2016 blev det estimeret, at 3.6 millioner døde som følge af opioidafhængighed (1).

Opioidafhængighed er et af de mest komplekse og skadevoldende afhængighedssyndrom, som medfører kronisk adfærd af ødelæggende karakter med sociale, fysiske og/eller psykiske skader til følge for den enkelte. Adfærden er præget af destruktiv adfærd, der først og fremmest er selvdestruktiv, men har også negative sociale konsekvenser (2).

Effektive behandlingstilbud af opioidafhængighed er essentielle for at håndtere det folkesundhedsmæssige problem (1). I Danmark skønnes at være cirka 20.000 højrisikobrugere med et mere vedvarende forbrug af opioder, som har medført fysiske, psykiske og/eller sociale skader (3). I Danmark er indskrevet cirka 7000 patienter årligt i substitutionsbehandling. I perioden 2010-2020, har der været indskrevet 573 patienter i heroinbehandling (4).

Indeværende projekts primære formål er at undersøge effekten af heroinbehandling med henblik på behandlingsafbrud. Sekundært undersøges hvor lang tid der går før opstart i heroinbehandling efter indskrivning i konventionel substitutionsbehandling. Det har ikke været muligt at finde lignende studier, hvorfor det vurderes, at projektets formål ikke tidligere er undersøgt i Danmark.

## Opioidafhængighed

Afhængighed er et kontroversielt emne, der tiltrækker stor opmærksomhed og kan fremkalde debatter med megen stigma og mange holdninger. Lægmænd vil bruge ordet afhængighed i relation til "at være afhængig af noget", for eksempel deres morgenkaffe, mens andre kan omtale sig selv som afhængige af motion, det vil sige en bestemt adfærd. I medicinske termer er afhængighed, mere specifikt rusmiddelafhængighed, defineret som en medicinsk diagnose med et sæt af kriterier. "Afhængighedssyndrom" defineres i International Classification of Diseases and Health (ICD-10):

Afhængighedssyndrom er en klynge af fysiologiske, adfærdsmæssige og kognitive fænomener, hvor brugen af stof har langt højere prioritet for en given person end anden adfærd, som tidligere blev vægtet højt. En central beskrivende egenskab ved afhængighedssyndromet er trang til at tage psykoaktive stoffer, alkohol eller tobak. Ved tilbagefald til rusmiddelbrug, efter en periode med



afholdenhed, sker en hurtigere aktivering af andre træk ved syndromet, end der sker hos personer, som ikke tidligere har været afhængige (5).

Kompleksiteten i afhængighedssyndrom indebærer, at der er behov for at tilbyde forskellige behandlinger og terapier, som hver især beskæftiger sig med en bestemt forklaring på de adfærdsmæssige problemstillinger, der ses ved afhængighed (6).

Opioidafhængighed behandles medicinsk med substitutionsmedicin som metadon, buprenorphin, buprenorphin/naloxon og diacetylmorfin(heroin). Diagnosen kræver, at mindst tre af følgende symptomer er til stede i mindst én måned eller gentagne gange inden for et år (7):

- Trang ("Craving")
- Svækket evne til at styre indtagelsen, standse eller nedsætte brugen
- Abstinenssymptomer eller stofindtagelse for at ophæve eller undgå disse
- Toleransudvikling
- Dominerende rolle med hensyn til prioritering
- Vedblivende brug trods erkendt skadevirkning

Opioider er en gruppe af stoffer, som binder sig til opioidreceptorerne i blandt andet centralnervesystemet, hvor de har en smertestillende effekt. Afhængigt af hvilke opioider der indtages, vil virkningen komme til udtryk i form af døsighed, muskelafspænding og sløret bevidsthed. Den maksimale effekt ses ved udpræget følelse af velbehag, der kan minde om eufori. Andre, ofte uønskede virkninger af opioider, er kvalme, forstoppelse og hæmning af åndedrættet. En vigtig undergruppe af opioider er opiater, der fremstilles af opiumsvalmuer som for eksempel morfin og heroin. Der findes en række syntetiske opioider, som ikke er kemisk beslægtet med opiaterne, eksempelvis metadon, buprenorphin og fentanyl. Fælles for opioider er, at de er meget vanedannende med risiko for at udvikle afhængighed (7, 8). I indeværende projekt anvendes fællesbetegnelsen opioider, og der skelnes ikke mellem opioider og undergruppen opiater.

## **Årsager og risikofaktorer**

Årsagsforklaringen til opioidafhængighed er gennem årene blevet undersøgt af forskere og diskuteret blandt klinikere. Et studie fra USA i 1960 viste opsigtsvækkende resultater af amerikanske soldaters brug af opioider og udvikling af afhængighed under Vietnam krigen; 34% af soldaterne anvendte opioider og 20% udviklede opioidafhængighed under krigen. Det mest overraskende ved resultaterne var, at kun 1% af soldaterne var afhængige af opioider et år efter

hjemkomst på trods af, at 10% fortsat anvendte stoffer (9, 10). Resultaterne medførte diskussioner blandt forskere om årsagen til opioidafhængighed. Diskussionerne handlede om, hvorvidt afhængighed var genetisk betinget, en hjernesygdom eller en kronisk sygdom forårsaget af interagerende faktorer af biologisk, psykisk og social karakter (11).

De seneste år er der forsket i genetiske årsagssammenhæng. Genetiske undersøgelser belyser, at arvelighed er associeret med afhængighed, og at heroin er det stof med den største genetiske betydning. Genetiske studier beskriver specifikke gener, som er relateret med afhængighedsadfærd, herunder fænotyper som impulsivitet, risikovillighed og stress respons, som er knyttet til personlighed og psykologiske personlighedstræk. Disse fænotyper øger risikoen for at udvikle opioidafhængighed (12).

Årsager til at personer starter med at indtage opioider, er for at opnå en euforiserende følelse eller for at smertedække svære smerter. Dette kan føre til opioidafhængighed, som indebærer øget tolerance med abstinenser som følge.

En risikogruppe er unge i alderen 18-25 år, hvor opioidafhængighed kan være ødelæggende for muligheden for at uddanne sig og få et arbejde. Endvidere øges risikoen for, at den unge starter på kriminelle aktiviteter for at skaffe penge til illegale stoffer. Et studie finder, at særligt unge har en øget risiko for afhængighedsadfærd, da de oplever en større positiv feedback fra opioidreceptorerne og færre abstinenssymptomer end ældre personer (8).

En anden risikogruppe er personer med dobbeltdiagnose som for eksempel opioidafhængighed og psykisk lidelse. Årsagssammenhængen mellem opioidafhængighed og psykisk lidelse er uklar, samt om der er fælles risikofaktorer, der bidrager til komorbiditet. Relevansen af komorbiditet, ved rusmiddelbrug og psykiske lidelser, er primært vanskelighederne med at stabilisere begge tilstande. Patienter med dobbeltdiagnose har ofte lavere hyppighed i forhold til at opnå behandlingssucces, højere grad af psykiatriske indlæggelser og højere forekomst af selvmord end personer uden psykiatrisk komorbiditet (13). Personer med psykisk lidelse udvikler oftere sværere afhængighed end baggrundsbefolkningen. Yderligere har patienter med dobbeltdiagnose flere akutindlæggelser, et mere komplekst symptombillede og flere modtager førtidspension sammenlignet med personer, der kun har en psykisk lidelse (14).

Der er blandt forskere i dag enighed om, at årsager til og risikofaktorer for opioidafhængighed er langt mere kompleks end én primær udløsende faktor (8, 12).

## Konsekvenser

For den enkelte person kan årsagerne for at indtage opioider være multiple, men konsekvenserne har ofte alvorlig og skadelig karakter. I værste fald ses tidlig død blandt andet på grund af overdosis og alvorlig sygdom, ligesom øget risiko for blodoverførte sygdomme, kriminalitet, prostitution, hjemløshed samt psykisk og social mistrivsel i nære og familiære relationer (15, 16). Personer med opioidafhængighed, kan have nedsat social funktionsevne, som påvirker evnen til at engagere sig i meningsfulde sociale relationer (17).

På samfundsniveau er opioidafhængighed associeret med negative helbreds-konsekvenser, der ifølge det internationale mål Disability Adjusted Life Year (DALY) beskriver sygdomsbyrden. I rapporten "The Global Burden of disease Study 2017" rapporteres sygdomsbyrden for personer med rusmiddelbrug, at 42 millioner leveår gik tabt som følge af funktionsnedsættelse og for tidlig død. Opioidafhængighed udgør den største sygdomsbyrde inden for rusmiddelafhængighed og repræsenterer næsten 80% af de 42 millioner tabte leveår. Sammenlignes stofrelaterede dødsfald blandt mænd og kvinder rapporteres en kraftig stigning hos kvinder på 92% og 63% hos mænd (18-20).

I Danmark blev i 2019 ifølge Sundhedsstyrelsen registreret 265 stofrelaterede dødsfald. Der er tale om en lille stigning i forhold til 2018, men stigningen er ikke signifikant, og antallet er på samme niveau som i de senere år. Sundhedsstyrelsens opgørelse følger monitoreringsmetoden defineret af European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (13, 21).

Sygdomsbyrden for personer med opioidafhængighed er ikke kortlagt i Danmark, men sygdomsbyrden er monitoreret for stofafhængighed. For personer med stofafhængighed rapporteres 14.000 tabte leveår blandt mænd og 4.800 tabte leveår blandt kvinder. Til sammenligning er sygdomsbyrden for tobaksrygere 58.000 tabte leveår blandt mænd og 38.000 tabte leveår blandt kvinder. Alkoholrelaterede diagnoser medfører 32.000 tabte leveår blandt mænd og 10.000 tabte leveår blandt kvinder. Opioidafhængighed er sammenlignet med rygning og alkohol knap så udbredt, hvorfor den procentuelle betydning af tabte leveår er høj (12). Trods den lavere forekomst af stofafhængighed er sygdomsbyrden forbundet med store sociale og økonomiske konsekvenser. Årligt koster stofafhængighed samfundet 130 millioner kroner i sekundærsektoren og 3.5 milliarder kroner ved tabt produktion, såsom førtidspension og tidlig død (22).

Opioider anskaffes ofte på ulovlig vis i modsætning til tobak og alkohol og vil derfor oftere optræde sammen med en række andre sociale konsekvenser som eksempelvis kriminalitet. Flere studier har undersøgt forholdet mellem personer med opioidafhængighed og kriminel aktivitet (23, 24, 25).

Resultaterne viser, at personer med opioidafhængighed oftere er involveret i kriminelle aktiviteter for at skaffe penge til illegale stoffer (26). Dog er der personer med opioidafhængighed, som ikke er involveret i kriminel aktivitet, ligesom der er personer i det kriminelle miljø, som ikke repræsenterer personer med opioidafhængighed.

## **Social eksklusion**

Personer med opioidafhængighed er i en social udsat position i samfundet på grund af associationen mellem afhængigheden og dårlige levekår såsom lav eller ingen uddannelse, kriminalitet, prostitution, arbejdsløshed, fattigdom, hjemløshed og ufrivillig social eksklusion. Social eksklusion er en kompleks og multidimensional proces. Den involverer mangel på ressourcer, rettigheder, ydelser og tilbud samt eksklusion i at deltage i normale sociale relationer og aktiviteter, som majoriteten af befolkningen har til rådighed og adgang til enten på det økonomiske, sociale, kulturelle eller politiske område. Det påvirker både individets livskvalitet og retfærdighed og sammenhængskraften i samfundet som helhed (27).

Social eksklusion indebærer, at mulighederne for at afbøde eller undgå de negative sociale konsekvenser af sygdom, dårligt helbred og dårlig social funktion er vanskelig og med risiko for fastholdelse i en socialt udsat position i samfundet (27).

Personer, som er socialt udsatte og samtidigt har et rusmiddelbrug, har større risiko for at begå en kriminel handling og blive udnyttet indenfor miljøer med vold, fattigdom eller prostitution. Der ses sammenhæng mellem at være socialt udsat, blive udnyttet negativt, dårligt mentalt helbred og rusmiddelbrug, som øger risikoen for at begå kriminelle handlinger. Den onde spiral belyser kompleksiteten af social eksklusion (28). En person, som er socialt udsat er, ifølge Rådet for Socialt Udsatte, ofte i risiko for stigmatisering, diskrimination, udstødelse og personlig deroute. Det refererer til mennesker, som lever et liv, som de fleste ikke forstår eller vil betegne som et godt liv (29).

Stigmatisering er en social proces, som foregår mellem mennesker. For personer, som er afhængige af opioider, er der skyld og skam forbundet med afhængigheden. Der er ingen patientpopulation, som er blevet mere stigmatiseret gennem tiden end patienter med opioidafhængighed. Stigmatiseringsprocesser kan ikke forstås uafhængigt af det omgivende samfund og de relationer, som de berørte personer har til hinanden (30, 31).

Tidligere havde samfundet en mere moraliserende tilgang til personer med opioidafhængighed. Personer blev betragtet som selvforskyldte i egen livssituation, og at "de skulle tage sig sammen". Igennem tiden er der sket et skift fra den moraliserende tilgang til den nuværende helhedsorienterede indsats og behandling. I dag anses personer med opioidafhængighed som kronisk syge patienter. Behandlingen er ikke kun rettet mod selve forbruget men også mod de medfølgende sociale og helbredsmæssige konsekvenser (32, 33).

## **Behandling af opioidafhængighed**

Tilbud om og adgang til behandling af opioidafhængighed varierer fra land til land. Flere lande kræver sundhedsforsikringer, eller at patienter selv betaler for både farmakologisk behandling og non-farmakologiske ydelser. I nogle lande finansieres behandlingen af offentlige systemer. Studier fra lande med anden velfærdsmodel end Danmark, kan have lav generaliserbarhed i relation til danske forhold, da behandlingstilbuddene har varierende karakter.

I Danmark overtog kommunerne myndighedsansvaret fra amterne ved kommunalreformen i 2007 for alle former for rusmiddelbehandling. Kommunerne har ansvaret for at koordinere og integrere den non-farmakologiske og den farmakologiske behandling samt øvrige sociale støttetilbud for at skabe en helhedsorienteret indsats for den enkelte patient (34).

Stort set alle danske kommuner har i dag behandlingstilbud til personer med rusmiddelbrug. Imidlertid er der stor variation i organiseringen i kommunerne. Cirka halvdelen af kommunerne driver deres egne kommunale tilbud, mens andre har indgået samarbejdsaftaler med nabokommuner eller med regionale tilbud (35).

Behandling tager afsæt i en skadesreducerende tilgang, som omfatter en række pragmatiske strategier. Fokus er at øge livskvaliteten hos patienter med opioidafhængighed. Begrebet skadesreduktion beskriver en tilgang til behandling, som sigter mod at reducere de sundhedsmæssige, sociale og økonomiske skader af rusmiddelbrug uden at insistere på stoffrihed (36, 37).

Behandling af opioidafhængighed er helhedsorienteret og tager afsæt i henholdsvis farmakologisk og non-farmakologisk behandling.

Den non-farmakologiske behandling kan være afgiftning, hvor abstinenssymptomerne ikke behandles med medicin, men hvor patienten afventer, at opioiderne er ude af kroppen i en ofte lidelsesfuld og langvarig proces. En anden behandling kan være social behandling, hvor patienten

kommer hos en behandler, som giver råd, vejledningen og arbejder med handlemønstre relateret til opioidforbruget (38).

Den farmakologiske behandling kan bestå af metadon, buprenorphin/naloxon eller diacetylmorfin (heroin) (7).

Udelukkende den farmakologiske behandling med metadon, buprenorphin og diacetylmorfin har en signifikant effekt på forebyggelse af overdosisilfælde, som medfører død. Farmakologisk behandling bør suppleres med non-farmakologisk behandling for at give en helhedsorienteret indsats og opnå størst effekt af behandlingen (38).

### **Non-farmakologisk behandling**

Den non-farmakologiske rusmiddelbehandling udspringer fra Bekendtgørelse af lov om social service §101 og beskriver den sociale behandling. Loven indebærer, at den sociale behandling skal opstartes senest 14 dage efter patientens første henvendelse. Her skal foretages en helhedsorienteret individuel afdækning af patientens problemer og behov, inden behandlingen bliver iværksat. Dertil skal udarbejdes en behandlingsplan for alle patienter ved behandlingens start (39).

Målet med den sociale behandling afhænger af en helhedsvurdering af patientens behov, ressourcer og ønsker. Med udgangspunkt i patientens situation omfatter behandlingen ikke-medicinske indsatser, der har relevans for behandling af opioidafhængigheden. Indsatserne har til formål at reducere sociale, psykiske og fysiske barrierer og forstærke patientens ressourcer for at muliggøre ophør, reduktion eller forebygge en forværring af rusmiddelbruget eller reducere skader. Indsatsen må derfor planlægges individuelt og i samarbejde med patienten (40).

I praksis er der tre varianter af social behandling; ambulant, dag-og døgnbehandling. Ambulant behandling kan karakteriseres som et lav intensitets tilbud, hvor behandlingens varighed og intensitet kan variere afhængigt af patients behov. Dagbehandling er et intensivt behandlingsforløb, hvor patienterne typisk møder alle hverdage. Døgnbehandling er det mest omfattende behandlingstilbud, som indebærer, at patienten bor på behandlingsstedet i en afgrænset periode (40).

Den sociale behandling kan bestå af tematiserede individuelle samtaler, gruppebehandling, miljøterapi, stofedukation og sociale aktiviteter, som varetages af en tværfaglig personalegruppe (40). God social rusmiddelbehandling er baseret på evidensbaserede metoder og aktuelt bedste

viden fra praksis. Der findes flere sociale indsatser, som i internationale randomiserede kontrollerede studier har vist dokumenteret effekt på at reducere rusmiddelbrug (41). Sociale indsatser kan have effekt på forskellige aspekter af den enkelte persons udfordringer. Valget af metode bør tilpasses patientens funktionsniveau og understøtte den sociale, psykiske og fysiske trivsel, så patienten får størst muligt udbytte af rusmiddelbehandlingen. Indsatser kan blandt andet være 1) Den motiverende samtale som er en behandlingsform, der har vist signifikant effekt, og som er undersøgt med flest patienter med rusmiddelproblemer. Indsatsen er enkel at anvende og er omkostningseffektiv. Den motiverende samtale, som anvendes ofte til at motivere patienter med rusmiddelbrug til at starte i social behandling og dermed som et element i et længere behandlingsforløb, 2) Kognitiv terapi, som er struktureret samtaleterapi, der fokuserer på sammenhængen mellem følelser, tanker og handlinger og kan anvendes i individuelle- og gruppeforløb, 3) MOVE, som er et struktureret behandlingsforløb, der kombinerer samtaleteknikkerne fra den motiverende samtale og kognitiv terapi med en række strukturelle elementer. Det kan blandt andet være gavekort for fremmøde og påmindelser via sms. MOVE henvender sig til unge i alderen 18-25 år, 4) Tilbagefaldsforebyggelse, som er en behandlingsindsats, hvis mål er at forebygge tilbagefald og fastholde positive resultater af den egentlige behandling (42-44).

