

UiO : Det medisinske fakultet

**Seraf**  
Senter for rus- og avhengighetsforskning

 Oslo  
universitetssykehus  
Nasjonal kompetansetjeneste TSB

SERAF RAPPORT 2/2018

# Exit LAR

## En kunnskapsoppsummering

Helge Waal, Thomas Clausen, Ivar Skeie

Senter for rus- og avhengighetsforskning, SERAF  
Nasjonal kompetansetjeneste for tverrfaglig spesialisert  
rusbehandling (TSB)

# Forord

LAR – legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet – vurderes ofte som en livslang behandling. Behandlingen er ikke kurativ – den sikter ikke mot å «helbrede» opioidavhengighet. Den grunnleggende premissen er at en betydelig andel av de som utvikler langvarig og omfattende avhengighet av opioider slik som heroin, ikke kan «helbredes». Kunnskapsoppsummeringer (REF Cochrane) viser at ulike forsøk på avvenning og behandling eller rehabilitering, uten opioid agonist, i forhold til livsvansker og psykiske problemer svært ofte mislykkes slik at pasienten får gjentatte tilbakefall med betydelig risiko for mortalitet og morbiditet. Kunnskapsstatus i dag er derfor at LAR eller OMT (opioid maintenance treatment) er den viktigste og for de fleste den riktige behandlingen. Denne behandlingen skal ikke være tidsavgrenset slik at behandlingen avsluttes mot pasientens vilje.

Men skal det alltid være slik LAR pasienter må bruke LAR-medisin resten av livet? Det er kommet en økende interesse for å utvikle modeller for og kompetanse til å hjelpe de som ikke ønsker slik livslang behandling. Det kan være mange grunner til dette slik som at personen har løst mange av sine vansker og har kommet videre i livet og derfor ønsker en opioidfri tilværelse. Det kan være at LAR medfører begrensninger i livsutfoldelse eller opplevelse av stigmatisering slik at en del pasienter søker etter alternativer. Det er også kommet en rekke individuelle vitnesbyrd fra personer som har avsluttet LAR og rapporterer at livet er blitt bedre, livskvaliteten er blitt høyere etter avsluttet LAR behandling. Dette har også medført et økt behov innen norsk LAR for å utvikle bedre kompetanse på tilbud til «exit LAR» - veier videre og eventuelt ut av LAR. LAR-ledermøtene har drøftet dette flere ganger og i møte desember 2017 vedtok man å starte et registrerings- og utviklingsarbeid for å systematisere de erfaringene LAR-tiltakene har på dette området.

Denne rapporten er en kunnskapsoppsummering som opprinnelig ble utarbeidet på oppdrag fra Helsedirektoratet til en konsensuskonferanse 13.-14. juni 2017 for å vurdere retningslinjene for bruk av opioider i behandlingen av gravide kvinner med opioidavhengighet. Oppdaget var å innhente og systematisere internasjonal og nasjonal kunnskap om metoder og resultater i avvenning fra OMT/LAR – kan man og skal man slutte i LAR? Denne kunnskapsoppsummeringen vurderes som nyttig ut over konsensuskonferansen og gjøres med dette tilgjengelig som en SERAF/NKTSB-rapport. Rapporten er ajourført i forhold til statistikk for norsk LAR, men er ellers ikke endret.

**Oslo 2018**

(s)

Helge Waal

(s)

Thomas Clausen

(s)

Ivar Skeie

## Innhold

Bakgrunn og metode .....	4
1. LAR – opioid vedlikeholdsbehandling i Norge .....	4
2. En livslang behandling? .....	8
Konsekvenser av OMT for grad av avhengighet .....	8
Avvenning fra OMT .....	9
Tidsavgrenset behandling? .....	9
Kvalitet i behandlingen versus tidsavgrensning .....	10
3. Hvordan avslutte LAR – avvenningsmodeller .....	10
Hvem kan avslutte LAR vellykket? .....	11
4. Forløp etter LAR .....	12
5. OMT-avslutning – noen vurderinger .....	14
6. Litteraturliste .....	15