## **Farmakologisk behandling**

Den farmakologiske del af rusmiddelbehandlingen tager afsæt i Bekendtgørelse af Sundhedslovens § 142, som vedrører den lægelige behandling. Kommunerne er forpligtet til at tilbyde vederlagsfri behandling senest 14 dage efter, at en patient har henvendt sig til kommunen med ønske om at komme i lægelig behandling. Der er frit valg mellem behandlingsstederne, og det er ikke et krav at vælge behandling i egen bopælskommune. Behandling med lægeordineret heroin er ikke omfattet af reglen om frit valg, da behandlingsformen kræver en lægelig henvisning (45).

Medicinsk behandling af opioidafhængighed defineres som substitutionsmedicin og inkluderer metadon, buprenorphin og heroin. I indeværende projektet opdeles substitutionsmedicin i henholdsvis konventionel substitutionsbehandling og heroinbehandling. Konventionel substitutionsbehandling er metadon og buprenorphin. Heroinbehandling er diacetylmorfin, som er det medicinske præparat i heroinbehandling, og kategoriseres ikke som konventionel substitutionsbehandling (4).

For konventionel substitutionsmedicin dominerer metadon sammenlignet med buprenorphin blandt alle patienter i behandling. I Sundhedsstyrelsens vejledning om den lægelige behandling af

patienter med opioidafhængighed fremgår det, at kombinationspræparatet buprenorfin/naloxon bør anvendes som førstevalgspræparat på grund af mindre risiko for overdosis. Buprenorfin, buprenorfin/naloxon, metadon, diacetylmorfin(heroin) er de lægemidler, der er registrerede til behandling af opioidafhængighed i Danmark. Heroinbehandling tilbydes til en begrænset gruppe patienter, som ikke profiterer af substitutionsbehandling med metadon og buprenorfin. Heroinbehandling indføres som et led i et paradigmeskift. Formålet med buprenorfin og metadon er udelukkende at fjerne abstinenser og trang, hvorimod heroinbehandling tillader en potentiel ruspåvirkning (4).

Beslutningen om at tilbyde substitutionsmedicin træffes på baggrund af en klinisk vurdering. Substitutionsbehandling skal være relevant i forhold til at realisere de mål, der indgår i en eventuel social handleplan. Supplerende til disse generelle overvejelser skal følgende betingelser være opfyldt (7).

- Der skal foreligge en diagnose for afhængighed af opioider
- Personen med opioidafhængighed skal ønske behandlingen, da behandlingen er frivillig

### **Konventionel substitutionsmedicin - Buprenorfin**

Buprenorfin er en partiel agonist med virkning på  $\mu$ -opioid-receptoren med høj affinitet til denne. Partiel agonist betyder, at lægemidlet virker som en agonist, medmindre opioidreceptorerne er mættet med en anden agonist. Buprenorfin vil i kraft af sin højere receptoraffinitet virke som en antagonist og dermed udløse en abstinensstilstand, såkaldte præcipiterede abstinenser. Buprenorfin findes i to lægemiddeltyper: mono-buprenorfin eller buprenorfin i kombination med naloxon (buprenorfin/naloxon). Naloxon er en antagonist med virkning på  $\mu$ -opioid-receptoren. Formålet med naloxonbestanddelen er at begrænse intravenøst brug af resoribletformen og mindske spredning til det illegale marked (7).

Buprenorfin er mindre respirationsdeprimerende og sederende end rene agonister som morfin og metadon. Risikoen for dødelige forgiftninger er minimal, selv hos personer som ikke er tilvænnet medicinen. På grund af buprenorphins større sikkerhed sammenlignet med metadon, bør flest mulige patienter med opioidafhængighed behandles med buprenorfin (7).



## **Konventionel substitutionsmedicin - Metadon**

Metadon er en ren opioidagonist. Metadon kan forebygge abstinenssymptomer i mere end 24 timer. Hos flertallet af patienter kan metadon reducere eller eliminere stoftrang. Ved korrekt dosering kan metadon blokere for den euforiserende virkning af sædvanligt anvendte heroinmængder. Princippet ved dosering af metadon er; 1) at give så høj dosis, at stoftrangen reduceres mest muligt, og at abstinenssymptomer blokeres i 24 timer og 2) at give så lav dosis, så de normale psykomotoriske funktioner ikke påvirkes nævneværdigt. Metadon kan medføre forlænget QTc interval, som kan fremprovokere hjertearytmier, såsom torsades de pointes og ventrikelflimmer, der efter kort tid kan udløse hjertestop (7).

## **Substitutionsmedicin - Diacetylmorfin (heroin)**

Diacetylmorfin er et semisyntetisk morphinderivat med udtalt toleransudvikling og potentiale for tilvænning. Det trænger væsentligt hurtigere gennem blod-hjerne-barrieren end morfin, hvilket medfører en mere intens og hurtigt indsættende virkning. Diacetylmorfin har i sig selv kun en beskedne effekt, men omdannes hurtigt til en række farmakologisk aktive nedbrydningsprodukter. Heraf tilskrives 6-mono-acetylmorfin (som er 3-10 gange mere potent end morfin) den akut indsættende virkning («suset»), mens morfin-3- $\beta$ -glucuronid og morfin-6- $\beta$ -glucuronid menes at være ansvarlige for den fortsatte eufori og sedation.

Diacetylmorphins sederende effekt forstærkes ved samtidigt indtag af alkohol, benzodiazepiner og barbiturater. Diacetylmorphins nedbrydningsprodukter udskilles først og fremmest med urinen, hvorfor der kan ses ophobning ved svært påvirket nyrefunktion.

Ved forgiftning ses bevidsthedssvækkelse, stigende til koma, blodtryksfald, respirationsstop, lungeødem, hypoxi og hjertestop. Hos personer, som ikke er tilvænnet medicinen, kan indgift af selv små mængder diacetylmorfin have dødelig udgang (46).

## **Behandlingseffekt af opioidafhængighed**

Behandling af opioidafhængighed tager udgangspunkt i patientens individuelle målsætning, som kan være ophør, reduktion af rusmiddelbrug eller stabilisering, som indebærer en fastholdelse af et reduceret rusmiddelbrug (7).

Effekten af den samlede behandlingsindsats skal vurderes på den enkelte patients situation. Det er ikke muligt at vurdere behandlingseffekt udelukkende på rusmiddelbruget. Det gælder ikke mindst for patienter, hvis behandlingsformål ikke er ophør af medicin og illegale rusmidler. Her kan reduktion af rusmiddelbrug og forbedret social- og sundhedsmæssig tilstand være de primære behandlingsmål. Andre faktorer, som har betydning for effekt af behandling, er forbedring af fysisk og psykisk helbredstilstand, reduktion/ophør af kriminell aktivitet, øget evne til at indgå i sociale og beskæftigelsesrelaterede sammenhænge samt bedre forhold til socialt netværk (47).

I dansk og international forskning monitoreres effekten af medicinsk og social rusmiddelbehandling. Resultaterne, som gælder på tværs af stoftype og behandling, viser at, 20-30 % af patienterne, der udskrives af behandling, har været fuldstændig stoffrie i hele opfølgingsperioden, når der evalueres 12 måneder efter udskrivning. Behandlingsresultater med ophør af medicin og illegale rusmidler er svært at opnå og har ikke ændret sig markant de seneste år, hverken i Danmark eller udlandet (1, 38, 47).

Den manglende udvikling i behandlingseffekten ses på trods af, at både social- og sundheds professionelle behandlere er bedre uddannede end tidligere. Der findes effektiv medicinsk behandling, og der er identificeret evidensbaserede metoder indenfor social behandling. Ekspertter inden for rusmiddelforskning anbefaler, at der skal forskes i at identificere risikofaktorer for behandlingsafbrud for patienter med opioidafhængighed (47).

Det kan være vanskeligt for personer med opioidafhængighed at opnå behandlingsstabilitet, da mange oplever tilbagefald til rusmiddelbrug eller behandlingsafbrud trods effektiv medicinsk behandling. Et primært mål med behandling af opioidafhængighed er at opnå behandlingsstabilitet. Behandlingsstabilitet er associeret med forbedret fysisk og psykisk livskvalitet, reduceret rusmiddelbrug, forbedret social funktion og reduceret sygelighed (48).

Internationale studier har undersøgt incidensen af behandlingsafbrud for patienter i metadonbehandling for opioidafhængighed. Resultaterne dokumenterer, at 53% stopper med behandling efter 6 måneder. Incidensen øges til 66% efter 12 måneder og 77% efter 24 måneder. Et andet studie, med en længere follow-up tid, har lignende resultater med en incidens på 46,3% efter 12 måneder, som øges til 58,8% efter 24 måneder. Efter 7 år i metadonbehandling er 87,6% af patienterne stoppet med medicinsk behandling (1).

For patienter i buprenorphin behandling ses lignende resultater. Et studie, som har undersøgt stabiliseringsraten i stedet for behandlingsafbrud, finder, at efter 6 måneder er incidensen på behandlingsstabilitet på 56,8% som efter 12 måneder reduceres til 45,4% (1).

Resultaterne i de forskellige studier er konsistente, hvor konventionel substitutionsbehandling med metadon er associeret med bedre behandlingsstabilitet end buprenorphin/naloxon (48).

I forhold til patienter i heroinbehandling er incidensen for behandlingsstabilitet efter 6 måneders behandling højere (88.0%) sammenlignet med oral metadon (69%). Lignende resultater findes efter 12 måneders behandling med heroinbehandling og metadonbehandling. Heroinbehandling er associeret med højere behandlingsstabilitet over længere tid end metadonbehandling (48).

Overordnet viser resultaterne, at incidensen for behandlingsafbrud øges over tid. Det er vanskeligt at fastholde personer med opioidafhængighed i medicinsk behandling til trods for, at det er en behandlingskrævende kronisk sygdom.

Konsekvenserne ved behandlingsafbrud er højere prævalens for depression og selvmord og øget risiko for død ved overdosis (12). Risiko for død er højest indenfor de første fire behandlingsuger med efterfølgende behandlingsafbrud. Flere studier påpeger vigtigheden af at forske i risikofaktorer for behandlingsafbrud for personer med opioidafhængighed således, at der kan indsættes mere intensiv støtte til patienter, som er særligt udsatte og forebygge tidlig død (1).

Internationale forskningsresultater viser, at patienter i heroinbehandling har en højere behandlingsstabilitet end patienter i konventionel substitutionsbehandling. Patienter i heroinbehandling har 88% højere behandlingsstabilitet mod 67% for metadonbehandling (1, 48).

## **Heroinbehandling**

Historisk blev heroin brugt som førstevalgspræparat til behandling af patienter med opioidafhængighed. I 1920'erne og endnu tidligere i Storbritannien, blev heroin anvendt til behandling af patienter med opioidafhængighed fra middelklassen. Heroinordinationerne blev kaldt det britiske system og fungerede op til 1960'erne. Herefter begyndte populationen af patienter med heroinafhængighed at stige voldsomt og behandlingen begyndte at ændre karakter. Metadon blev op igennem 1960'erne og 1970'erne det mest anvendte præparat. Dette skifte skete som følge af to forskere fra New York, Dole og Nyswander, som associerede metadon med et medicinsk præparat, modsat heroin. Forskere ved London's University College Hospital, Mitcheson og Hartnoll fandt i 1970'erne, at ordination med metadon gav større positive ændringer i behandlingen og burde være førstevalg, til trods for, at det ville øge det illegale marked for heroin. Disse resultater understøttede tidligere resultater fra USA og var derfor, som at sparke en åben dør ind. Det legitimerede den proces, som allerede var undervejs, og som psykiaterne på behandlingstilbuddene ønskede. Centrene blev fyldt op med patienter med opioidafhængighed, og

den terapeutiske del begyndte at få mere og mere indpas. Men heroin som medicinsk behandling var stadig nødvendig, da alle patienter med opioidafhængighed ikke profiterede af metadonbehandling. Tankerne om heroinbehandling blev igen aktiveret i 1975 for at give denne gruppe patienter sufficient behandling mod deres opioidafhængighed. På denne baggrund blev der igangsat forskningsprojekter i Schweiz, Holland, Tyskland, Spanien, Canada og England, som skulle undersøge betydning af at genopstarte tilbud om heroinbehandling (49, 50).

Schweiz var det første land til at opstarte studier omkring lægeordineret heroin til behandling af patienter med injicerbart rusmiddelbrug, som ikke profiterer af den konventionelle substitutionsbehandling med metadon. Schweiz valgte i 1994-1996, som følge af en national politisk strategi, at afprøve lægeordineret heroin som behandling, blandt andet for at komme de store stofscener, såkaldte "nåleparker", til livs i byerne. Det schweiziske forsøg var oprindeligt designet som et randomiseret kontrolleret forsøg, hvor associationen mellem injicerbar heroin og injicerbar metadon/morphin skulle undersøges. Heroin udløser i modsætning til metadon og morphin en øget histaminfrigørelse, som resulterer i det såkaldte stiksus. Det lykkedes derfor ikke at rekruttere patienter til metadon- og morphinbehandlingen. Studiedesignet blev derfor ændret til et prospektivt kohortestudie, som også inkluderede nogle randomiserede kontrollerede sub-studier, som sammenlignede injicerbar heroin med injicerbar metadon (51-54).

De positive resultater af studiet blev anerkendt af en international ekspertgruppe under WHO, som ikke kunne adskille effekterne af heroin fra effekterne fra den øvrige behandlingsindsats. Dette resulterede i flere randomiserede kontrollerede forsøg af heroinbehandling.

Holland lavede i 1995-1997 et randomiseret kontrolleret forsøg med lægeordineret heroin, både som injicerbar og inhalerbar heroin, som blev sammenlignet med effekten af oral metadon. Behandlingseffekten var signifikant højere ( $P = 0.0001$ ) i forsøgsgruppen med heroin end i kontrolgruppen med metadon (33, 55).

Det største randomiserede forsøg med heroinbehandling blev udført i Tyskland fra 2002-2005. Der blev oprettet klinikker i syv byer, og i alt 1032 patienter blev inkluderet i studiet (515 i heroinbehandling, 517 i metadon). Alle modtog intensiv psykosocial behandling. Efter to år viste resultaterne, at patienterne i heroingruppen opnåede høj signifikant forbedring i fysisk og mentalt helbred, ligesom illegalt forbrug af heroin og kokain blev signifikant reduceret. På baggrund af disse resultater blev heroinbehandling inkluderet i det tyske behandlingsprogram via en politisk beslutning fra 2008 (2, 56-58).

Spanien, Canada og England lavede sammenlignelige forsøg, og resultaterne viste, at heroinbehandling er en bedre behandling end konventionel substitutionsbehandling, for nogle patienter med manglende behandlingsstabilitet (55, 59, 32, 60, 61).

Et studie finder, at trang til heroin og illegalt forbrug af heroin bliver signifikant reduceret i heroinbehandling, men ikke i konventionel substitutionsbehandling. Dette skyldes formentlig forsyningssikkerheden for heroin i heroinbehandling, og at kvaliteten altid er den samme (62)

Alle studier finder fra forskellige "time points", at heroinbehandling forbedrer fysisk og mentalt helbred, nedsætter risikovilligheden i forhold til rusmiddelbrug, specielt deling af injektionsudstyr, reducerer kriminalitet og forbedrer social integration (52, 55, 63).

Patienterne i heroinbehandling er den mest homogene gruppe blandt patienter i rusmiddelbehandling. De har den højeste gennemsnitsalder, største erfaring med at injicere rusmidler og den laveste sociale integration (64). Der findes en stor psykiatrisk komorbiditet blandt patienter i heroinbehandling. Et tysk studie finder, at 47,2% af patienterne har mindst en psykiatrisk diagnose, som primært befinder sig inden for følgende spektre; stressrelaterede, funktionelle eller affektive lidelser. Studiet finder, at heroinbehandling har et bedre outcome end konventionel substitutionsbehandling, når det kommer til forbedring i helbredstilstand og reduktion af illegalt rusmiddelbrug hos både patienter med psykiatrisk komorbiditet og patienter uden psykiatrisk komorbiditet. Den signifikante forbedring blandt patienter med psykiatrisk komorbiditet henleder til, at psykiatrisk komorbiditet bør være et inklusionskriterium for heroinbehandling (65).

Heroinbehandling har vist sig at være en effektiv måde at behandle patienter med opioidafhængighed. Heroinbehandling kan potentielt være mindre sikkert end konventionel substitutionsbehandling og kræver særlig klinisk opmærksomhed for at håndtere større sikkerhedsudfordringer. Dette skyldes risiko for overdosis og sikkerhed omkring heroinens opbevaring og håndtering (63). Derfor er der restriktive rammer omkring heroinbehandling, som kræver, at patienterne fremmøder flere gange dagligt for at indtage heroinen. Mange potentielle kandidater til behandlingen vælger behandlingen fra på grund af disse kriterier og krav (64).

### **Samfundsøkonomisk perspektiv**

De schweiziske, hollandske og tyske forsøg er blevet evalueret ud fra et økonomisk perspektiv og resultaterne viser, at heroinbehandling i alle forsøg har favorable cost-benefit ratioer (55).

Heroinbehandling er i en Hollandsk cost utility analyse associeret med 0.058 flere kvalitetsjusterede leveår (QALY) per patient per år, hvilket svarer til en gennemsnitlig besparelse på 12.793 EURO per patient per år. Den højere pris på behandlingsudgifter kompenseres af færre udgifter til kriminalitetsomkostninger (66). Disse resultater understøttes i en engelsk cost effectiveness analyse (67).

En samfundsøkonomisk evaluering fra 2016 af lægeordineret heroin i Danmark konkluderer, at der overordnet er en positiv effekt på patienternes livskvalitet, overlevelse og kvalitetsjusterede leveår. Ligeledes er der faldende kriminalitetsomkostninger for de patienter, der bliver i behandlingen i mindst et år. Dette analyseresultat underbygger, at fastholdelse i heroinbehandling i længere tid er yderst vigtigt (68). Resultaterne er sammenlignelige med et studie fra Schweiz. Det viser, at patienter, der har været indskrevet i heroinbehandling i mindst fire år uden afbrydelser, har et stort fald i forekomsten af kriminel involvering for både moderate og alvorlige lovovertrædelser (69).

Heroinbehandling er den dyreste ambulante behandling sammenlignet med konventionel substitutionsbehandling, som indplacerer heroinbehandling på det højeste trin i stepped care modellen (68). Stepped care er en trappestige model, hvor de forskellige trin har forskellig behandlingsintensitet. Modellen har på det laveste trin en behandlingsform med lav behandlingsintensitet, som er konventionel substitutionsbehandling. Har behandlingen ikke den ønskede effekt, er det muligt at lade patienten bevæge sig op eller ned af trappestigen til en ny behandlingsform. Dette gentages indtil den ønskede effekt er opnået og er en vedvarende proces. Stepped care tilgangen regnes endvidere for at være omkostningseffektiv (70).

Heroinbehandling reducerer risikoen for, at personer med opioidafhængighed rekrutterer nye potentielle personer til at blive heroinafhængige, da stofsalg og distribution reduceres (55, 69). Flere politiske modstandere af heroinbehandling argumenterer med den såkaldte "honey-pot" effekt, som betvivler intentionerne med behandlingen. Modstanderne mener, at patienterne i heroinbehandling kommer for "gratis heroin" og påstår, at flere behandlingstyper medfører flere personer med opioidafhængighed, da incitamentet for medicinfrihed reduceres. Denne påstand modsiges af forskere og klinikere, som efterspørger flere forskellige behandlingsmuligheder, så behandlingen bliver endnu mere optimal for den enkelte patient (33, 64).

Ud fra et strukturelt og organisatorisk perspektiv er det en udfordring at indføre heroinbehandling, da det ofte giver modstand fra lokalsamfundet. Fælles for alle behandlingstilbud til patienter med opioidafhængighed, inklusiv heroinbehandling, er, at der er modstand mod placeringen af et behandlingscenter i lokalsamfundene, det vil sige "ikke i min baghave" (71). Beboere i naboeråder kan have frygt for, at en heroinklinik kan medføre uorden og kriminel adfærd fra

patienterne i området. Denne problematik er belyst i to undersøgelser under hensyntagen til, at mange ydre faktorer kan påvirke lokal kriminalitet. Undersøgelserne præsenterede, at heroinklinikker hverken havde positive eller negative indvirkninger på den offentlige sikkerhed i lokalsamfundet (54, 69, 72).

## **Heroinbehandling i Danmark**

I Danmark vedtog Folketinget i 2008 at indføre behandling med injicerbar lægeordineret heroin som et tilbud til personer med opioidafhængighed i Danmark, der fortsat har et injektionsmisbrug af illegale opioider til trods for længerevarende substitutionsbehandling. I marts 2010 modtog den første patient heroinbehandling. Fra 1. oktober 2013 blev det også muligt at behandle patienter med lægeordineret heroin i tabletform.

Politisk blev det besluttet, at der ikke var grundlag for yderlig forskning om lægeordineret heroinbehandling. Evidensen fra forsøg i udlandet blev i en litteraturgennemgang vurderet til at være tilstrækkelig til, at der ikke var behov for yderligere studier i en dansk kontekst. Behandlingen med lægeordineret heroin blev derfor indført i Danmark som en permanent ordning (73). En undtagelse bar heroinklinikken i Århus, hvor kommunalbestyrelsen vedtog, at heroinbehandlingens skulle starte som en treårig forsøgsordning. Behandlingen er i dag permanent i Århus.

Der er oprettet fem klinikker i Danmark i henholdsvis København, Hvidovre, Odense, Århus og Esbjerg. Klinikkerne er forskellige i størrelser, organisatorisk opbygning og drift. Både personalesammensætning varierer mellem klinikkerne, og der er forskel på, hvilke ydelser og indsatser de fem forskellige klinikker tilbyder i forbindelse med den helhedsorienterede heroinbehandling. Alle klinikkers rammesætning for heroinbehandling tager udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens Vejledning om ordination af diacetylmorfin (heroin) ved opioidafhængighed (4).

Formålet med heroinbehandlingens er primært at forebygge en forværring af patienternes helbredstilstand og på længere sigt at opnå en forbedring af patienternes livskvalitet, såvel helbredsmæssigt som socialt. Patienterne injicerer/indtager heroinen under overvågning og supervision af sundhedsfagligt personale på klinikkerne, og kan gøre dette op til to gange dagligt, hver dag, året rundt. Heroinbehandling er en højt specialiseret sundhedsfaglig behandling, og det sundhedsfaglige personale skal leve op til særlige uddannelsesmæssige og erfaringsmæssige krav opstillet af Sundhedsstyrelsen (4).

Patienterne er af Sundhedsstyrelsen defineret som gruppen af "hard to treat"-patienter. Det vil sige patienter, som er interesserede i at få hjælp til deres afhængighedsproblematik, men som er svære at hjælpe tilstrækkeligt i den konventionelle substitutionsbehandling. Der er tale om patienter, som oftest har flere længerevarende behandlingsforløb med metadon bag sig, inden de starter behandlingen med lægeordineret heroin (4).

Henvielse til heroinbehandling skal foregå efter en konkret lægelig vurdering med udgangspunkt i inklusionskriterierne, fastsat af Sundhedsstyrelsen. Den endelige indikation for heroinbehandling kan udelukkende stilles af den behandlingsansvarlige læge, der er godkendt af Sundhedsstyrelsen til at varetage heroinbehandling.

Den behandlingsansvarlige læge kan ordinere heroin som led i substitutionsbehandling ved opioidafhængighed, jævnfør bekendtgørelse om ordination af diacetylmorfin (heroin) som led i lægelig behandling af personer for stofmisbrug (46). Flere heroinklinikker inkluderer patienter ud over de rammesatte kriterier, heriblandt injektionstrang, risiko for overdosis og søgen efter rus (4).

Heroinbehandling kan kun udføres af autoriseret sundhedsfagligt personale, der har et grundigt kendskab til substitutionsbehandling samt den fysiske og psykiske komorbiditet ved rusmiddelbrug. Herudover skal det sundhedsfaglige personale kunne supervisere patienterne ved injektioner samt udøve akut behandling ved livstruende tilstande, som opioidoverdosis, anafylaktisk shock med videre (46).

Inklusionskriterier er:

- Alder over 18 år.
- Regelmæssigt intravenøst misbrug af ordinerede eller illegale opioider trods buprenorphin eller metadonbehandling inden for de forudgående 12 måneder.
- Ingen aktiv eller ubehandlet sværere psykiatrisk lidelse, der gør at patienten ikke kan medvirke til injektionsbehandlingen.
- Ingen sværere somatisk lidelse, som kontraindicerer behandling med injicerbar diacetylmorfin.
- Intet betydende alkoholmisbrug; dvs. at patienten skal være i stand til fremmøde to gange dagligt uden sværere alkoholpåvirkning eller alkoholabstinenssymptomer.
- Intet betydende misbrug af benzodiazepiner. Patienter i stabil behandling med benzodiazepiner er ikke ekskluderet fra injektionsbehandling.
- Ingen graviditet, amning eller aktuelle planer om graviditet.
- Accept af krav om fremmøde og superviseret selvadministration af injektionsbehandlingen.



Status for heroinbehandling i Danmark fra 2010-2020 er, at der i perioden har været indskrevet 573 patienter. Sammenlignet er der på årsbasis indskrevet 7000 patienter i konventionel substitutionsbehandling (4).

Sundhedsstyrelsen har i 2020 registeret årsager til, at patienter afsluttes i heroinbehandling (4). Der findes ikke danske undersøgelser, som analyserer associationen for behandlingsafbrud mellem patienterne i heroinbehandling og konventionel substitutionsbehandling.

## **Formål**

Hypotesen i projektet er, at der ikke er stor differens på patienter i heroinbehandling og patienter i konventionel substitutionsbehandling. Dette til trods for at patienter i heroinbehandling af Sundhedsstyrelsen beskrives som "hard to treat". Samfundet betragter patienter i heroinbehandling som de mest belastede på grund af svære medicinske, psykiatriske og sociale problemstillinger. Patientgruppen profiterer ikke af konventionel substitutionsbehandling, som kan indebære et illegalt forbrug af opioider. Patienternes adfærd kan være kaotisk og resultere i et ustabil fremmøde, eller at de trækker sig fra behandlingstilbuddene og isolerer sig fra omverden (63). Heroinbehandling bliver betragtet som endestationen indenfor substitutionsbehandling og kategoriserer patienter "hard to treat" sammenlignet med patienter i konventionel substitutionsbehandling (59).

Hypotesen i projektet anfægter denne kategorisering, som underbygges af kliniske erfaringer, da patienterne muligvis ikke er medicinsk velbehandlet i konventionel substitutionsbehandling. Dertil kan der gå lang tid, før patienterne opstartes i heroinbehandling, da de ofte skal igennem flere behandlingsforløb med konventionel substitutionsmedicin uden behandlingssucces. Det kan resultere i øget risiko for behandlingsafbrud.

Det primære formål med projektet er at undersøge effekt af heroinbehandling med henblik på behandlingsafbrud. Det sekundære formål er at undersøge tid til opstart i heroinbehandling.

## **Forskningsspørgsmål**

1. Hvilken effekt har heroinbehandling i forhold til risiko for behandlingsafbrud?
2. Hvor lang tid går der fra opstart i konventionel substitutionsbehandling til opstart i heroinbehandling?

## **Metode**

Projektet er et retrospektivt longitudinelt kohortestudie, der benytter data fra mere end ti års substitutionsbehandling i KABS. KABS er en forkortelse for Københavns Amts Behandlingscenter for Stofmisbrug, men navnet blev bevaret ved kommunalreformen for at skabe genkendelighed for patienterne og er dags dato blot et navn. I indværende projektet opdeles substitutionsmedicin i henholdsvis konventionel substitutionsbehandling og heroinbehandling.

Følgende afsnit præciserer de forskellige metoder, som er anvendt i projektet.

## **Studie design**

Projektet har et retrospektivt longitudinal kohorte studie design. Et longitudinelt kohortedesign defineres ved, at data indhentes for en gruppe af personer over tid, som deler en fælles situation/tilstand. Med baggrund i dette, kan der udarbejdes analyser og foretages sammenligninger af resultater inden for kohorten (74).

I projektet omfatter kohorten alle patienter i substitutionsbehandling i KABS fra 2010-2021. KABS drives af Glostrup Kommune og tilbyder behandling til personer med rusmiddelafhængighed på matrikler i henholdsvis Glostrup, Gentofte, Valby og Hvidovre.

Kohorten i projektet er en dynamisk kohorte, som vil sige, at inklusionen sker løbende, når patienterne kommer i substitutionsbehandling. Risikotiden varierer derfor fra person til person. Setting for projektet er data fra KABS' afdelinger i Glostrup, Gentofte og Hvidovre, da disse tilbyder substitutionsbehandling, inklusiv lægeordineret heroinbehandling.

## **Studiepopulation**

Studiepopulationen inkluderer i alt 1124 patienter over 18 år, som er indskrevet i substitutionsbehandling i KABS i perioden 10. januar 2010 til og med 23. august 2021. Målpopulationen er personer over 18 år i substitutionsbehandling i Danmark.

Alle patienter bidrager til analyserne med individuel risikotid afhængig af deres indskrivningstid. Nogle patienter er indskrevet tæt på projektets afslutningsdato, men da antallet er relativt lille, vil det umiddelbart ikke påvirke analyserne og resultaterne i projektet.

Patienter, som døde i perioden, bidrog hver især med risikotid indtil død, hvorefter de blev censureret i analyserne. I alt døde 150 patienter i perioden.

## **Data**

Data til projektet er indhentet gennem KABS' klientsystem for alle patienter i substitutionsbehandling i KABS.

Klientsystemet indeholder både interne data om social behandlingsintensitet og substitutionsbehandling samt eksterne data, som er indberettet til et nationalt register, Stofmisbrugsdatabasen.

De interne data defineres på patientniveau og beskriver behandlingsforløb over tid. Disse er defineret ved takstregistreringer, da KABS er en takstfinansieret virksomhed. Taksterne beskriver en tidsafgrænset behandling, både medicinsk og socialt, som betales af den kommune, som patienten tilhører og defineres som takst data. Disse data registreres maksimum seks måneder ad gangen og ændres i tilfælde af, at den medicinske behandling eller sociale intensitet i behandling ændres.

De eksterne data indberettes via KABS klientsystem til Stofmisbrugsdatabasen.

Stofmisbrugsdatabasen er en fælles indberetningsløsning for en række registre for behandling af personer med et rusmiddelbrug herunder Register over Stofmisbrugere i Behandling. Alle kommuner har pligt til at indberette oplysninger til Register over Stofmisbrugere i Behandling, når patienter indskrives i rusmiddelbehandling. Indberetning er selvrapporterede patientoplysninger i standardiseret skema, som indeholder blandt andet; hvilke stoffer og hvordan de indtages, risikoadfærd og alder, geografisk herkomst, socialøkonomiske karakteristika og behandlingstype (75). Baseline i projektet er defineret ud fra data, som er indberettet til Register over Stofmisbrugere i Behandling, ved indskrivningstidspunktet i konventionel substitutionsbehandling i KABS og omfatter alle patienter indskrevet i KABS.

Data i projektet er afgrænset til perioden 1. januar 2010 til 23. august 2021, da heroinbehandling først blev et behandlingstilbud i Danmark i 2010. Den ene medforfatter af projektet er ansat i KABS, hvorfor det har været muligt at få adgang til data. Med udgangspunkt i projektets formål blev data importeret fra KABS' klientsystemet som råmateriale til Excel.

## **Variabler**

En variabel er ikke blot defineret ud fra oplysninger om, hvad der er observeret men også ud fra oplysninger om hvor, hvornår og hvorledes observationerne er foretaget, og hvordan oplysningerne er blevet kodet og registreret (76).

Variabler defineres som henholdsvis afhængige og uafhængige variable. En afhængig variabel er, som navnet angiver, afhængig af den uafhængige variabel. I projektet undersøges, om den afhængige variabel bliver påvirket af de uafhængige variable.

Den uafhængige variabel er, som navnet antyder, uafhængig. Det vil sige, at den ikke påvirkes af andre variable. Den uafhængige variabel er således den påvirkende variabel, der påvirker den afhængige variabel (77).

Fordelen ved at have mange uafhængige variable i analyserne er, at det er muligt at teste for flere ting på én gang.

Alle data startede med at være råmateriale og er efterfølgende importeret til SAS OnDemand, SAS Studio, hvorefter de er kategoriseret og kodet til nye variable.

### **Uafhængige variable**

I projektet er følgende uafhængige variable valgt ud fra en klinisk erfaring, ligesom litteraturen finder, at flere af disse variable kan have indflydelse på effekt af heroinbehandling i forhold til risiko for behandlingsafbrud.

*Køn* og *aldersgruppe* er kategoriseret ud fra cpr-nummer i råmaterialet, som inden analysearbejdet blev anonymiseret. Aldersgruppe indeholder: 1)  $18 \leq 35$  år, 2) 36-50 år, 3)  $>50$  år.

*Formål* ved indskrivning i behandling kategoriseres som 1) medicinfri eller 2) medicin. Ved medicinfri er formålet ophør, hvorimod variabelen medicin inkluderer patientens ønske om reduktion af misbrug/medicin, stabilisering og tilbagefaldsforebyggelse. Årsagen til denne inddeling er, at differentiere patienter der ønsker ophør med medicin eller ønsker medicinsk behandling.

*Kommune* kategoriseres som 1) Storkøbenhavn, 2) Region Hovedstaden eksklusiv kommunerne i Storkøbenhavn, 3) Region Sjælland og 4) Fyn/Jylland. I kategoriseringen er der lagt vægt på den geografiske afstand til KABS.

*Stof* er det primære stof, der indtages ved indskrivning og opdeles i tre kategorier 1) heroin, 2) andre opiater og 3) andre stoffer. Heroin er isoleret, da der er en hypotese om, at patienter med forbrug af heroin oftere kommer i heroinbehandling. Andre opioider er en sammenlægning af metadon, buprenorphin og uoplyste opioider. Andre stoffer inkluderer alle andre stoffer end opioider såsom hash, benzodiazepiner og alkohol.

*Samliv* kategoriseres som 1) enlig og 2) samlevende. Enlig er kategoriseret ved, at patienten bor alene og uden samlever. Samlevende er kategoriseret ved, at patienten bor med familie, med partner eller lignende.

*Bolig* kategoriseres som 1) ja og 2) nej. Ja er kategoriseret ved, at patienten har egen bolig såsom lejet værelse, institutionsophold, selvstændig bolig eller lignende. Nej er kategoriseret ved, at patienten har oplyst, at vedkommende bor på gaden, hjemløs, hos familie/venner eller lignende.

*Etnicitet* kategoriseres som 1) dansk og 2) ikke dansk. Dansk sidestilles med at være etnisk dansk, hvor ikke dansk er kategoriseret ud fra, at patienten er efterkommer, flygtning eller indvandrer.

*Grundskole* kategoriseres som 1) ja og 2) nej og kategoriseres ved om 9. eller 10. klasse er gennemført i grundskolen. Ved ja har patienten gennemført og ved nej har patienten ikke gennemført grundskolen.

*Indtægt* kategoriseres som 1) løn, 2) førtidspension, 3) kontanthjælp og 4) andet. Løn indeholder oplysninger om aktivering, løn med tilskud, lønindkomst med videre. Førtidspension indeholder udelukkende førtidspension, ligesom kontanthjælp kun indeholder kontanthjælp. Andet inkluderer Statens Uddannelsesstøtte, sygedagpenge, prostitution, illegale aktiviteter og lignende.

*Injektion* er kategoriseret som 1) ja og 2) nej og defineres ved, om patienten har injiceret forud for indskrivning eller ej. Ved ja har patienten oplyst, at vedkommende har injiceret, og ved nej har patienten oplyst, at vedkommende ikke har injiceret. I kategoriseringen er der ikke blevet lagt væk på, om patienten har brugt rent injektionsudstyr, da det er irrelevant for projektet.

### **Afhængige variable**

I projektet er følgende afhængige variable valgt som beregningsfaktor for tid til opstart i heroinbehandling og behandlingsafbrud, som er outcome. Variableerne er anvendt i koden i SAS Studio for at kortlægge, hvornår patienterne starter i konventionel substitutionsbehandling, hvornår de overgår til heroinbehandling og hvornår de udgår af behandling.

*Ydelser* kategoriseres som intensiteten i social eller medicinsk behandling. Den sociale behandling kategoriseres som 1) basis, 2) tilsyn, 3) intensiv og 4) udvidet, som definerer intensiteten i den sociale behandling. Den medicinske behandling kategoriseres som 5) heroin eller

6) substitutionsmedicin. Substitutionsmedicin indeholder præparaterne metadon, buprenorphin og buprenorphin/naloxone

*Status* indeholder data om status ved behandlingsstop og med udgangspunkt i disse oplysninger er behandlingsafbrud defineret. Status kategoriseres som 1) medicinfri, 2) medicin eller 3) ikke færdigbehandlet.

### **Confoundere**

Variabler kan også fungere som confoundere. I analyserne er *køn, alder, bolig og etnicitet* valgt som confoundere ud fra klinisk erfaring og litteratur. En confounder er en uafhængig risikofaktor for outcome og skal have en relation til exposure.

Forskellige studier har belyst, at køn, alder, bolig og etnicitet kan være confoundere for behandlingsafbrud eller behandlingsstabilitet i substitutionsbehandling (1, 78, 79).

### **Analysemetoder**

Projektets formål er at undersøge effekt af heroinbehandling med henblik på risiko for behandlingsafbrud. Projektets analyser beregnes med overlevelsesanalyser, da kohorten bidrager med individuel risikotid. Overlevelsesanalysen kan beregne tid til event, som er tid til heroinbehandling. Da baseline er data for patienter i konventionel substitutionsbehandling, laves ligeledes overlevelsesanalyse for denne patientgruppe. Dette for at opnå større viden om risikofaktorer for behandlingsafbrud for alle patienter i konventionel substitutionsbehandling, da disse patienter ikke opnår heroinbehandling i den pågældende indskrivningsperiode. Ligeledes sammenlignes kategorierne for alle variabler i forhold til risiko for behandlingsafbrud for patienter i konventionel substitutionsbehandling.