## Bakgrunn og metode

Da opioid vedlikeholdsbehandling (OMT) ble introdusert som legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i Norge i 1997 bygget utformingen både på pilotprosjekter og litteraturstudier (1;;2;;3;). Modellen som ble valgt bygget på at alvorlig heroinavhengighet er en kronisk sykdom (4;5). Mangeårig oppfølging viste at det var få som maktet å avslutte bruken av heroin samtidig som fortsatt bruk følges av høy mortalitet, morbiditet og kriminalitet sammen med store menneskelige og sosiale belastninger. Behandlingen reduserer mortalitet og morbiditet. OMT regnes i dag som det grunnleggende tilbudet ved alvorlig opioid avhengighet (6-10). Bedringen er imidlertid hovedsakelig knyttet til fortsatt behandling slik det er vanlig ved kroniske sykdommer. Slutter man å behandle en diabetiker med insulin, vil han eller hun bli dårligere. Behandlingen skal evalueres i forhold til pågående behandling med medikamenter, ikke i forhold til mål om å avslutte behandling (5).

Tidsaspektet har vært omstridt helt siden OMT ble lansert på 1960-tallet. Opprinnelig tenkte noen seg at behandlingen skulle føre frem til en nedtrapping. Slike forsøk ble kalt «methadone reduction programmes» og «time limited OMT». Det er utført en ganske omfattende forskning på området. Denne forskningen er viktig når det i dag er kommet forslag om å etablere et eget behandlingstilbud – «Exit LAR» for LAR-pasienter som ønsker å avslutte behandlingen for å oppnå opioid abstinens – medikamentfrihet. Denne oversikten oppsummerer derfor relevant forskning. Metodisk bygger den i første rekke på tidligere kunnskapsoppsummeringer (6;8;11-24). Det er ikke gjort noe nytt systematisk kunnskapssøk, men det er innhentet litteratur fra litteraturlistene i oppsummeringene og fra evalueringslitteraturen på området de siste 5 år, spesielt med henblikk på LAR i Norge.

Oppsummeringen sikter mot å

1. Gi en evaluerende beskrivelse av status for LAR med sikte på å beskrive omfang og aktualitet av pasienter som ønsker å slutte i LAR.
2. Vurdere spørsmålet om livslang behandling på grunnlag av forskning om forløp i og utenfor OMT.
3. Oppsummere kunnskapen om OMT-avslutning og sammenlikne forløpet hos ulike grupper og tilnærminger for å avslutte OMT og resultatene av det.
4. Vurdere hvilke metoder som bør anbefales ved en eventuell avslutning.
5. Beskrive forløp for pasienter som har trappet seg ned og hvilke behov som blir avdekket

### 1. LAR – opioid vedlikeholdsbehandling i Norge

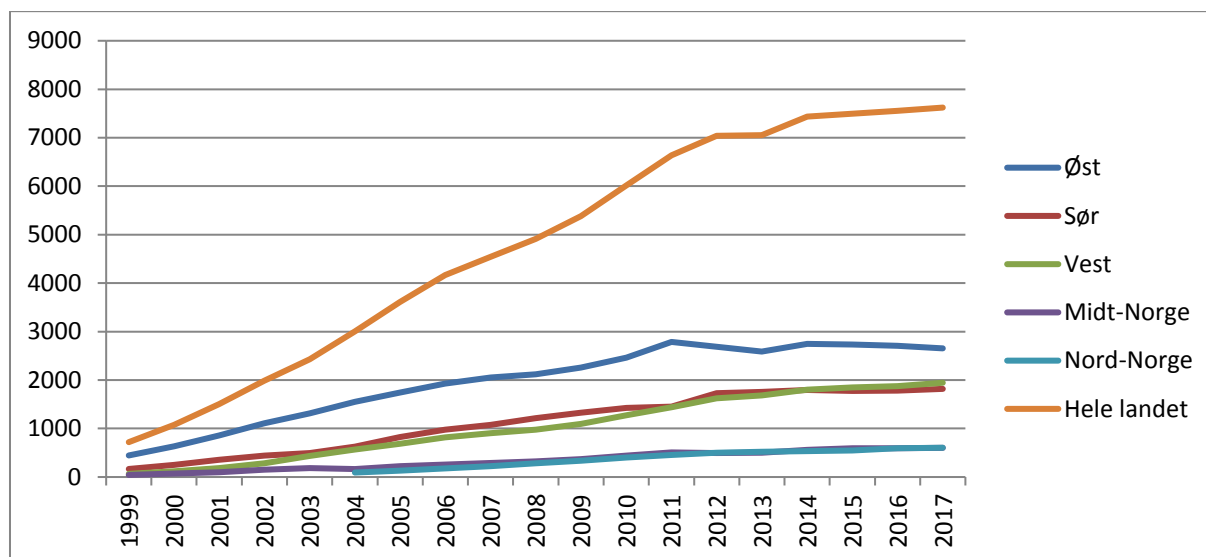
LAR ble på bakgrunn av aktuell kunnskap lagt opp som et tilbud om livslang behandling forbeholdt de som hadde en så vidt alvorlig avhengighet at annen behandling ble vurdert nytteløs (3;25). Modellen