Til at beregne Hazard Ratio for risiko for behandlingsafbrud i heroinbehandling anvendes Cox regressionsmodel med mulighed for justering af confoundere.

P-værdien er fastlagt med et statistisk signifikansniveau på  $<0.05$ . Konfidensintervaller er fastsat til 95% sandsynlighed. Alle analyser er foretaget i SAS OnDemand, SAS Studio.

### **Overlevelsesanalyse**

Overlevelsesanalyse handler om at undersøge tid til en given event, også kaldet overlevelsestid eller time-to-event. I projektet analyseres tid til opstart i heroinbehandling og tid til første

behandlingsafbrud for alle patienter i konventionel substitutionsbehandling. Behandlingsafbrud defineres ved mere end 14 dages fravær i behandling. Hvis en given event, som i dette projekt er tid til heroinbehandling eller tid til første behandlingsafbrud, vil forekomme for alle personer i en undersøgelse, vil det være muligt at anvende mange statistiske metoder. Dog har de fleste undersøgelser en tidsbegrænsning, og ikke alle personer når at opleve eventen. Dette betyder, at overlevelsestiden ikke er kendt for en del af kohorten, hvorfor der er lavet en censurering ved slutningen af observationstiden. I indeværende projekt er overlevelsestiden censureret for en gruppe patienter, hvis patienterne dør. Censurering antager, at patienterne har samme overlevelsesudsigter som dem, der ikke er censurerede (80, 81).

De to væsentlige termer i overlevelsesanalyse er overlevelsestid og hazard ratio (HR).

Overlevelsestid er sandsynligheden for, at et individ overlever fra starttidspunkt til et specifikt fremtidigt tidspunkt. I projektet er tidspunktet for behandlingsafbrud angivet ved et, tre og fem år. Hazard ratio er sandsynligheden for, at en patient, der til enhver tid er under observation, oplever eventen på et tidspunkt. Det måler den øjeblikkelige hændelsesrate, da den enkelte patient overlevede op til. I projektet er hazard ratioen analyseret for variable i forhold til behandlingsafbrud, således at analysen beskriver risikofaktorer eller beskyttende faktorer for et behandlingsafbrud for patienter i konventionel substitutionsbehandling (81).

### **Cox regressionsmodel**

Hazard Ratio er forholdet mellem risikoen for en given event over tid i to behandlingsgrupper på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af projektets tidsafgrænsning. For at tage højde for confoundere i beregningen af hazard ratio anvendes i projektet Cox regressionsmodel. Cox regressionsmodel med hazard ratio er den mest almindeligt anvendte (82).

Som en multivariat model giver den mulighed for at analysere overlevelsestider ved hjælp af flere variabler samtidigt og estimere effektens styrke for hver af de udvalgte faktorer.

Hazard ratio er en konstant hazard for grupperne over hele projektets tid, det vil sige, at den er proportional, og at hazarden er den samme efter et, tre, fem år eller på noget andet tidspunkt (81).

I projektet anvendes cox regressionsmodel for at analysere effekten af heroinbehandling i forhold til behandlingsafbrud, og dermed om heroinbehandling er en beskyttende faktor eller en risikofaktor for behandlingsafbrud. Flere confoundere kan inkluderes i samme analyse, ligesom det er muligt at inkludere confoundere enkeltvis.

## Litteratursøgning

Formålet med en systematisk litteratursøgning er at minimere bias, at skabe transparens, reproducerbarhed og generaliserbarhed.

Referencer til projektet er søgt via den medicinske database PubMed. PubMed er en international bibliografisk database fra US National Library of Medicine.

For at strukturere og præcisere søgestrategien anvendes PICO som værktøj til at konkretisere; hvilken studiepopulation, der undersøges (P), eksponeringen af studiepopulationen (I), hvilke sammenligningsgrundlag der er til stede (C) og hvilket outcome der undersøges (O) (83).

### PICO diagram

P Population	I Intervention	C Comparison	O Outcome
Mænd og kvinder > 18 år indskrevet i substitutionsbehandling i KABS i perioden fra 2010-2021.	Patienter som får behandling med lægeordineret heroin	Patienter som får behandling med metadon eller buprenorphin	Effekt af heroinbehandling

Fire emneord er valgt til at søge efter relevant litteratur i forhold til projektets formål; "opioid-related disorders" "heroin assisted treatment", "remission" og "ethics" samt synonymmer for disse, som blev søgt enkeltvis i Medical Subject Headings (MeSH). Søgestrengen blev opbygget via boolske operatører "AND" og "OR". Søgestrengen blev opbygget i fire blokke, hvor de enkelte emneord og synonymmer blev samlet med "OR" og den kombinerede søgestreng forbundet med "AND". Ved at anvende PubMed Advanced Search Builder blev kombinerede søgestreng opbygget med udgangspunkt i emneordene.

Yderligere baggrundslitteratur er fundet via relevante rapporter, undersøgelser og fagbøger.

Videnskabelige artikler på andre sprog end dansk og engelsk blev ekskluderet.

Litteratursøgningen fandt sted i perioden 8.marts 2021 til 23.november 2021.



## Etiske overvejelser

I registerforskningsprojekter er der ikke krav om ansøgning til videnskabsetisk komité i Danmark. Registerforskningsprojekter skal kun anmeldes, såfremt projektet omfatter menneskeligt biologisk materiale (84). Registerforskning er omfattet af Lov om behandling af personoplysninger, som ifølge databeskyttelsesforordningen omfatter indsamling af oplysninger, registrering og opbevaring af data. I indeværende projektet er KABS den dataansvarlige virksomhed, der afgør, hvilke formål og med hvilke hjælpemidler, der må foretages behandling af personoplysninger. I projektet har vi forpligtet os til at bruge al information i overensstemmelse med denne lov, herunder blev personoplysningerne anonymiseret, så det ikke er muligt at identificere de registrerede personer. Grundlæggende behandlingsregler om saglighed, nødvendighed og proportionalitet i forhold til indsamling af data blev drøftet og vurderet (85, 86).

## Resultater

Tabel 1, 2, 3.1 og 3.2 indeholder deskriptiv statistik og opsummerer de data, som er indsamlet i projektet.

Tabel 4 beskriver associationen mellem heroinbehandling og behandlingsafbrud.

### Specifikke variable ved baseline inklusiv missing data

Tabel 1 præsenterer hyppighedsfrekvenser, missing data og procentfordelinger af studiepopulationen, som er inkluderet i kohorten i perioden 2010-2021. Der er inkluderet 1124 patienter (row-id) i substitutionsbehandling i KABS.

Variablen køn har 0.00% missing data. Kategorien *mænd* repræsenterer 71.44% og kategorien *kvinder* 28.56%.

Variablen aldersgruppe har 0.00% missing data. Kategorierne *<=35 år* repræsenterer 10.05 %, *35-50 år* 35.41% og *>50 år* 54.54%.

Variablen formål har 1.96% missing data. Kategorierne fordeler sig således, at *medicin* repræsenterer 22.78% og *medicinfri* 77.22%.

Variablen status har 0.00% missing til trods for, at n=809. Status er en indberetning ved behandlingsafbrud og differencen (1124-809) er den patient andel, der fortsat er i medicinsk behandling og dermed i behandling i KABS. Kategorierne fordeler sig ved, at *medicin* repræsenterer 21.38%, *medicinfri* 19.69% og *ikke færdigbehandlet* 61.93%.

Variablen kommune har 0.26% missing data. Fordelingen mellem kategorierne er *Fyn/Jylland* 2.41%, *Region Hovedstaden* 13.75 %, *Region Sjælland* 3.30% og *Storkøbenhavn* 80.54%.

Variablen stof har 7.56% missing data. Kategorierne fordeler sig ved *andre opioider* 59.38%, *andre stoffer* 13.86% og *heroin* 26.76%.

Variablen injektion har høj missing data med 39.59%. Fordelingen er, at kategorien *ja* repræsenterer 53.17% og kategorien *nej* 46.83%.

Variablen indtægt har missing data på 4.00%. Kategorierne fordeler sig ved *andet* 13.90%, *førtidspension* 31.79%, *kontanthjælp* 42.54% og *løn* 11.77%.

Variablen grundskole har høj missing data med 21.26%. Ved kategorierne *ja* er 39.21% og *nej* 60.79%.

Variablen etnicitet har missing på 9.43%. Fordelingen er, at kategorien *dansk* er 86.64% og kategorien *ikke dansk* er 13.36%.

Variablen bolig har missing på 3.65%. Kategorierne fordeler sig således, at *ja* repræsenterer 82.46% og *nej* 17.54%.

Variablen samliv har missing på 8.99%. Fordelingen er, at kategorien *enlig* repræsenterer 73.02% og kategorien *samlevende* 26.98%.

Tabel 1: Oversigt over variable ved baseline inklusiv missing data

Variable	Total	Procent
<b>Køn</b>	1124	
Mænd	803	71.44
Kvinde	321	28.56
Missing	0	0.00
<b>AldersGruppe</b>	1124	
<=35	113	10.05
36-50	398	35.41
>50	613	54.54
Missing	0	0.00
<b>Formål</b>	1102	
Medicin	251	22.78
Medicinfri	851	77.22
Missing	22	1.96
<b>Status</b>	809	
Medicin	173	21.38
Medicinfri	135	16.69
Ikke færdigbehandlet	501	61.93
Missing	0	0.00
<b>Kommune</b>	1120	
Fyn/Jylland	27	2.41
Region H	154	13.75
Region SJ	37	3.30
Stor KBH	902	80.54
Missing	4	0.36
<b>Stof</b>	1039	
Andre opioider	617	59.38
Andre stoffer	144	13.86
Heroin	278	26.76
Missing	85	7.56
<b>Injektion</b>	679	
Ja	361	53.17
Nej	318	46.83
Missing	446	39.59
<b>Indtægt</b>	1079	
Andet	150	13.90
Førtidspension	343	31.79
Kontanthjælp	459	42.54
Løn	127	11.77
Missing	45	4.00
<b>Grundskole</b>	885	
Ja	347	39.21
Nej	538	60.79
Missing	239	21.26
<b>Etnicitet</b>	1018	
Dansk	882	86.64
Ikke dansk	136	13.36
Missing	106	9.43
<b>Bolig</b>	1083	
Ja	893	82.46
Nej	190	17.54
Missing	41	3.65
<b>Samliv</b>	1023	
Enlig	747	73.02
Samlevende	276	26.98
Missing	101	8.99

## Opstart i heroinbehandling

Tabel 2 er en deskriptiv overlevelsesanalyse, som viser den kumulerede incidens for tid til opstart i heroinbehandling for alle patienter i konventionel substitutionsbehandling efter 1, 3 og 5 år med tilhørende 95% konfidensinterval og p-værdi. Analysen er på hver enkelt variabel.

Variablen *køn* er den kumulerede incidens for kategorierne *mænd* og *kvinder* sammenlignelige og stiger fra 4% ved 1 år til 6% efter 5 år. Der er ingen signifikant forskel på køn i forhold til tid til heroinbehandling (p-værdi = 0.8698).

Variablen *aldersgruppe* er der signifikant forskel mellem kategorierne (p-værdi = 0.0001). Aldersgruppen  $\leq 35$  er den gruppe med den højeste procentdel, som kommer i heroinbehandling. 9% efter 1 år og 13% efter 3 og 5 år. Aldersgruppen  $> 50$  år er 2% efter 1 år og 4% efter 5 år.

Variablen *formål* er opdelt i kategorierne *medicin* (stabilisering og reduktion) og *medicinfri* (ophør). Der er signifikant forskel (p-værdi < .0001). Patienter, hvis formål er *medicin*, kommer procentuelt oftere i heroinbehandling end hvis formål er *medicinfri*. Ved *medicin* er der efter 1 år er 13% og efter 5 år 16% i heroinbehandling, hvorimod *medicinfri* er der efter 1 år 1% og efter 5 år 3% i heroinbehandling.

Variablen *kommune* er opdelt i fire kategorier. For *Fyn/Jylland* er der 36% i heroinbehandling efter 1 år og for *Region Sjælland* er der 29%. *Region Hovedstaden* og *Storkøbenhavn* bidrager begge med 2 % efter 1 år. Der er signifikant forskel mellem kategorierne (p-værdi < .0001).

I variabelen *stof* er kategorien *heroin* procentuelt højere repræsenteret i heroinbehandling med 9% efter 1 år og 12 % efter 5 år. Kategorierne *andre stoffer* er 1 % efter 5 år og *andre opioider* 4% efter 5 år i heroinbehandling. Der er signifikant forskel mellem kategorierne (p-værdi < .0001).

I variabelen *injektion* er kategorien *ja* stigende fra 3% til 6% fra 1 til 5 år og for kategorien *nej* stigende fra 2% til 4 % fra 1 til 5 år. Der er ikke signifikant forskel (p-værdi = 0.0525). Resultatets validitet kan være påvirket grundet høj procent missing data.

Variablen *indtægt* er opdelt i fire kategorier, og den kumulerede incidens er sammenlignelig. Der ses ikke signifikant forskel (p-værdi = 0.2059). Ved 5 år repræsenterer kategorierne *andet* og *kontanthjælp* 6%, *førtidspension* 5% og *løn* 4% i heroinbehandling.

I variabelen grundskole er kategorierne *ja* og *nej* sammenlignelige, og der findes ikke signifikant forskel (p-værdi = 0.3804). Ved *ja* er der efter 5 år 8% og ved *nej* er der 6% i heroinbehandling. Resultatets validitet kan være påvirket grundet høj procent missing data.

I variabelen etnicitet er kategorien *dansk* efter 5 år 6% og ved *ikke dansk* 2% i heroinbehandling. Der er ikke signifikant forskel (p-værdi = 0.0773).

I variabelen bolig er kategorierne *ja* og *nej* sammenlignelige, og der findes ikke signifikant forskel (p-værdi = 0.7216). Dog ses en fordobling ved *nej* ved 1 år på 3% og 3 år på 6% i heroinbehandling. Ved *ja* er det 4% ved begge kumulerede incidenser.

I variabelen samliv ses ingen signifikant forskel på kategorierne *enlig* og *samlevende* (p-værdi = 0.4213). Ved 1 år er både *enlig* og *samlevende* repræsenteret ved 3 % i heroinbehandling. Efter 5 år er incidensen for *enlig* 6% og for *samlevende* 4%.

**Tabel 2: Kumuleret incidens for opstart i heroinbehandling for patienter i konventionel substitutionsbehandling**

	Kum inc 1 år (95% CI)	Kum inc 3 år (95% CI)	Kum inc 5 år (95% CI)	P-værdi
<b>Køn</b>				
Mand	0.04 (0.03-0.06)	0.05 (0.03-0.07)	0.06 (0.05-0.08)	
Kvinde	0.04 (0.02-0.06)	0.05 (0.03-0.07)	0.06 (0.03-0.87)	
				0.8698
<b>AldersGruppe</b>				
<=35	0.09 (0.04-0.16)	0.13 (0.07-0.22)	0.13 (0.07-0.22)	
36-50	0.05 (0.03-0.08)	0.06 (0.04-0.09)	0.08 (0.05-0.11)	
>50	0.02 (0.01-0.03)	0.03 (0.02-0.04)	0.04 (0.02-0.06)	
				0.0001
<b>Formål</b>				
Medicin	0.13 (0.09-0.18)	0.14 (0.11-0.21)	0.16 (0.11-0.21)	
Medicinfri	0.01 (0.01-0.02)	0.02 (0.01-0.10)	0.03 (0.02-0.05)	
				<.0001
<b>Kommune</b>				
Fyn/Jylland	0.36 (0.17-0.56)	0.36 (0.17-0.55)		
Region H	0.02 (0.01-0.06)	0.03 (0.01-0.07)	0.04 (0.01-0.08)	
Region SJ	0.29 (0.15-0.45)	0.29 (0.15-0.45)	0.29 (0.15-0.45)	
Stor KBH	0.02 (0.01-0.03)	0.03 (0.02-0.05)	0.05 (0.03-0.06)	
				<.0001
<b>Stof</b>				
Andre opioider	0.02 (0.01-0.03)	0.03 (0.02-0.04)	0.04 (0.03-0.06)	
Andre stoffer	0.01 (0.00-0.05)	0.01 (0.00-0.05)	0.01 (0.00-0.05)	
Heroin	0.09 (0.06-0.13)	0.11 (0.07-0.15)	0.12 (0.08-0.16)	
				<.0001
<b>Injektion</b>				
Ja	0.03 (0.02-0.05)	0.05 (0.03-0.09)	0.06 (0.04-0.09)	
Nej	0.02 (0.01-0.04)	0.02 (0.01-0.04)	0.04 (0.02-0.06)	
				0.0525
<b>Indtægt</b>				
Andet	0.02 (0.01-0.06)	0.04 (0.01-0.08)	0.06 (0.03-0.12)	
Ført idspension	0.03 (0.02-0.06)	0.03 (0.02-0.06)	0.05 (0.03-0.07)	
Kontanthjælp	0.04 (0.03-0.07)	0.06 (0.03-0.08)	0.06 (0.04-0.09)	
Løn	0.03 (0.01-0.07)	0.04 (0.01-0.09)	0.04 (0.01-0.08)	
				0.2059
<b>Grundskole</b>				
Ja	0.04 (0.02-0.07)	0.06 (0.04-0.09)	0.08 (0.06-0.12)	
Nej	0.04 (0.03-0.06)	0.05 (0.03-0.07)	0.06 (0.04-0.08)	
				0.3804
<b>Etnicitet</b>				
Dansk	0.04 (0.03-0.05)	0.05 (0.03-0.06)	0.06 (0.04-0.08)	
Ikke dansk	0.01 (0.00-0.04)	0.02 (0.00-0.06)	0.02 (0.00-0.06)	
				0.0773
<b>Bolig</b>				
Ja	0.04 (0.03-0.05)	0.04 (0.03-0.06)	0.05 (0.04-0.07)	
Nej	0.03 (0.01-0.06)	0.06 (0.03-0.11)	0.06 (0.03-0.11)	
				0.7216
<b>Samliv</b>				
Enlig	0.03 (0.02-0.05)	0.05 (0.03-0.06)	0.06 (0.04-0.08)	
Samlevende	0.03 (0.01-0.05)	0.03 (0.01-0.06)	0.04 (0.02-0.08)	
				0.4213

## Behandlingsafbrud for patienter i konventionel substitutionsbehandling

Tabel 3.1 er en deskriptiv overlevelseseanalyse, som viser den kumulerede incidens for behandlingsafbrud for patienter i konventionel substitutionsbehandling efter 1, 3 og 5 år med tilhørende 95% konfidensinterval og P-værdi. Analysen er på hver enkelt variabel. Tabel 3.2 er en analyse med hazard ratio for behandlingsafbrud.