ble derfor opprinnelig utformet med høy terskel i form av krav om utredning av alvorlighetsgrad og av alternative behandlingsmuligheter. Det var også krav til etterlevelse av behandlingen og forutsetning om utskrivning ved manglende bedring. Målgruppen ble beregnet til 800 individer etter estimat av antall særlig vanskelige tilfeller som hadde mislykkes i tidligere behandling.

LAR er blitt evaluert en rekke ganger (25-30) (31). I tillegg er det siden 2002 utført årlige statusrapporteringer hvor utviklingen for den enkelte LAR-pasienten er samlet til rapporter over LAR-pasientens rehabiliteringsgrad, behandlingsforløp og resultater i form av rusbruk, kriminalitet osv. Disse vurderingene viser at vi i dag har et landsdekkende tilbud for heroinavhengige personer bygget på et samarbeid mellom LAR som del av helseforetakenes tverrfaglige spesialistbehandling på rusfeltet og fastlegene som medisinsk ansvarlige og kommunenes sosialtjeneste som sammen med NAV er ansvarlige for rehabilitering. Antallet i behandling har vokst jevnt og var 31.12.2017 kommet opp i 7622. Ytterligere 4272 hadde vært i behandling tidligere slik at totalt 11894 på ett eller flere tidspunkter hadde fått tilbudet (32). Figur 1 viser utviklingen i de ulike helseregionene og i landet samlet.

Evalueringen viser at LAR har høy evne til å holde pasientene i behandling (retensjon). 74,8 % av de som noen gang har vært i behandling, var i behandling ved årsskiftet 2012/2013. Bedømt i forhold til antall i behandling ved slutten av året i forhold til summen av antall ved begynnelsen og antall nye pasienter, var retensjonen 92 %. Dette er høyt og på nivå med de høyeste påvist. Dette regnes som en viktig kvalitetsindikator (33;34). En særlig interessant studie er bygget på undersøkelse av 62 behandlingssteder med 4005 pasienter i den amerikanske US National Treatment Improvement Evaluation Study (35). Denne viste at høy retensjon hadde en direkte lineær sammenheng med positive resultater i OMT og abstinensorienterte døgninstitusjoner mens en ikke kunne vise noen tydelig slik sammenheng i abstinensorienterte polikliniske tiltak. Retensjon er i følge dette særlig viktig i OMT og i døgninstitusjoner mens poliklinisk behandling uten OMT ikke gir bedre resultater ved langvarig enn ved kortvarig behandling.