For variabelen køn er der signifikant forskel på kategorierne *mand* og *kvinde* (p-værdi = 0.0011). For kategorien *mænd* er den kumulerede incidens 11% efter 1 år og 34% efter 5 år for behandlingsafbrud. For kategorien *kvinde* er incidensen lavere med 5% efter 1 år og 25% efter 5 år. For kategorien *kvinde* er HR 0.71 (95% CI 0.56-0.87). Der er statistisk signifikant forskel mellem kategorierne (overall p-værdi = 0.0026).

For variabelen aldersgruppe er den kumulerede incidens for behandlingsafbrud størst for kategorien  $\leq 35$  år med 24% efter 1 år, 49% efter 3 år og 66% efter 5 år. For kategorien  $>50$  år ses efter 1 år 5%, efter 3 år 13 % og efter 5 år 22%. Der er signifikant forskel mellem kategorierne (p-værdi < 0.001). For kategorien 36-50 år er HR 0.46 (95% CI 0.03-0.67) og for kategorien  $>50$  år HR 0.28 (95% CI 0.20-0.40). Der er statistisk signifikant forskel mellem kategorierne (overall p-værdi < 0.001).

For variabelen formål er der signifikant forskel (p-værdi = 0.0020) mellem kategorierne *medicin* og *medicinfri*. Incidensen er højest i kategorien *medicin* med 14% efter 1 år og 45 % efter 5 år. Kategorien *medicinfri* viser en incidens på 8% efter 1 år og 29% efter 5 år for behandlingsafbrud. For kategorien *medicin* er HR 1.59 (95% CI 1.19-2.10). Der er statistisk signifikant forskel mellem kategorierne (overall p-værdi = 0.0014).

For variabelen kommune er der ikke signifikant forskel mellem kategorierne i forhold til behandlingsafbrud (p-værdi = 0.0550). Incidensen efter 1 år er for kategorierne *Fyn/Jylland* 15%, *Region Hovedstaden* 12%, *Region Sjælland* 11% og *Storkøbenhavn* 9%. For kategorien *Fyn/Jylland* er HR 2.15 (95% CI 0.95-4.83). For kategorien *Region Hovedstaden* er HR 0.79 (95% CI 0.59-1.07). For kategorien *Region Sjælland* er HR 1.45 (95% CI 0.80-2.65). Der findes ikke signifikant forskel mellem kategorierne (overall p-værdi = 0.0583).

For variabelen stof er incidensen for kategorien *andre opioider* 6% efter 1 år og 28% efter 5 år. For kategorien *andre stoffer* 11% efter 1 år og 29% efter 5 år. For kategorien *heroin* 15% efter 1 år og 41% efter 5 år. Der er signifikant forskel på kategorierne (p-værdi = 0.0068). For kategorien *andre opioider* er HR 0.74 (95% CI 0.59-0.92) og for kategorien *andre stoffer* er HR 0.74 (95% CI 0.54-

1.03). Der er signifikant forskel mellem kategorierne *andre opioider* og *heroin* (p-værdi = 0.0077), men ikke signifikant forskel mellem kategorierne *andre stoffer* og *heroin* (p-værdi = 0.0714). Der er statistisk signifikant forskel mellem kategorierne (overall p-værdi = 0.0068).

For variabelen *injektion* er incidensen for behandlingsafbrud sammenlignelige. For kategorien *ja* er incidensen 9% ved 1 år og 32% efter 5 år. For kategorien *nej* er 8% ved 1 år og 32% ved 5 år. Der er ikke signifikant forskel (p-værdi = 0.4021). For kategorien *ja* er HR 0.93 (95% CI 0.74-1.17). Der er ikke statistisk signifikant forskel mellem kategorierne (overall p-værdi = 0.5320).

For variabelen *indtægt* er incidensen for kategorien *andet* 10% efter 1 år og 39% efter 5 år. For kategorien *førtidspension* 7% efter 1 år og 20% efter 5 år. For kategorien *kontanthjælp* 10% efter 1 år og 38% efter 5 år. For kategorien *løn* 8% efter 1 år og 31% efter 5 år. Der er signifikant forskel (p-værdi = 0.0073). For kategorierne *andet* er HR 1.11 (95% CI 0.74-1.64), for *førtidspension* er HR 0.83 (95% CI 0.58-1.17) og for *kontanthjælp* er HR 0.65 (95% CI 0.78-1.49). Der er ikke statistisk signifikant forskel mellem kategorierne (overall p-værdi = 0.1446).

For variabelen *grundskole* er der signifikant forskel mellem kategorierne *ja* og *nej* (p-værdi = 0.0476). Incidensen efter 1 år ved kategorien *ja* er 8% og efter 5 år 31%. Ved kategorien *nej* 11% efter 1 år og 36% efter 5 år. For kategorien *ja* er HR 0.80 (95% CI 0.64-1.01). Der er ikke statistisk signifikant forskel mellem kategorierne (overall p-værdi = 0.0588).

For variabelen *etnicitet* er incidensen for behandlingsafbrud ved kategorien *dansk* 9% efter 1 år og 29% efter 5 år. For kategorien *ikke dansk* 13% efter 1 år og 40% efter 5 år. Der er signifikant forskel mellem kategorierne (p-værdi = 0.0050). For kategorien *dansk* er HR 0.70 (95% CI 0.53-0.92). Der er statistisk signifikant forskel mellem kategorierne (overall p-værdi = 0.0115).

For variabelen *bolig* er der signifikant forskel mellem kategorierne *ja* og *nej* (p-værdi = 0.0016). Den kumulerede incidens for kategorien *ja* efter 1 år er 8% og efter 5 år 29%. For kategorien *nej* 12% efter 1 år og 40% efter 5 år. For kategorien *ja* er HR 0.70 (95% CI 0.55-0.90). Der er statistisk signifikant forskel mellem kategorierne (overall p-værdi = 0.0037).

For variabelen *samliv* er der ingen signifikant forskel (p-værdi = 0.3400). Incidensen for kategorien *enlig* efter 1 år er 10% og 33% efter 5 år. For kategorien *samlevende* er incidensen 8% efter 1 år og 30% efter 5 år. For kategorien *enlig* er HR 0.92 (95% CI 0.74-1.15). Der er ikke statistisk signifikant forskel mellem kategorierne (overall p-værdi = 0.4754).



**Tabel 3.1: Kumuleret incidens for behandlingsafbrud for patienter i konventionel substitutionsbehandling**

	Kum inc 1 år (95% CI)	Kum inc 3 år (95% CI)	Kum inc 5 år (95% CI)	P-værdi
<b>Køn</b>				
Mand	0.11 (0.09-0.14)	0.24 (0.21-0.28)	0.34 (0.30-0.38)	
Kvinde	0.05 (0.03-0.08)	0.12 (0.12-0.20)	0.25 (0.20-0.31)	
				0.0011
<b>AldersGruppe</b>				
<=35	0.24 (0.15-0.34)	0.49 (0.35-0.61)	0.66 (0.46-0.80)	
36-50	0.13 (0.10-0.17)	0.31 (0.26-0.36)	0.43 (0.37-0.49)	
>50	0.05 (0.03-0.07)	0.13 (0.11-0.17)	0.22 (0.18-0.25)	
				<.0001
<b>Formaal</b>				
Medicin	0.14 (0.09-0.19)	0.33 (0.25-0.41)	0.45 (0.35-0.55)	
Medicinfri	0.08 (0.06-0.10)	0.20 (0.17-0.22)	0.29 (0.26-0.33)	
				0.0020
<b>Kommune</b>				
Fyn/Jylland	0.15 (0.03-0.34)	0.26 (0.06-0.53)	.	
Region H	0.12 (0.07-0.18)	0.22 (0.15-0.29)	0.29 (0.21-0.38)	
Region SJ	0.11 (0.03-0.27)	0.33 (0.13-0.53)	0.45 (0.21-0.66)	
Stor KBH	0.09 (0.07-0.11)	0.22 (0.19-0.25)	0.32 (0.28-0.35)	
				0.0550
<b>Stof</b>				
Andre opioider	0.06 (0.07-0.09)	0.18 (0.15-0.22)	0.28 (0.24-0.32)	
Andre stoffer	0.11 (0.03-0.17)	0.18 (0.12-0.26)	0.29 (0.20-0.37)	
Heroin	0.15 (0.10-0.19)	0.31 (0.25-0.37)	0.41 (0.35-0.48)	
				0.0068
<b>Injektion</b>				
Ja	0.09 (0.06-0.12)	0.22 (0.17-0.26)	0.32 (0.27-0.37)	
Nej	0.08 (0.05-0.11)	0.24 (0.19-0.29)	0.32 (0.27-0.38)	
				0.4021
<b>Indtægt</b>				
Andet	0.10 (0.06-0.16)	0.29 (0.20-0.37)	0.39 (0.29-0.48)	
Førtidspension	0.07 (0.05-0.10)	0.14 (0.10-0.19)	0.20 (0.16-0.25)	
Kontanthjælp	0.10 (0.08-0.14)	0.25 (0.21-0.29)	0.38 (0.32-0.43)	
Løn	0.08 (0.04-0.14)	0.22 (0.14-0.31)	0.31 (0.21-0.41)	
				0.0073
<b>Grundskole</b>				
Ja	0.08 (0.05-0.12)	0.22 (0.17-0.27)	0.31 (0.26-0.37)	
Nej	0.11 (0.09-0.14)	0.24 (0.21-0.29)	0.36 (0.31-0.40)	
				0.0476
<b>Etnicitet</b>				
Dansk	0.09 (0.07-0.11)	0.20 (0.18-0.23)	0.29 (0.26-0.33)	
Ikke dansk	0.13 (0.08-0.19)	0.26 (0.18-0.35)	0.40 (0.30-0.50)	
				0.0050
<b>Bolig</b>				
Ja	0.08 (0.07-0.10)	0.20 (0.17-0.22)	0.29 (0.26-0.33)	
Nej	0.12 (0.02-0.18)	0.32 (0.24-0.39)	0.40 (0.32-0.48)	
				0.0016
<b>Samliv</b>				
Enlig	0.10 (0.08-0.12)	0.24 (0.20-0.27)	0.33 (0.29-0.37)	
Samlevende	0.08 (0.05-0.12)	0.18 (0.13-0.23)	0.30 (0.24-0.37)	
				0.3400

**Tabel 3.2: Hazard Ratio for behandlingsafbrud for patienter i konventionel substitutionsbehandling**

	Ujusteret HR (95% CI)	P værdi	Overall P-værdi
Køn (mand)	1		
Køn (kvinde)	0.71 (0.56-0.87)	0.0026	0.0026
AldersGruppe (<=35)	1		
AldersGruppe (36-50)	0.46(0.03-0.67)	<.0001	
AldersGruppe (>50)	0.28 (0.20-0.40)	<.0001	<.0001
Fomål (medicinfri)	1		
Fomål (medicin)	1.59 (1.19-2.10)	0.0014	0.0014
Kommune (StorKBH)	1		
Kommune (Fyn/Jylland)	2.15 (0.95-4.83)	0.0651	
Kommune (Region H)	0.79 (0.59-1.07)	0.1347	
Kommune (Region SJ)	1.45 (0.80-2.65)	0.2259	0.0583
Stof (heroin)	1		
Stof (andre opioider)	0.74 (0.59-0.92)	0.0077	
Stof (andre stoffer)	0.74 (0.54-1.03)	0.0714	0.0218
Injektion (nej)	1		
Injektion (ja)	0.93 (0.74-1.17)	0.5320	0.5320
Indtægt (løn)	1		
Indtægt (andet)	1.11 (0.74-1.64)	0.6237	
Indtægt (førtidspension)	0.83 (0.58-1.17)	0.2877	
Indtægt (kontanthjælp)	0.65 (0.78-1.49)	0.6496	0.1446
Grundskole (nej)	1		
Grundskole (Ja)	0.80 (0.64-1.01)	0.0588	0.0588
Etnicitet (ikke dansk)	1		
Etnicitet (dansk)	0.70 (0.53-0.92)	0.0115	0.0115
Bolig (nej)	1		
Bolig (ja)	0.70 (0.55-0.90)	0.0037	0.0037
Samliv (samlevende)	1		
Samliv (enlig)	0.92 (0.74-1.15)	0.4754	0.4754

### Behandlingsafbrud for patienter i heroinbehandling

Tabel 4 viser resultaterne for en cox regressionsanalyse med hazard ratio, hvis analyse finder en ujusteret HR på 0.53 (0.30-0.92) med en p-værdi på 0.0334. Der er 47% mindre sandsynlighed for behandlingsafbrud, når patienter er i heroinbehandling sammenlignet med patienter i konventionel substitutionsbehandling.

Når der i regressionsanalysen justeres for confoundere (*alder, køn, bolig og etnicitet*), reduceres HR.

Justering for *alder* resulterer i HR på 0.43 (0.24-0.77). Der er statistisk signifikant forskel (p-værdi = 0.0044).

Justering for *køn* resulterer i HR på 0.52 (0.29-0.93). Der er statistisk signifikant forskel (p-værdi = 0.0264).

Justering for *bolig* resulterer i HR på 0.45 (0.24-0.85). Der er statistisk signifikant forskel (p-værdi = 0.0139).

Justering for *etnicitet* resulterer i HR på 0.44 (0.23-0.85). Der er statistisk signifikant forskel (p-værdi = 0.0044).

Justering for alle fire confoundere i samme model; *alder køn, bolig og etnicitet* resulterer i HR på 0.35 (0.18-0.68). Der er statistisk signifikant forskel (p-værdi = 0.0019). I den justerede analyse er der 65% mindre sandsynlighed for behandlingsafbrud, hvis patienter er i heroinbehandling sammenlignet med patienter i konventionel substitutionsmedicin.

**Tabel 4: Hazard Ratio for behandlingsafbrud for patienter i heroinbehandling sammenlignet med patienter i konventionel substitutionsbehandling**

	HR (95% CI)	P-værdi
<b>Ujusteret</b>	0.53 (0.30-0.92)	0.0334
<b>Justeret for:</b>		
<b>Alder</b>	0.43 (0.24-0.77)	0.0044
<b>Køn</b>	0.52 (0.29-0.93)	0.0264
<b>Bolig</b>	0.45 (0.24-0.85)	0.0139
<b>Etnicitet</b>	0.44 (0.23-0.85)	0.0044
<b>Alder, køn, bolig, etnincitet</b>	0.35 (0.18-0.68)	0.0019

## Diskussion

Heroinbehandling er igennem en lang årrække blevet undersøgt i Europa og Canada. Alle studier bidrager med forskellig viden omkring heroinbehandling (52). Efter bedste overbevisning er effekt af heroinbehandling med hensyn til behandlingsafbrud ikke undersøgt i Danmark med sammenlignelige data og analysemetoder, som anvendes i indeværende projekt. Projektet kan forhåbentligt bidrage med ny viden om risikofaktorer for behandlingsafbrud i heroinbehandling.

Opioidafhængighed er i et samfundsmæssigt perspektiv ved at blive anerkendt som en kronisk sygdom, på linje med for eksempel hypertension og diabetes (52). Et dansk studie finder endvidere, at stigmatisering af personer med rusmiddelbrug har ændret karakter blandt de sundhedsprofessionelle (87).

Mere forskning om effekt af heroinbehandling er relevant, for at sikre høj kvalitet til en gruppe patienter, som er i risiko for stigmatisering og kan være socialt udsatte.

Dette projekt forsøger at bidrage med ny viden til drøftelser omkring tid til behandlingsopstart og effekt af heroinbehandling i forhold til behandlingsafbrud.

## **Primære fund**

Det primære formål med projektet er at undersøge effekt af heroinbehandling med henblik på behandlingsafbrud. Som det fremgår af resultaterne, er heroinbehandling en statistisk signifikant beskyttende faktor for behandlingsafbrud sammenlignet med konventionel substitutionsmedicin. Dette resultat findes både i den ujusterede og justerede analyse. Når der justeres for alle confoundere (alder, køn, bolig og etnicitet) er der 65% mindre sandsynlighed for behandlingsafbrud for patienter i heroinbehandling. Et review, med internationale studier, finder sammenlignelige resultater, hvor outcome er behandlingsstabilitet. Her findes en relativ risiko på 1.44 [CI 95% 1.19, 1.75], som viser, at der er 1.44 gange større risiko for behandlingsstabilitet i heroinbehandling i forhold til metadonbehandling (52, 88). Et review (55 studier 2010-2014) finder lignende resultater med større behandlingsstabilitet efter 12 måneder i heroinbehandling (48). Studier med langtidsfollow-up, som undersøger effekter og konsekvenser af substitutionsbehandling, efterspørges (48). Generaliserbarheden af internationale studiers resultater kan være vanskeligt, da outcome er behandlingsstabilitet med varierende definitioner og varighed set i forhold til projektets outcome, som er behandlingsafbrud svarende til mere end 2 uger.

I indeværende projekt er der follow-up på et, tre og fem år for alle patienter i konventionel substitutionsbehandling og heroinbehandling, som efter bedste overbevisning ikke tidligere er studeret i Danmark. Projektet kan dermed bidrage med ny viden, hvorfor den lange follow-up bestyrker projektets resultater. Projektets kvantitative fund underbygges i et kvalitativt studie fra Danmark, som viser, at heroinbehandling reducerer stressniveauet i patientens hverdag. Patienterne skal ikke længere bruge tid og kræfter på at skaffe illegale stoffer eller bekymre sig om stoffets reelle indhold. Patienterne oplever en ændring af hverdagen, hvor de ikke kun skal

koncentrere sig om penge til stof, men kan fokusere på behandlingen, og få tid og overskud til familie og fritidsaktiviteter (89). Patienternes udsagn styrker projektets fund, at heroinbehandling reducerer sandsynligheden for behandlingsafbrud på grund af mere stabilitet i de omkringliggende faktorer.

På trods af ændringerne af patienternes hverdagsliv, som følge af behandlingsstabilitet, kan dette muligvis øge forventningerne fra samfundets side om, at patienterne kan være produktive borgere gennem arbejde og uddannelse. Rammerne i heroinbehandling med hyppigt fremmøde og korte åbningstider kan være en barriere for at indgå i arbejdsmarkedet. At være uproduktiv anses i dag som mere stigmatiserende end det at være afhængig af opioider. Et studie beskriver patienters møde med de professionelle, der insisterer på at være ressourceorienteret og ikke erkender, at afhængighed kan være en kompleks sygdom. Patienterne oplever, at deres værdi knyttes til uddannelse og beskæftigelse. Hvis de ikke er aktive og produktive, så har de mindre værdi i samfundet (87). I dag er det måske i mindre grad patienter med opioidafhængighed, der stigmatiseres, på grund af deres rusmiddelbrug men derimod lav arbejdsmarkedstilknytning, der bærer stigma. For den patient, der oplever sig stigmatiseret, er byrden fortsat lige tung uanset årsag (87). Projektets resultat er, at heroinbehandling mindsker sandsynligheden for behandlingsafbrud, men undersøger ikke patienternes oplevelser af hvad behandlingsstabilitet medfører herunder samfundet forventninger. Kvalitative og kvantitative studier om patienters behandlingsstabilitet i heroinbehandling vil fremadrettet kunne give en nuanceret viden om effekt af heroinbehandling på individ- og samfundsniveau.

Ovenstående tydeliggør at opioidafhængighed er ved at blive accepteret som en kronisk sygdom, men på grund af afhængighedens kompleksitet er det vanskeligt at sidestille det med sygdomme som hypertension og diabetes. Personer med opioidafhængighed er i en social udsat position i samfundet på grund af sammenhængen mellem afhængigheden og dårlige levekår, ufrivillig social eksklusion og komorbiditet (27). Stabilitet for patienter i heroinbehandling er ikke løsningen alene på en kompleks sygdom som opioidafhængighed. Behandlingsstabilitet er associeret med forbedret fysisk og psykisk livskvalitet, reduceret rusmiddelbrug, forbedret social funktion og reduceret sygelighed (48), men stabilitet i heroinbehandling fjerner ikke den kroniske sygdom. Derfor er tværsektorielle og tværfaglige indsatser nødvendige for at forbedre patienternes livskvalitet såvel helbreds- som socialt. Evaluering af tværsektorielt samarbejde viser udfordringer med implementering og fleksibilitet i forhold til den enkelte persons skiftende behov (14).

Der kan være andre mulige forklaringer på heroinbehandlings effekt i forhold til behandlingsafbrud. En overvejelse er, om det udelukkende skyldes, at heroinbehandling er en farmakologisk mere

effektiv behandling for en gruppe patienter. Et dansk studie viser, at heroin, som medicin er den afgørende forskel på patienternes oplevelse af heroinbehandling, hvorimod internationale undersøgelser peger på, at det primært er strukturen omkring og kontakten til behandlingsinstitutionen, der skaber en forandring (89).

En anden overvejelse er, at heroinens farmakologi skaber en større afhængighed end konventionel substitutionsbehandling, hvor trangen til heroin bliver altdominerende. Måske kan trang til heroin fastlåse patienten i behandlingen og på den måde forebygge behandlingsafbrud, da der er udtalt toleransudvikling og potentiale for tilvænning (46).

### **Sekundære fund**

Det sekundære formål i projektet er at undersøge, hvor lang tid der går fra opstart i konventionel substitutionsbehandling til opstart i heroinbehandling. Afsnittet præsenterer diskussioner af resultater fra analyserne af variablerne; kommune, stof, alder og køn og fremstilles efter stærkeste fund.

### **Kommune**

Geografisk afstand til KABS har betydning for tid til opstart i heroinbehandling. Patienter fra Fyn/Jylland og Region Sjælland har en signifikant højere sandsynlighed for at komme hurtigere i heroinbehandling. Dette kan belyse en geografisk ulighed i adgang til heroinbehandling.

Heroinklinikker er placeret fem steder i Danmark, hvoraf to klinikker er i Storkøbenhavn. Det kan være nødvendigt for patienterne at flytte tættere på en heroinklinik, da heroinbehandling ikke er et behandlingstilbud på et lokalt rusmiddelcenter.

Lignende resultater findes i internationale studier, som viser en signifikant effekt på reduceret behandlingssucces, jo større distance og transporttid der er til behandlingsstedet (1). For patienter, som kunne profitere af heroinbehandling, kan transporttid være en afgørende barriere for at tilvælge behandling.

Politisk er der enighed om, at geografisk ulighed i sundhed er et stort problem i det danske sundhedsvæsen. Der er enighed om, at alle borgere i Danmark, uanset hvor de bor, skal have adgang til sundhedsydelser i det offentlige sundhedsvæsen af samme høje kvalitet. Danske Patienter anbefaler, at regeringen indfører faglige retningslinjer, som sikrer kvaliteten af behandling, så den geografiske variation i sundhedstilbuddene mindskes (90).

Et initiativ for at mindske den geografiske ulighed af heroinbehandling kan være satellitfunktioner eller mobile behandlingstilbud med samme kvalitetsstandarder som i de nuværende klinikker.

## **Stof**

Ved baseline oplyser patienterne, hvilket stof der er deres primære afhængighed på indskrivningstidspunktet.

Projektet finder, at patienter, hvis primære stof er heroin, oftere og hyppigere kommer i heroinbehandling. Dertil finder projektet, at patienter i konventionel substitutionsbehandling, som har heroin som primært stof, har procentuelt højere behandlingsafbrud over tid. Dette fund underbygges af studier, som viser, at heroin som hovedstof, har en negativ effekt på behandlingsstabilitet for konventionel substitutionsbehandling (1). Et studie viser, at trangen til heroin og illegalt forbrug af heroin bliver signifikant reduceret i heroinbehandling, men ikke i konventionel metadonbehandling (62). Disse resultater understøtter hypotesen om, at patienterne skal igennem flere mislykkede behandlingsforløb med konventionel substitutionsmedicin inden opstart i heroinbehandling.

Heroinbehandling betragtes som sidste behandlingsforsøg for opioidafhængighed med baggrund i: 1) injektion af heroin har større helbredsrisici end konventionel tabletbehandling, 2) Injektion af heroin kan fastholde patienten i deres afhængighed, 3) heroinbehandling tillader ruspåvirkning i modsætning til konventionel substitutionsbehandling og 4) heroinbehandling er en dyrere behandling end konventionel substitutionsbehandling (57). Da heroinbehandling er en intensiv og ressourcekrævende behandling, indplaceres den højt på stepped care modellen sammenlignet med konventionel substitutionsbehandling. Stepped care modellens formål er blandt andet at være omkostningseffektiv, hvilket kan være en barriere for, at heroinbehandling bliver sidestillet med konventionel substitutionsbehandling. Vejledningen fra Sundhedsstyrelsen indebærer, at en patient med opioidafhængighed først skal have forsøgt sig med konventionel substitutionsmedicin af flere omgange, før den behandlingsansvarlige læge kan ordinere heroinbehandling. Vejledningen vanskeliggør tidlig opstart i heroinbehandling til trods for, at patienter, hvis primære stof er heroin, måske kunne profitere af heroinbehandling som førstevalgsbehandling.

## **Alder**

Som det fremgår i analysen, kommer unge patienter fra 18-35 år hurtigere i heroinbehandling end ældre patienter fra 36 år og opefter. Projektets resultater er positive i den forstand, at unge patienter kommer hurtigere i heroinbehandling, da unge patienter har større risiko for behandlingsafbrud end ældre patienter i konventionel substitutionsbehandling.

Hypotesen i projektet er, at der ikke er stor differens på patienter i heroinbehandling og konventionel substitutionsbehandling. Dette til trods for at patienter i heroinbehandling af Sundhedsstyrelsen beskrives som "hard to treat". En klinisk erfaring er, at der kan gå lang tid før patienterne opstartes i heroinbehandling, da de ofte skal igennem flere behandlingsforløb med konventionel substitutionsmedicin uden behandlingssucces. Dette kan resultere i øget risiko for behandlingsafbrud, da patienterne muligvis ikke er medicinsk velbehandlet. Hypotesen bestyrkes i, at unge patienter har højere risiko for behandlingsafbrud end ældre patienter. Dette kan skyldes, at de ikke er medicinsk velbehandlet, fordi de skal gennem flere behandlingsforløb med konventionel substitutionsmedicin uden behandlingssucces.

Projektets resultater er overensstemmende med litteraturen om, at unge har øget risikoprofil dels på grund af risikovillig adfærd og færre abstinenssymptomer end ældre (8). Hvis de unge opstartes tidligere i heroinbehandling og får den korrekte medicinske effekt, kan det muligvis føre til en positiv forandringsspiral; reducere tidlig død, kriminalitet og sundhedsudgifter samt forbedre social funktionsevne. Fremtidige studier bør undersøge barrierer for opstart og behandlingseffekt af unge patienter i heroinbehandling.

## **Køn**

Der er lavet meget forskning om kønsforskelle inden for opioidafhængighed og behandling (1, 48). I indeværende projekt findes ikke statistisk signifikant forskel på køn i forhold til tid til opstart i heroinbehandling.

Et studie viser, at kvinder har større effekt af heroinbehandling sammenlignet med metadon, da de bliver mere stabile i heroinbehandling, har større reduktion af illegalt rusmiddelbrug og forbedret mentalt helbredsstatus (91). Derfor kan det undre, at der ikke findes procentuel overrepræsentation i heroinbehandling af kvinder i projektet. Det kan muligvis skyldes, at kvinder har en højere risiko end mænd for komorbiditet af psykiatriske lidelser, som for eksempel depression, som kan medføre, at kvinderne ikke opsøger behandling for deres opioidafhængighed, før den psykiske lidelse er blevet alvorlig (91). En residual confounder med psykiatrisk lidelse kunne have styrket ovenstående hypotese, men data var ikke tilgængelige i indeværende projekt. En aktiv eller ubehandlet sværere psykiatrisk lidelse er et eksklusionskriterium for heroinbehandling, som kan betyde, at kvinderne ikke kan starte i heroinbehandling.

Projektet finder, at det i konventionel substitutionsbehandling er en signifikant beskyttende faktor at være kvinde med 29% mindre sandsynlighed for behandlingsafbrud. Ses der på behandlingsafbrud efter opstart i heroinbehandling er der stort set ingen ændring i sandsynligheden, når der justeres



for køn. Dog er heroinbehandling, både justeret og ujusteret, en beskyttende faktor i forhold til at undgå behandlingsafbrud. Hovedparten af internationale studier finder ingen signifikant association mellem køn og behandlingsstabilitet. Få studier identificerer dog kønsforskelle, hvor mænd har en øget risiko for behandlingafbrud svarende til projektets resultater (1, 18, 92, 93).

Fremtidige studier kan med fordel undersøge, hvorvidt køn er en risikofaktor for behandling som vedrører biologi (f.eks. hormoner) eller psykosociale faktorer (f.eks. seksuel mishandling af kvinder) i forhold til effekt af heroinbehandling (91)

## **Metodiske overvejelser og begrænsninger**

Følgende afsnit indeholder metodiske overvejelser omkring materialer og metoder

### **Studiedesign**

Implementeringen af heroinbehandling i Danmark er sket på baggrund af international evidens. Der er ikke lavet randomiserede kontrollerede forsøg af heroinbehandling i Danmark, som anses som "Golden standard" indenfor klinisk forskning. Indeværende projekt er et kvantitativt studie, som undersøger effekt af heroinbehandling baseret på register og selvrapporterede patientdata. Dette i modsætning til kliniske randomiserede kontrollerede forsøg, der måler effekt af eksempelvis et lægemiddel i en eksperimentel kontekst.

Studiedesign i projektet er et longitudinelt retrospektivt registerbaseret kohortestudie, hvilket betyder, at eksponering opstår før udfald. Det er en styrke for projektets resultater og et af Bradford HILL's kriterier for kausalitet (94).

I projektet er anvendt registerdata om patienter i substitutionsbehandling i KABS, som giver valide data og mindsker risikoen for informationsbias. Der er præcise data omkring, hvornår patienterne starter i konventionel substitutionsbehandling og overgår til heroinbehandling. Disse data er forelagt stor kontrol fra KABS, da KABS som en takstfinansieret virksomhed er afhængig af, at takster for medicinsk behandling er korrekt registreret i klientsystemet. Denne datasikkerhed er en styrke i projektet.

Patienter, som udgår fra studiet på grund af død, censureres, og dermed er det en styrke, at der ikke er loss to follow-up.

Der har i perioden 2010-2020 været 573 patienter indskrevet i heroinbehandling Danmark, hvorfor cirka 20% (120 patienter) har været indskrevet i KABS. Dertil kan der være flere patienter, som ikke når at komme i heroinbehandling indenfor kohortens undersøgelsesperiode.

## **Studiepopulation**

Studiepopulationen er udtrukket fra KABS klientsystem og dermed ikke nødvendigvis repræsentativ for målpopulationen, som er alle patienter i Danmark med opioidafhængighed i rusmiddelbehandling. Dette er en svaghed for projektets resultater, fordi studiepopulationen kan afvige fra målpopulationen. Patienterne kan i målpopulationen have forskellig risikoadfærd og adgang til stof typer afhængig af bopæl, alder, køn med videre, ligesom det kan være forskellige kulturer indenfor stofindtag. Det skønnes, at der er 13.000 personer med aktivt injektionsmisbrug på landsplan, hvoraf halvdelen af personerne findes øst for storebælt (95).

Personerne i studiepopulationen er ikke inkluderet ved lodtrækning, hvilket kan sikre tilfældighed i fordelingen af patienter. Dette har ikke været muligt i projektet, da patienternes medicinske behandlingsstatus ikke er defineret ved baseline. Alle patienter har det tilfælles, at de er i konventionel substitutionsbehandling ved baseline.

Det anses som en styrke, at patienternes overgang til heroinbehandling ikke er styret af forskernes interesse i indeværende projekt, men det er bestemt af behandlingsansvarlige læger i kohortens periode udelukkende ud fra en faglig klinisk vurdering. Det minimerer risikoen for misklassifikation, da der ikke er forskel i informationskvaliteten mellem de patientgrupper, der undersøges (96).

## **Bias**

Der er risiko for informationsbias i forbindelse med indrapportering til Register over Stofmisbrugere i Behandling, da de fleste af disse data tager udgangspunkt i patientrapporterede oplysninger. Ved indskrivningssamtalen bliver patienten adspurgt til forskellige områder, som de kan besvare via standardiseret multiple choice. Det kan for nogle være grænseoverskridende at skulle svare på spørgsmål, som vedrører risikoadfærd, prostitution og kriminalitet. Dertil kan det opleves som stigmatiserende at skulle forholde sig til, at man ikke har færdiggjort grundskole. Der kan også være en risiko for, at patienterne oplyser det, som de tænker, at behandlerne gerne vil høre. Eksempelvis bliver patienten adspurgt til formålet med behandlingen, hvor patienten kan vælge mellem ophør, reduktion eller stabilitet. Her er der risiko for, at patienterne tror, at ophør er det bedste af svare, da der er stigma forbundet med at være stofafhængig. Samlet set øger dette risikoen for informationsbias, da patienterne kan være upræcise eller ukorrekte med

informationerne. Omvendt ses det en styrke, at selvrapporterede data giver en indsigt i patienternes levede liv, som registerdata ikke kan oplyse.

Der er endvidere risiko for recall bias, da patienterne ikke nødvendigvis husker oplysninger fra fortiden korrekt. Kvaliteten af data er derfor afhængig af patienternes evne til at huske og svare korrekt. I projektet er det en fordel, at data er indhentet prospektivt og ikke retrospektivt som i case-control studier, hvilket mindsker risikoen for recall bias (80).

### **Variable**

Variablerne er defineret ud fra råmaterialet, som blev tilgængeliggjort fra KABS' klientsystem. Ikke al datainformation blev inkluderet i projektet men blev nøje udvalgt gennem faglige drøftelser og en gennemgang af relevans fra eksisterende forskningsresultater. Kategoriseringen indenfor hver variabel er bearbejdet, således at mange variable er blevet kodet som binære. Ved de variable, som ikke kunne kategoriseres som binære, eksempelvis lønindkomst, så er variablerne kategoriseret med op til fire kategorier. Efter at kategorierne var blevet defineret og kodet i SAS Studio, blev de gennemgået for at sikre, at der var tilstrækkelig styrke. Dette blev blandt andet tydeligt i smalle konfidensintervallerne.

Dertil findes, at variablerne i projektet er repræsentative for blandt andet mænd og kvinder i rusmiddelbehandling i Danmark. I indeværende projekt findes en fordeling af mænd (72%) og kvinder (29%), hvor Danmarks Statistik viser en fordeling på landsplan over patienter i rusmiddelbehandling på mænd (75%) og kvinder (25%) (97).

Det vurderes endvidere at være en styrke for projektet, at der er mange variable, da det har muliggjort flere analyser. Det ville have styrket projektets resultater yderligere at have haft en variabel for psykiatrisk komorbiditet, da det er en velkendt risikofaktor for opioidafhængighed (13, 14). Psykiatrisk komorbiditet kan være en effektmodifikator, da variabelen muligvis kan påvirke de uafhængige variables effekt af den afhængige variabel.

### **Missing Data**

I indeværende projekt er der en høj besvarelse af patientrapporterede oplysninger i data til Register over stofmisbrugere i behandling. Generelt sker der oftere en underrapportering frem for overrapportering ved indhentning af patientoplysninger til registre.

Spørgsmål vedrørende risikoadfærd, herunder hvorvidt patienten har injiceret før opstart i substitutionsbehandling og om patienten har gennemført grundskole, er der en stor andel. Missing data for variabelen injektion er 39.59%, hvilket svarer til 646 patienter, som har svaret uoplyst. For

grundskole er det 21.26%, hvilket svarer til 239 patienter. Ingen af de andre variable overstiger en missing på 10%. Flere variable har 0% i missing data.

## **Analyser**

I projektet anvendes overlevelsesanalyser for at beregne tid til event. I forbindelse med anvendelse af denne analysemetode er det nødvendigt at være opmærksom på, hvordan data er registreret og organiseret. Valget af variablene i modellen er betinget af de tilgængelige data i registrene. I bearbejdningen af råmaterialet er variablerne defineret ud fra logiske og kliniske erfaringer med fokus på ikke at udtømme kategorierne.

Fordelingen af variablerne alder og køn i konventionel substitutionsbehandling i KABS er sammenlignelige med nationale registre over fordelingen af patienter i substitutionsbehandling (97). Dette vurderes at være en styrke i analyserne og for projektets resultater. Det er en svaghed i overlevelsesanalyserne, at der ikke er justeret for confoundere. Det kunne give andre og mere præcise fund.

En antagelse i overlevelsesanalysen er homogenitet i behandlingen, hvilket betyder, at overlevelsessandsynligheder er den samme, uanset om patienterne er inkluderet tidligt eller sent i kohorten, og uanset hvor megen risikotid, de hver især bidrager med. Nogle patienter er indskrevet tæt på projektets afslutningsdato, men da dette antal er relativt lille, vurderes det ikke at påvirke projektets resultater.

En styrke i cox-regressionsmodellen er, at der ingen fordelingsmæssige antagelser er, og at resultaterne fremkommer i hazard ratioer.

En svaghed i projektet er, at der kun laves analyser på patienterne første behandlingsafbrud. Det kunne være en fordel at lave en analyse, der belyser, om patienterne har multiple behandlingsafbrud, og om der er signifikant forskel mellem patientgrupper med flere behandlingsafbrud versus de patienter med et behandlingsafbrud. Dette med henblik på at kunne kvalificere behandlingstilbuddene til patienter med opioidafhængighed. Analysen vil kunne identificere risikofaktorer som resulterer i hyppige behandlingsafbrud over en længere behandlingsperiode.