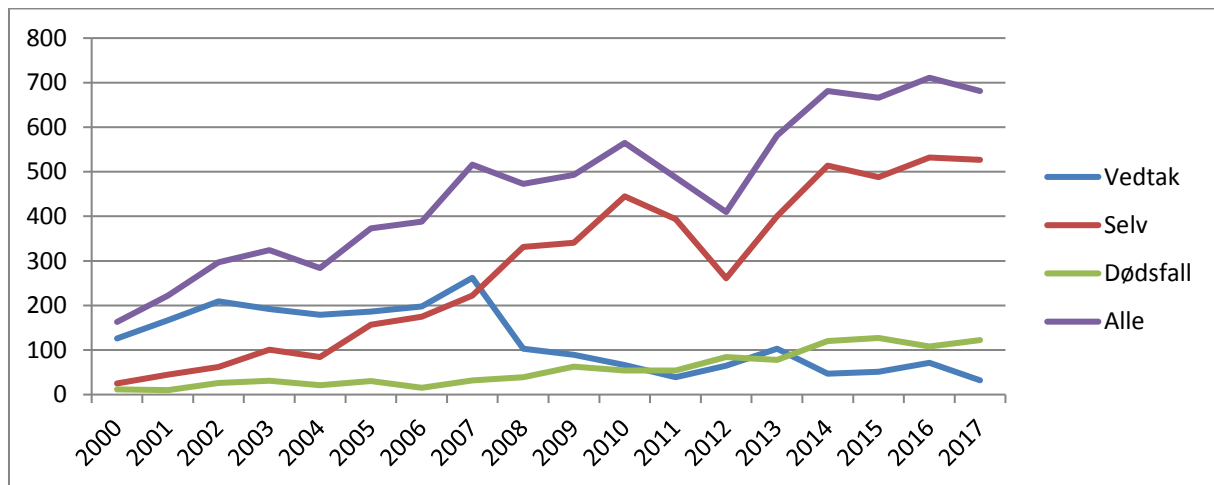
**Figur 1. Antall i behandling i LAR i Norge pr 31.12. (1998-2016)**



LAR i Norge har vært kritisert for at en høy terskel og lang ventetid forhindrer inntak av mange som har behov for behandlingen. Et annet ankepunkt har vært at kravene til avhold fra rusmidler og til samarbeid om kontrolltiltak har ført til utskrivning av pasienter i behov av fortsatt behandling. Evalueringene førte sammen med vurdering av internasjonal utvikling med økende aksept av skadereduksjon til at Helsedirektoratet utformet nye retningslinjer for behandlingen i 2010 (36). Det eneste nødvendige kravet for inntak er nå en sikkert påvist avhengighet av opioider, og utskrivning skal bare skje mot pasientens vilje dersom behandlingen ikke kan gjennomføres medisinsk sett forsvarlig.

Figur 2 viser utviklingen i utskrivninger. Vi ser at langt færre nå blir utskrevet «på vedtak», dvs mot sin vilje, mens en økende andel slutter «selv». Majoriteten av disse sluttet imidlertid ikke fordi de ønsket avvenning og medikamentfrihet, men fordi de sluttet å møte opp uten begrunnelse eller valgte å avslutte på grunn av misnøye med ulike sider av tilbudet. Det kan spores en gradvis økning av antallet dødsfall slik en må forvente med økende antall i behandling med en populasjon av middelaldrende og eldre personer med belastning av flere former for sykkelighet. Vi ser imidlertid også at totalt antall utskrivninger ser ut til å gå ned. Flere holdes altså i behandling.

**Figur 2 Antall og typer utskrivninger i LAR 1998-2016.** Overføringer mellom sentrene er ikke inkludert.



Vil dette si at for mange holdes i behandling? Av de nasjonale retningslinjene følger det at en skal gi tilbud om behandling uten tidsavgrensning. Dersom behandlingen er vanskelig eller har usikre resultater, skal en søke å styrke behandlingen, eventuelt ved hjelp av en periode med innleggelse. De som av ulike grunner overveier å avslutte sin behandling skal ha informasjon om faremomenter og fordeler og om tilbud for gradvis avvenning og eventuell videre behandling uten LAR medisiner.