En anden svaghed ved projektet er, at analyserne udelukkende beskæftiger sig med skift til heroinbehandling. Projektet undersøger ikke, om patienterne overgår til konventionel substitutionsbehandling igen og måske igen overgår til heroinbehandling. Det kunne styrke projektets resultater, da det ville være muligt at vise forløb med potentielle signifikante udfald, som

kunne give viden til at forbedre kvaliteten i behandling. Langtids studier med follow-up over flere år som undersøger effekt og konsekvenser i forhold til behandlingsafbrud efterspørges såvel i udlandet som i Danmark (48).

## **Validitet**

Validitet beskæftiger sig med intern og ekstern validitet. Intern validitet refererer til, hvorvidt projektets analyser tillader at måle det, som det er designet til at måle. En høj intern validitet betyder, at studiets resultater er troværdige inden for studiets rammer. Studiets interne validitet fortæller ikke noget om, hvorvidt resultaterne kan bruges i andre sammenhænge end studiets egen kontekst. Det er her ekstern validitet kommer i spil. Ekstern validitet refererer til, hvorvidt projektet resultater kan generaliseres til andre situationer og befolkningsgrupper (80).

Data i projektet refererer udelukkende til KABS i Danmark. Resultaterne fra denne undersøgelse er beregnet til dansk kontekst og er muligvis ikke fuldt generaliserbare. Det ville have styrket den interne validitet, hvis data var gældende for alle patienter i substitutionsbehandling i Danmark. Data vurderes dog at have høj intern validitet, da der ikke er selektionsbias, da studiepopulationen repræsenterer alle patienter indskrevet i KABS i kohortens periode. KABS' tilbud er organiseret ud fra Sundhedsstyrelsens vejledning om heroinbehandling og er dermed standardiseret som de øvrige heroinklinikker i Danmark. Alle personer med opioidafhængighed i Danmark har adgang og ret til samme behandlingstilbud, hvorfor den eksterne validitet er høj i en dansk kontekst. Emnet, der undersøges i dette projekt, kan være relevant og generaliserbart i forhold til de øvrige nordiske lande. De nordiske lande har ligheder i kulturen i rusmiddelbrug og interventionsmuligheder samt lignende velfærd og nationalt sundhedssystem med adgang til sundhedsydelse (98). Projektets resultater kan derfor underbygge disse lande i til at anskue heroinbehandlingens effekt i forhold til behandlingsafbrud, hvorfor projektet vurderes til at have god ekstern validitet.

Der er betydelige forskelle på rusmiddelkulturer mellem Danmark og andre ikke-nordiske lande. Dette gælder ikke kun kontekst og forbrugsmønstre men også den medicinske tilgang, levering af sundhedsydelser og juridiske rammer. Resultaterne er ikke nødvendigvis generaliserbare til anden kontekst.

## **Public Health Perspektiv**

Personer med opioidafhængighed kan være svære at stabilisere i behandling, da opioidafhængighed er en kompleks biologisk, psykologisk og social sygdom. Sygdommen kræver en bred palette af medicinsk og social behandling med både en strukturel og individuel tilrettelagt tilgang i et public health perspektiv (12).

Projektets resultater vil i følgende afsnit diskuteres i en større samfundsmæssig og public health kontekst.

## **Patientperspektiv**

Projektets finder, at heroinbehandling nedsætter sandsynligheden for behandlingsafbrud, når der sammenlignes med konventionel substitutionsbehandling. Heroinbehandling må anses som værende det højeste trin på stepped care modellen indenfor ambulans rusmiddelbehandling, da det er den dyreste behandling for samfundet og mest indgribende behandling i patienternes hverdag. Hvis projektets resultater viser sig at være valide, vil en større gruppe patienter med opioidafhængighed kunne profitere af heroinbehandling for at opnå behandlingsstabilitet. Dette medfører en diskussion om inklusionskriterierne til heroinbehandling. De veldefinerede inklusionskriterier indebærer, at en gruppe af samfundets mest socialt udsatte borgere skal igennem flere mislykkedes behandlingsforsøg, inden de kan starte i heroinbehandling. Samtidig kan nogle patienter føle sig stigmatiseret, da heroinbehandling i manges øjne er endestationen for rusmiddelbehandlingen grundet rammesætningen (59).

Tiden før opstart i heroinbehandling indebærer en risiko for, at patienterne får et dårligere helbred og dårligere livskvalitet og måske falder ud af behandlingssystemet. Samfundet tillader, at patienternes er i risiko for at udvikle dårlig sundhedstilstand, før de kan inkluderes i heroinbehandling. Som samfund accepteres implicit, at syge patienter med opioidafhængighed må finde medicin på det illegale marked for at selvmedicinere sig. Patienterne risikerer at tvinges ud i kriminalitet for at behandle deres kroniske sygdom. Stepped care modellen kan gøre de mest syge og dårlige patienter med opioidafhængighed endnu mere syge, da de skal igennem mislykkede behandlingsforsøg, før de er kvalificeret til lægeordineret heroinbehandling.

De veldefinerede inklusionskriterier som begrænser, at flere patienter med opioidafhængighed starter i heroinbehandling, ses blandt for patienter med psykiatrisk komorbiditet. En psykiatrisk lidelse må ikke være aktiv eller ubehandlet, hvis patienten skal starte i heroinbehandling. I praksis er det den behandlingsansvarlige læge, som vurderer om patienten udover opioidafhængighed også har en behandlingskrævende psykiatrisk lidelse (eksempelvis psykose, depression, angst)

(99). Patientens psykiatriske tilstand må ikke være aktiv eller ubehandlet, da det har betydning for om patienten kan indgå i rammerne for heroinbehandling.

Et tysk studie har undersøgt effekten af heroinbehandling sammenlignet med metadon behandling for patienter med opioidafhængighed og psykiatrisk komorbiditet. Studiet beskriver, at 80% af alle patienter med opioidafhængighed har en psykiatrisk lidelse. Studiet finder, at heroinbehandling har bedre effekt end metadon vedrørende helbred og reduktion af forbrug af illegale stoffer for patienter med og uden psykiatrisk lidelse. Det konkluderes altså, at der ses bedre outcome for patienter i heroinbehandling med psykiatrisk komorbiditet. Studiet foreslår, at man inkluderer patienter med psykiatrisk komorbiditet i heroinbehandling (65, 100).

### **Politisk perspektiv**

Fra politisk side blev der stillet spørgsmål ved gældende inklusionskriterier for heroinbehandling tilbage i 2012. Enhedslistens Stine Brix stiller følgende spørgsmål til daværende Sundhed og Forebyggelsesminister, Astrid Krag:

*”Mener ministeren at heroinbehandlingen omfatter en tilfredsstillende del af målgruppen, eller vil ministeren tage initiativ til at ændre på kriterierne til at blive inkluderet i tilbuddet eller foretage andre ændringer, som ville gøre det muligt for flere opioidafhængige at tage del i heroinbehandlingen”*

Uddrag af svaret fra Sundhed og Forebyggelsesminister, Astrid Krag:

*”Ved introduktion af enhver ny behandlingsform i sundhedsvæsenet er det vigtigt, at der foreligger klare inklusionskriterier for behandlingen, samt at der måles på behandlingens effekt. Behandling med heroin er en højt specialiseret opgave, som er forbundet med særlige sundhedsfaglige risici. Det er væsentligt, at selektion af målgruppen for behandlingen er baseret på en nøje sundhedsfaglig vurdering for at sikre, at stofmisbrugerne vil profitere af behandlingen og for at mindske risikoen ved behandlingen mest muligt. De gældende inklusionskriterier for heroinbehandling er udviklet på baggrund af den aktuelle sundhedsfaglige evidens, og Sundhedsstyrelsen kan derfor ikke for nuværende anbefale, at de ændres” (101)*

Svaret fra Astrid Krag belyser, at der fra politisk side ikke blev anbefalet, at inklusionskriterierne ændres på baggrund af den aktuelle sundhedsfaglige evidens. De danske sundhedsmyndigheder har umiddelbart kun lavet deskriptive evalueringer af heroinbehandling. Der findes ikke analyser på, hvorvidt flere patienter med fordel kan inkluderes i heroinbehandling. Randomiserede

kontrollerede studier kan eksplorere, hvorvidt de gældende inklusionskriterier med fordel kan udvides.

### **Samfundsøkonomisk perspektiv**

For at opnå politisk interesse for revurdering af inklusionskriterierne, kan det være nødvendigt med opdaterede økonomiske analyser af heroinbehandling. I 2016 blev der udarbejdet en samfundsøkonomisk evaluering af lægeordineret heroin i Danmark med data fra 2010 til og med 2012. Evalueringen konkluderede, at der overordnet er positiv effekt af lægeordineret heroin på patienternes livskvalitet, overlevelse og kvalitetsjusterede leveår. Ligeledes ses et fald i kriminalitets- og afsoningshyppighed, og dermed et stort fald i offentlige kriminalitetsomkostninger for de personer, der er indskrevet i heroinbehandling i mindst ét år (68).

Lignende samfundsøkonomiske studier fra Schweiz og Holland har resultater, som finder, at besparelsen på kriminalitet helt udligner udgiften ved heroinbehandling. Resultaterne underbygger, at fastholdelse i heroinbehandling i længere tid er et yderst vigtigt succeskriterium set ud fra et samfundsøkonomisk perspektiv.

Heroinbehandling er den dyreste ambulante rusmiddelbehandling sammenlignet med konventionel substitutionsbehandling. Den gennemsnitlige medicinudgift for heroinbehandling er cirka 250.000 kr. årligt sammenlignet med 39.000 kr. årligt for konventionel substitutionsbehandling (68).

Heroinbehandling er statsfinansieret, hvorimod den konventionelle substitutionsbehandling er finansieret af kommunerne. Det indebærer en risiko for, at sundhedsministeriet, som definerer inklusionskriterierne for heroinbehandling, umiddelbart ikke har incitament for at inkludere flere patienter i heroinbehandling.

### **Etisk perspektiv**

Heroinbehandling er en behandlingsform hvor lægmænd, politikere og behandlere kan have mange modsatrettede holdninger, som resulterer i etiske dilemmaer. Der er diskussioner om, hvorvidt lægeordineret heroin er en legitimering af et illegalt stof, som fastholder patienten i afhængighed eller om det reelt behandler en sygdom. Heroinen er både problemet, det vil sige, det afhængighedsskabende stof og samtidig behandlingen af en kronisk sygdom. Modstandere mener, at patienterne i heroinbehandling kommer for "gratis heroin" og påstår, at flere behandlingstyper medfører flere personer afhængighed af et illegalt stof, da incitamentet for medicinfrihed reduceres (33, 64).



Et andet etisk dilemma er patienternes formål med at indtage heroinen. Patienterne søger nydelsen og "suset", mens de sundhedsprofessionelles formål er at behandle sygdom ved at give heroin som medicin.

Opioidafhængighed er en kronisk sygdom og heroinbehandling er standardiseret ud fra en national vejledning (46). Et etisk dilemma opstår i forsøget på at normalisere patienter med opioidafhængighed som behandlingskrævende og kroniske syge, men samtidig opstille krav om, at patienterne selv skal injicere deres medicin. Denne praksis er ikke at finde i andre behandlingsregimer og kan for nogle behandlere være etisk problematisk at forholde sig til (102). Der kan stilles spørgsmål ved, om patienter med opioidafhængighed accepteres på lige fod med andre patienter med kroniske sygdomme og er fri for en moraliserende tilgang i heroinbehandling.

Behandlere indenfor rusmiddelbehandling arbejder med skadesreduktion som referenceramme. Skadesreduktion sigter mod at reducere de sundhedsmæssige, sociale og økonomiske skader af rusmiddelbrug uden at insistere på stoffrihed (36, 37).

Et studie om skadesreduktion belyser etiske dilemmaer for patienter i heroinbehandling. Studiet konkluderer, at patienternes autonomi skal prioriteres højt i moderne medicinsk kontekst. Den etiske analyse beskriver, at patienternes autonomi skal beskyttes og repræsenterer et modsvar til den tidligere medicinske paternalisme, hvor lægen overtrumfede patientens ønsker eller opfattede patientens som inhabil og ikke i stand til at tage vare på sig selv. I studiet undersøges skadesreduktion som behandlingsprincip, som søger at påvirke direkte eller indirekte på de negative konsekvenser ved opioidafhængighed. Dette uden nødvendigvis at reducere rusmiddelbruget, hvilket kan sammenlignes med behandlingsformålene i heroinbehandling; ophør, reduktion eller stabilitet. Skadesreduktion vægter en værdineutral og ikke dømmende tilgang hos de kliniske behandlere med et mind-set af "kom som du er". Der bør tilbydes individuel behandling til alle patienter med opioidafhængighed, uanset om behandlerne er enige eller uenige i patienten valg og fravalg i livet. Ved at prioritere patientens autonomi arbejder patient og behandlere som et team og træffer fælles beslutninger (103).

Heroinbehandlingens standardisering kan medføre, at behandlingen tilbydes ud fra fastlagte kriterier, som ikke tager udgangspunkt i den enkelte patients individuelle ønsker og behov. Disse overvejelser undersøges i et kvalitativt studie, som udfordrer den kategoriske måde at tilbyde rusmiddelbehandling på, som der findes i dag. At kategorisere mennesker med en alvorlig og kompleks lidelse skifter fokus fra politiske og sociale problemer, herunder de levede oplevelser fra mennesker, der bruger heroin. Hvordan afhængighed og heroin er sammensat, har politiske

implikationer, der bestemmer hvilke typer ydelser den enkelte har ret til (104). Det kan være etisk problematisk, hvis samfundsmæssige besparelser prioriteres højere end patienters behandlingsbehov. I studiet tydeliggøres, at behandling af opioidafhængighed som en kronisk sygdom kræver en anden tilgang end at forstå heroinbrug som en vane (104).

### **Klinisk perspektiv**

Danmark har næsten 12 års erfaringer med lægeordineret heroinbehandling. Det giver et grundlag for at diskutere opfattelsen af, at heroinbehandling er en særlig- og højrisiko behandling. De kliniske erfaringer belyser, at heroinbehandling foregår i sikre rammer, hvor de sundhedsprofessionelle er uddannet til at redde patienter fra en potentiel overdosis. Rammerne sikrer, at patienterne får rent injektionsudstyr, som blandt andet forebygger infektioner og blodpropper. Patienterne tilbydes sundhedsfaglig vejledning om blandt andet korrekt injektionsteknik og generel sundhed. De ovenstående betragtninger underbygger, at tiden er inde til at undersøge, hvorvidt flere patienter med opioidafhængighed med fordel kan inkluderes i heroinbehandling og hvorvidt heroinbehandling skal sidestilles med konventionel substitutionsbehandling (64). Denne anskuelse af heroinbehandling blev undersøgt i et studie i Tyskland i 2010. Studiet undersøgte muligheden for at inkludere patienter i heroinbehandling uden foregående behandlingsforsøg og fandt, at patientgruppen uden forudgående behandling havde en mere kaotisk stofprofil ved baseline. Patientgruppen opnåede dog samme behandlingseffekt som patienter med forudgående behandlingsforsøg og med en større effekt i reduktion af illegalt rusmiddelbrug. Allerede dengang blev efterspurgt kontrollerede randomiserede studier, som kan underbygge muligheden for at gøre heroinbehandling til førstevalgspræparat for nogle patienter (57).

### **Konklusion**

Det primære formål med projektet er at undersøge effekt af heroinbehandling med henblik på behandlingsafbrud. Det sekundære formål er at undersøge tid til opstart i heroinbehandling.

Projektets resultater viser, at heroinbehandling nedsætter risikoen for behandlingsafbrud, når der sammenlignes med konventionel substitutionsbehandling. Heroinbehandling er en beskyttende faktor for behandlingsafbrud. I den justerede analyse findes 65% mindre sandsynlighed for behandlingsafbrud for patienter i heroinbehandling. Indeværende resultater er sammenlignelige med fund i internationale studier.

I forhold til hvor lang tid der går fra opstart i konventionel substitutionsbehandling til heroinbehandling finder projektet følgende resultater. Patienter i aldersgruppen 18 til 35 år opstartes hurtigere i heroinbehandling end patienter fra 36 år og opefter. Geografisk afstand til KABS har betydning for, hvor lang tid der går fra opstart i konventionel substitutionsbehandling til patienter starter i heroinbehandling. Patienter med fra Fyn, Jylland og Region Sjælland starter hurtigere i heroinbehandling og kan belyse en geografisk ulighed i adgangen til heroinbehandling. Patienter, hvis primære stof ved indskrivningstidspunktet, er heroin, kommer oftere og hurtigere i heroinbehandling.

Projektets resultater har høj intern og ekstern validitet i Danmark. Resultaterne er generaliserbare i forhold til de øvrige nordiske lande. Der er ligheder i den nordiske kultur i rusmiddelbrug og interventionsmuligheder samt lignende velfærd og nationalt sundhedssystem med adgang til sundhedsydelse.

## Referencer

1. O'Connor AM, Cousins G, Durand L, Barry J, Boland F. Retention of patients in opioid substitution treatment: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232086.
2. Karow A, Reimer J, Schäfer I, Krausz M, Haasen C, Verthein U. Quality of life under maintenance treatment with heroin versus methadone in patients with opioid dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2010;112(3):209-15.
3. Sundhedsstyrelsen. Skøn over antallet af stofbrugere med et højrisikoforbrug - Narkotikasituationen i Danmark - delrapport 2. 2019.
4. Sundhedsstyrelsen. Evaluering af ordningen med lægeordineret heroin til opioidafhængige patienter. Opgørelse over årene 2013-2020. 1.0 ed. København: Sundhedsstyrelsen; 2020 20. januar 2021.
5. WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. 2009.
6. Babaie E, Razeghi N. Comparing the effects of methadone maintenance treatment, therapeutic community, and residential rehabilitation on quality of life and mental health of drug addicts. *Addict Health*. 2013;5(1-2):16-20.
7. Sundhedsstyrelsen. Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin. Lovkrav og anbefalinger. København: Sundhedsstyrelsen; 2016 18.december 2016.
8. Wang S. Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors. *Cell Transplant*. 2019;28(3):233-8.
9. Robins LN. The sixth Thomas James Okey Memorial Lecture. Vietnam veterans' rapid recovery from heroin addiction: a fluke or normal expectation? *Addiction*. 1993;88(8):1041-54.
10. Hall W, Weier M. Lee Robins' studies of heroin use among US Vietnam veterans. *Addiction*. 2017;112(1):176-80.
11. Becoña E. Brain disease or biopsychosocial model in addiction? Remembering the Vietnam Veteran Study. *Psicothema*. 2018;30(3):270-5.
12. Wang SC, Chen YC, Lee CH, Cheng CM. Opioid Addiction, Genetic Susceptibility, and Medical Treatments: A Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17).
13. EMCDDA. Perspectives on drugs - Comorbidity of substance use and mental health disorders in Europe. 2016.
14. Region\_Hovedstadens\_Psykiatri. Samarbejde på tværs - en undersøgelse af det tværsektorielle samarbejde i behandling af mennesker med samtidig psykisk lidelse og rusmiddelproblematik. 2020.