Vi vet imidlertid lite om hvor stor andel som ønsker seg LAR-avslutning og hvordan disse i virkeligheten blir møtt på sine ønsker i de ulike LAR-tiltakene. Etter drøfting i nasjonalt LAR-ledermøte er det satt i gang en registrering av praksis og erfaringer i de ulike tiltakene. Vi vet noe, men ikke nok om hvordan situasjonen er for de som har sluttet. I en registerbasert undersøkelse av alle i LAR-behandling frem til 2003 fant en at de utskrevne hadde en årlig dødelighet på 3,4 % (44 dødsfall i 1303 personår). 28 dødsfall skyldtes overdoser, 5 traumatiske hendelser og 11 somatiske sykdommer. Vi kan altså regne med en høy dødelighet etter avsluttet LAR. Denne undersøkelsen skilte ikke mellom ulike typer utskrivninger. I studie fra Hedmark og Oppland med opplysninger om formene for utskrivning, fant en at de som selv ønsket utskrivning hadde samme helsemessige forløp som de andre etter avslutning av LAR (44). Antallet var imidlertid lavt. Situasjonen etter LAR er undersøkt mer systematisk i en publisert studie fra Vest-Agder (36). Av 103 pasienter var 23 % skrevet ut «ufrivillig» og 77 % frivillig. Blant de frivillige var det 19 som selv vurderte seg som ferdigbehandlet og rusfrie mens 54 hadde andre begrunnelser. 18 måneder seinere var nesten alle gruppen som anså seg ferdigbehandlet, stabilt rusfrie og vel rehabiliterte. Utskrivelse fra LAR er altså risikabelt, men de som selv ønsker det fordi de har kommet langt i sin rehabilitering, har en relativt god prognose. I forhold til totaltallet i behandling i Vest-Agder utgjorde disse 19 ikke mer enn 3,4 %.

Det er en viktig oppgave å undersøke dette på nasjonal basis, men det ser ut til at det dreier seg om en minoritet.

## 2. En livslang behandling?

I kunnskapsoppsummeringer som bygger på RCT-studier har det vært vanskelig å vise sikkert at OMT (LAR) reduserer mortalitet, morbiditet og kriminalitet. Dette har sammenheng med at slike studier oftest har lavt antall deltakere og at kravene til randomisering fører til spesielle seleksjoner av pasienter. I Norge har SERAF undersøkt forekomsten av ulike tilstander hos et høyt antall pasienter før, under og etter LAR i ved hjelp av nasjonale registerstudier. Basert på personnummeret har man kunnet undersøke forekomst av de ulike vanskene hos LAR-pasienter før behandlingen, mens de er i behandling og etter utskrivning fra behandlingen. Disse studiene viser entydig at LAR reduserer mortalitet (37;38), morbiditet (39-41) og kriminalitet(42-44). Endringene er betydelige. Dersom LAR avbrytes, stiger imidlertid problemene igjen til samme nivå som før behandlingen. Man finner altså en «innen behandling»-bedring og dette støtter målsettingen om langvarig behandling.

### Konsekvenser av OMT for grad av avhengighet

Men betyr dette at LAR skal vare livet ut? Kan man ikke slutte i LAR? Oppfølgingsstudier av ulike former for behandling viser at det er en andel som er langvarig uten opioidbruk etter stoff-frie behandlingstiltak (8) . Kohortstudier viser dessuten at man etter flere år finner noen som lever uten opioidbruk (4;45) uavhengig av hvilken behandling de har fått. Men andelen er lav og mange ser ut til å ha et svingende forløp. Det altså ikke slik at man «modnes» - «vokser seg ut av heroinavhengighet» på gruppenivå (45). Det mest presise er å si at noen lever i kortere eller lenger perioder uten heroin av ulike grunner. Et annet forhold er også viktig; kohortstudier av rusmiddelbrukere viser ofte at det er en betydelig andel med blandingsmisbruk hvor heroin kan inngå uten at dette følges av regelmessig bruk. Etterundersøkelser av disse vil nødvendigvis vise at en betydelig andel har sluttet med heroinbruken. Konklusjonen er først og fremst at noen kan bruke heroin en tid uten å utvikle avhengighet. Vil vi sammenlikne resultater i behandlingsstudier, må man derfor legge til grunn en god nok bedømmelse av alvorlighetsgraden av heroinbruken. Tiltak som tar i mot pasienter med mindre alvorlig bruk vil nødvendigvis ha bedre resultater. På den annen side må man også se alvorlig på at OMT medfører daglig inntak av en høy dosering av et opioid som igjen kan skape en mer alvorlig avhengighet. Det er derfor viktig å stille spørsmålet om OMT kan forsinke eller forhindre abstinens som målsetting. Dette er vurdert i spesielt i to studier (21;46). Svaret er at det ikke kan utelukkes, men også at fordelene ved behandlingen overstiger denne ulempen der hvor



problemene er store nok. OMT – LAR – bør forbeholdes de som har utviklet slik alvorlig opioid avhengighet. De som bruker heroin en kort tid uten avhengighetsutvikling, kan - og bør ofte - klare seg uten LAR, men dette gjelder ikke de som har en alvorlig avhengighet.