15. Arendt JN. Samfundsøkonomiske analyser af indsatser for de mest udsatte. KORA, 2015.
16. Csete J, Kamarulzaman A, Kazatchkine M, Altice F, Balicki M, Buxton J, et al. Public health and international drug policy. *Lancet*. 2016;387(10026):1427-80.
17. van Reekum EA, Rosic T, Hudson J, Sanger N, Marsh DC, Worster A, et al. Social functioning outcomes in men and women receiving medication-assisted treatment for opioid use disorder. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):20.
18. Eiroá-Orosa FJ, Verthein U, Kuhn S, Lindemann C, Karow A, Haasen C, et al. Implication of gender differences in heroin-assisted treatment: results from the German randomized controlled trial. *Am J Addict*. 2010;19(4):312-8.
19. Ryan CF, White JM. Health status at entry to methadone maintenance treatment using the SF-36 health survey questionnaire. *Addiction*. 1996;91(1):39-45.
20. UNODC. World Drug Report 2020. Crime UNOoDa, editor. Austria: United Nations publication; 2020.
21. Sundhedsstyrelsen. Sundhedsrelaterede konsekvenser. Narkotikasituationen i Danmark - delrapport 4. 2020.
22. Eriksen L, Davidsen M, Jensen HAR, Ryd JT, Strøbæk L, White ED, et al. Sygdomsbyrden i Danmark - risikofaktorer. København: Sundhedsstyrelsen, Statens Institut for Folkesundhed; 2016.
23. Bell J, Belackova V, Lintzeris N. Supervised Injectable Opioid Treatment for the Management of Opioid Dependence. *Drugs*. 2018;78(13):1339-52.
24. Jofre-Bonet M, Sindelar JL. Drug Treatment as a Crime Fighting Tool. *J Ment Health Policy Econ*. 2001;4(4):175-8.
25. Rogne Gjeruldsen S, Myrvang B, Opjordsmoen S. Criminality in drug addicts: a follow-up study over 25 years. *Eur Addict Res*. 2004;10(2):49-55.
26. DeBeck K, Shannon K, Wood E, Li K, Montaner J, Kerr T. Income generating activities of people who inject drugs. *Drug Alcohol Depend*. 2007;91(1):50-6.
27. Lund R, Nilsson CJ, Christensen U, Schmidt Ur. Medicinsk Sociologi. Sociale faktorerers betydning for befolkningens helbred. 3.udgave, 1.oplag ed. København: Munksgaard; 2020.
28. Skjærvø I, Clausen T, Skurtveit S, Abel KF, Bukten A. Similarities and Differences in Victimization Risk Factors for Nonoffending and Offending Substance Users. *Victims & Offenders*. 2018;13(4):526-41.
29. Ahlmark N, Sørensen I, Davidsen M, Ekholm O. SUSY UDSAT 2017 Sundhedsprofil for socialt udsatte i Danmark og udviklingen siden 2007. 2017;2021.
30. Salsitz E, Wiegand T. Pharmacotherapy of Opioid Addiction: "Putting a Real Face on a False Demon". *J Med Toxicol*. 2016;12(1):58-63.

31. Sundhedsstyrelsen. Stigmatisering - debatoplæg om et dilemma i forebyggelsen. København: Sundhedsstyrelsen, Center for Forebyggelse; 2008.
32. Blanken P, van den Brink W, Hendriks VM, Huijsman IA, Klous MG, Rook EJ, et al. Heroin-assisted treatment in the Netherlands: History, findings, and international context. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010;20 Suppl 2:S105-58.
33. van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MW, van Zwieten BJ, van Ree JM. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *Bmj.* 2003;327(7410):310.
34. Sundhedsstyrelsen. Stofmisbrugsbehandling - efterspørgsel og tilgængelighed. Narkotikasituationen i Danmark - delrapport 3. 2020.
35. Kommunernes\_Landsforening. Stofmisbrugsområdet 2021 [Available from: <https://www.kl.dk/kommunale-opgaver/socialomraadet/udsatte-voksne/rusmiddelomraadet/stofmisbrugsomraadet/>].
36. Riley D, Sawka E, Conley P, Hewitt D, Mitic W, Poulin C, et al. Harm reduction: concepts and practice. A policy discussion paper. *Subst Use Misuse.* 1999;34(1):9-24.
37. Mielau J, Vogel M, Gutwinski S, Mick I. New Approaches in Drug Dependence: Opioids. *Curr Addict Rep.* 2021:1-8.
38. Wakeman SE, Larochelle MR, Ameli O, Chaisson CE, McPheeters JT, Crown WH, et al. Comparative Effectiveness of Different Treatment Pathways for Opioid Use Disorder. *JAMA Netw Open.* 2020;3(2):e1920622.
39. Social-ogÆldreministeriet. Bekendtgørelse af lov om social service. LBK nr 1548 af 01/07/2021. 2021.
40. Socialstyrelsen. Nationale retningslinjer for social stofmisbrugsbehandling. Odense: Frederiksberg Bogtrykkeri; 2020 September.
41. Smedslund G, Berg RC, Hammerstrøm KT, Steiro A, Leiknes KA, Dahl HM, et al. Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(5):Cd008063.
42. Socialstyrelsen. Vidensportalen på det social område. Indsatser, der virker, i den sociale stofmisbrugsbehandling 2021 [Available from: <https://vidensportal.dk/voksne/stofmisbrug/indsatser-der-virker-i-den-sociale-stofmisbrugsbehandling>].
43. Socialstyrelsen. MOVE - effektiv behandling af unges rusmiddelproblemer. 2019;2021(31.januar).
44. Pedersen MU, Hesse M. Effekten af den sociale stofmisbrugsbehandling. Center for Rusmiddelforskning, Aarhus Universitet, 2012.

45. Sundheds-ogÆldreministeriet. Bekendtgørelse af sundhedsloven. 2019;LBK nr 903 af 26/08/2019.
46. Sundheds-ogÆldreministeriet. Vejledning om ordination af diacetylmorfin (heroin) ved opioidafhængighed. 2013;VEJ nr 9507 af 17/09/2013.
47. Socialstyrelsen. Mennesker med stofmisbrug - sociale indsatser, der virker - Aktuel viden til udvikling og planlægning af den kommunale indsats. 2013.
48. Timko C, Schultz NR, Cucciare MA, Vittorio L, Garrison-Diehn C. Retention in medication-assisted treatment for opiate dependence: A systematic review. *J Addict Dis.* 2016;35(1):22-35.
49. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance treatment for chronic heroin-dependent individuals: a Cochrane systematic review of effectiveness. *J Subst Abuse Treat.* 2006;30(1):63-72.
50. Berridge V. Heroin prescription and history. *N Engl J Med.* 2009;361(8):820-1.
51. Colledge F, Vogel M, Dürsteler-Macfarland K, Strom J, Schoen S, Pühse U, et al. A pilot randomized trial of exercise as adjunct therapy in a heroin-assisted treatment setting. *J Subst Abuse Treat.* 2017;76:49-57.
52. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(12):Cd003410.
53. Gschwend P, Eschmann S, Güttinger F, Hosek M, Rehm J, Uchtenhagen A. [8 years experience with heroin-assisted treatment in Switzerland--current results and future improvements]. *Ther Umsch.* 2003;60(6):355-60.
54. Perneger TV, Giner F, del Rio M, Mino A. Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *Bmj.* 1998;317(7150):13-8.
55. Uchtenhagen AA. Heroin maintenance treatment: from idea to research to practice. *Drug Alcohol Rev.* 2011;30(2):130-7.
56. Verthein U, Bonorden-Kleij K, Degkwitz P, Dilg C, Köhler WK, Passie T, et al. Long-term effects of heroin-assisted treatment in Germany. *Addiction.* 2008;103(6):960-6; discussion 7-8.
57. Haasen C, Verthein U, Eiroa-Orosa FJ, Schäfer I, Reimer J. Is heroin-assisted treatment effective for patients with no previous maintenance treatment? Results from a German randomised controlled trial. *Eur Addict Res.* 2010;16(3):124-30.
58. Rehm J, Frick U, Hartwig C, Gutzwiller F, Gschwend P, Uchtenhagen A. Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994-2000. *Drug Alcohol Depend.* 2005;79(2):137-43.
59. Fischer 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. *Eur J Public Health.* 2002;12(3):228-34.

60. Lintzeris N. Prescription of heroin for the management of heroin dependence: current status. *CNS Drugs*. 2009;23(6):463-76.
61. Blanken P, Hendriks VM, van Ree JM, van den Brink W. Outcome of long-term heroin-assisted treatment offered to chronic, treatment-resistant heroin addicts in the Netherlands. *Addiction*. 2010;105(2):300-8.
62. Blanken P, Hendriks VM, Koeter MW, van Ree JM, van den Brink W. Craving and illicit heroin use among patients in heroin-assisted treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2012;120(1-3):74-80.
63. Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, van den Brink W, Haasen C, Schechter MT, et al. Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction†. *Br J Psychiatry*. 2015;207(1):5-14.
64. Nordt C, Vogel M, Dey M, Moldovanyi A, Beck T, Berthel T, et al. One size does not fit all—evolution of opioid agonist treatments in a naturalistic setting over 23 years. *Addiction*. 2019;114(1):103-11.
65. Schäfer I, Eiroa-Orosa FJ, Verthein U, Dilg C, Haasen C, Reimer J. Effects of psychiatric comorbidity on treatment outcome in patients undergoing diamorphine or methadone maintenance treatment. *Psychopathology*. 2010;43(2):88-95.
66. Dijkgraaf MG, van der Zanden BP, de Borgie CA, Blanken P, van Ree JM, van den Brink W. Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *Bmj*. 2005;330(7503):1297.
67. Byford S, Barrett B, Metrebian N, Groshkova T, Cary M, Charles V, et al. Cost-effectiveness of injectable opioid treatment v. oral methadone for chronic heroin addiction. *Br J Psychiatry*. 2013;203(5):341-9.
68. Bilde L, Kolodziejczyk C, Kruse M. Samfundsøkonomisk evaluering af lægeordineret heroinbehandling København: KORA Det Nationale Institut for Kommuner og Regioners Analyse og Forskning; 2016 [Available from: <https://www.vive.dk/da/udgivelser/samfundsoekonomisk-evaluering-af-laegeordineret-heroinbehandling-8870/>].
69. Lasnier B, Brochu S, Boyd N, Fischer B. A heroin prescription trial: case studies from Montreal and Vancouver on crime and disorder in the surrounding neighbourhoods. *Int J Drug Policy*. 2010;21(1):28-35.
70. Reeves P, Szewczyk Z, Proudfoot J, Gale N, Nicholas J, Anderson J. Economic Evaluations of Stepped Models of Care for Depression and Anxiety and Associated Implementation Strategies: A Review of Empiric Studies. *Int J Integr Care*. 2019;19(2):8.
71. Olsen Y, Sharfstein JM. Confronting the stigma of opioid use disorder--and its treatment. *Jama*. 2014;311(14):1393-4.



72. Miller P, McKenzie S, Lintzeris N, Martin A, Strang J. The community impact of RIOTT, a medically supervised injectable maintenance clinic in south London. *Mental Health and Substance Use*. 2010;3(3):248-59.
73. Grønbæk M. Litteraturgennemgang til redegørelse om heroinordination. 2007.
74. Caruana EJ, Roman M, Hernández-Sánchez J, Solli P. Longitudinal studies. *Journal of Thoracic Disease*. 2015;7(11):E537-E40.
75. Sundhedsstyrelsen. Indberetningspligter 2019 [Available from: <https://www.sst.dk/da/viden/stoffer/behandling-af-stofmisbrug/indberetningspligter>].
76. Kreiner S. Statistisk problemløsning: præmisser, teknik og analyse: Jurist- og Økonomforbundet; 2007.
77. Habicht A. *Medicinsk Statistik*. 1.udgave, 1.oplag ed: Munksgaard; 2017.
78. Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat*. 2005;28(4):321-9.
79. Kreek MJ, Reed B, Butelman ER. Current status of opioid addiction treatment and related preclinical research. *Sci Adv*. 2019;5(10):eaax9140.
80. Hennekens C, Buring J. *Epidemiology in medicine*. edition s, editor. Philadelphia, United States: Lippincott Williams and Wilkins; 1987.
81. Bowers D. *Medical Statistics from Scratch. An introduction for Health Professionals*. Fourth Edition ed. Hoboken NJ: Wiley Blackwell; 2020.
82. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1972;34(2):187-202.
83. Brown D. A Review of the PubMed PICO Tool: Using Evidence-Based Practice in Health Education. *Health Promot Pract*. 2020;21(4):496-8.
84. Sundheds-og/Eldreministeriet. Bekendtgørelse af lov om videnskabsetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter og sundhedsdatavidenskabelige forskningsprojekter. 2020;LBK nr 1338 af 01/09/2020.
85. NVK NVK. Hvad skal jeg anmelde? 2019 [Available from: <https://www.nvk.dk/forsker/naar-du-anmelder/hvilke-projekter-skal-jeg-anmelde>].
86. Erhvervsstyrelsen, Justitsministeriet, Digitaliseringsstyrelsen, Datatilsynet. Databeskyttelsesforordningen- En introduktion til de kommende, nye regler om beskyttelse af personoplysninger. 2017.
87. Andersen D, Kessing ML. Stigma, problem drug use, and welfare state encounters: changing contours of stigmatization in the era of social investment. *Addiction Research & Theory*. 2019;27(4):277-84.

88. Strang J, Metrebian N, Lintzeris N, Potts L, Carnwath T, Mayet S, et al. Supervised injectable heroin or injectable methadone versus optimised oral methadone as treatment for chronic heroin addicts in England after persistent failure in orthodox treatment (RIOTT): a randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9729):1885-95.
89. Johansen KS. Heroinbehandling i Danmark - en undersøgelse af brugere og behandling. 2013.
90. Danske\_Patienter. Geografisk ulighed. 2019.
91. Huhn AS, Berry MS, Dunn KE. Review: Sex-Based Differences in Treatment Outcomes for Persons With Opioid Use Disorder. *Am J Addict*. 2019;28(4):246-61.
92. Banta-Green CJ, Maynard C, Koepsell TD, Wells EA, Donovan DM. Retention in methadone maintenance drug treatment for prescription-type opioid primary users compared to heroin users. *Addiction*. 2009;104(5):775-83.
93. Burns L, Randall D, Hall WD, Law M, Butler T, Bell J, et al. Opioid agonist pharmacotherapy in New South Wales from 1985 to 2006: patient characteristics and patterns and predictors of treatment retention. *Addiction*. 2009;104(8):1363-72.
94. Hill AB. THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION? *Proc R Soc Med*. 1965;58(5):295-300.
95. Sundhedsstyrelsen. Narkotikasituationen i Danmark 2017 - Nationale Data. København: Sundhedsstyrelsen; 2017 22. november 2017.
96. Juul S, Bech BH, Dahm C, Rytter D. Epidemiologi og evidens. 2.udgave ed. København: Munksgaard; 2018.
97. Danmarks\_Statistik. Stofmisbrugsbehandling efter nøgletal, køn og alder 2021 [Available from: <https://www.statistikbanken.dk/statbank5a/selectvarval/define.asp?PLanguage=0&subword=tabel&MainTable=SMDBV003&PXSID=227807&tablestyle=&ST=SD&buttons=0>].
98. Gedeon C, Sandell M, Birkemose I, Kakko J, Rúnarsdóttir V, Simojoki K, et al. Standards for opioid use disorder care: An assessment of Nordic approaches. *Nordisk Alkohol Nark*. 2019;36(3):286-98.
99. Sundhedsdatastyrelsen. Indberetning af injicerbar heroin og metadon 2021 [Available from: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/rammer-og-retningslinjer/om-indberetning/indberetning-specifikke-omraader/herion-metadon>].
100. Frei A, Rehm J. [Co-morbidity: psychiatric disorder of opiate addicts at entry into heroin-assisted treatment]. *Psychiatr Prax*. 2002;29(5):251-7.
101. Krag A, Brix S. Sundheds- og Forebyggelsesudvalget 2011-12 SUU alm. del , endeligt svar på spørgsmål 855 Offentligt. 2012.

102. Johansen KS. „DET ER IKKE EN FORLYSTELSESPARK, VI DRIVER HER“  
Behandling vs. nydelse og andre modsætninger i det danske program for lægeordineret heroin. Tidsskriftet Antropologi. 2015;nr. 71.
103. Vearrier L. The value of harm reduction for injection drug use: A clinical and public health ethics analysis. Dis Mon. 2019;65(5):119-41.
104. Boyd S, Ivsins A, Murray D. Problematizing the DSM-5 criteria for opioid use disorder: A qualitative analysis. Int J Drug Policy. 2020;78:102690.

## Bilag 1; Søgeprotokol fra PubMed

Emneord (MeSH)	MesH til PubMed Search Builder	Antal referencer
Opioid-related disorders	(((((("Opioid-related disorders") OR ("heroin dependence")) OR ("Morphine dependence")) OR ("Opiate overdose")) OR ("Opium dependence")) OR ("Opioid addiction")) OR ("Opioid dependence"))	32.476
Heroin assisted treatment	((("heroin assisted treatment") OR ("heroin-assisted treatment")) OR ("heroin maintenance programme")) OR ("heroin maintenance treatment")) OR ("supervised injectable heroin")	143
Remission	((("remission") OR ("retention")) OR ("dropout")) OR ("patient stability")	398.580
Ethics	((((((((((("ethics") OR ("complicity") OR ("humanism") OR ("moral status") OR ("personhood") OR ("beneficence") OR ("personal autonomy") OR ("social justice") OR ("professional misconduct") OR ("scientific misconduct") OR ("stigma"))	322.572
Kombineret søgestreng; Opioid-related disorders AND Heroin assisted treatment	((((((("Opioid-related disorders") OR ("heroin dependence")) OR ("Morphine dependence")) OR ("Opiate overdose")) OR ("Opium dependence")) OR ("Opioid addiction")) OR ("Opioid dependence")) AND (((("heroin assisted treatment") OR ("heroin-assisted treatment")) OR ("heroin maintenance programme")) OR ("heroin maintenance treatment")) OR ("supervised injectable heroin"))	127
Kombineret søgestreng; Opioid-related disorders AND Heroin assisted	((((((("Opioid-related disorders") OR ("heroin dependence")) OR ("Morphine dependence")) OR ("Opiate overdose")) OR ("Opium dependence")) OR ("Opioid addiction")) OR ("Opioid dependence")) AND (((("heroin	22

treatment AND Remission	assisted treatment") OR ("heroin-assisted treatment")) OR ("heroin maintenance programme")) OR ("heroin maintenance treatment")) OR ("supervised injectable heroin")) AND (((((remission) OR (retention)) OR (dropout)) OR (stability))	
Kombineret søgestreng:  Opioid-related disorders AND Ethics	((((((((("ethics") OR ("complicity") OR ("humanism") OR ("moral status") OR ("personhood") OR ("beneficence") OR ("personal autonomy") OR ("social justice") OR ("professional misconduct") OR ("scientific misconduct") OR ("stigma")) AND (((((((("heroin dependence") OR ("Morphine dependence")) OR ("Opiate overdose")) OR ("Opium dependence")) OR ("Opioid addiction")) OR ("Opioid dependence"))	294