### Avvenning fra OMT

Men kan LAR behandle noen slik at deres problemer blir mindre og de selv sterkere – friskere slik at det kan bli riktig å avslutte? Det ble tidlig gjort mange forsøk som siktet mot avvenning (47-52). Resultatene ble oppsummert av Milby i 1988 (23). Han mente å finne en klart økende andel som gjennomførte avvenningen over tre fem-årsperioder fra 1970 med økning fra 39.7% til 54.9% og videre til 76.3%. De bedre resultatene skyldtes i følge Milby bedret abstinensbehandling med bruk av lindrende midler og nedtrapping med egnet opioid. Det han viste var altså at en betydelig andel kan gjennomføre en avvenning med god abstinensbehandling. I tråd med dette ble det en tid utviklet flere forsøk med tidsavgrenset vedlikeholdsbehandling og abstinensorientert behandling (methadone reduction programmes). Magura gjorde en kunnskapsoppsummering over disse studiene i 2001 og påpeker at Milby ikke redegjør for om pasientene forblir uten tilbakefall over tid. Han konkluderte at studiene i liten grad redegjorde for nødvendige behandlingskriterier, hadde ulike og til dels mangelfull kontroll av oppnådd opioid abstinens og hadde varierende og ofte svært kort oppfølgingstid samtidig som kunnskapen om økt mortalitet og morbiditet i liten grad ble fulgt opp. *«Until more is learned about how to improve post-detoxification outcomes for methadone patients, treatment providers and regulatory/funding agencies should be very cautious about imposing disincentives and structural barriers that discourage or impede long-term opiate replacement therapy»*

### Tidsavgrenset behandling?

Selv om det ofte er mulig å gjennomføre en avvenning (avgiftning) ved god abstinensbehandling er i følge dette faremomentet så vidt store at pasientene ikke bør oppfordres til å avslutte LAR. Det kom en tid noe større optimisme med bruken av buprenorfin som beskrives med mindre alvorlig opioid avhengighet og mer lindrig abstinens. SERAF hadde derfor en behandlingsstudie for tidsavgrenset behandling med buprenorfin, spesielt siktet mot yngre brukere (53). Det ble i denne studien gjort en omfattende kunnskapsoppsummering om avslutning av vedlikeholdsbehandling og mulighetene for tidsavgrenset behandling (20). 12. Oppsummeringen viste moderat kunnskapsstatus. Det ble bare funnet 12 studier og dette var i hovedsak naturalistiske etterundersøkelser og bare en dreide seg om buprenorfin. Slik Magura viste, var det svært stor forskjell i definisjoner og oppfølgingstid og derfor vanskelig å bedømme funnene. Abstinensraten varierte fra 22% til 86% og den eneste faktoren som var assosiert med oppnådd medikamentfrihet var om avvenningen var ønsket som ledd i behandlingsfremskritt. Slike «terapeutiske avvenninger» førte til medikamentfrihet for 48 % mens de «ikke-terapeutiske» gjorde dette for 22%. På dette grunnlaget ble det gjennomført en

behandlingsstudie med tidsavgrenset LAR (54). Det viste seg vanskelig å gjennomføre poliklinisk avvenning og de gunstige resultatene i behandlingen var i hovedsak knyttet til de som ikke ble avvendt, dvs som fortsatte i LAR. Det var dessuten noen dødsfall som samvarierte med avvenningsperioder. Tidsavgrenset behandling ble i samsvar med dette frarådet. Lærdommen var altså at avvenningen var mer krevende enn antatt. Videre vurderte en at avvenningen oftest bør skje i institusjon med tilstrekkelig støtte og abstinensbehandling og at de fleste ville klare seg best med fortsatt vedlikeholdsbehandling.

### **Kvalitet i behandlingen versus tidsavgrensning**

Slike studier har nasjonalt og internasjonalt ført til at fokus i første rekke har vært rettet mot å bedre vedlikeholdsbehandling og ikke mot tidsavgrensning. Enkelte som Fischer (55) har vurdert sterkt behov for bedre psykiatrisk diagnostikk og flere og bedre typer medikamenter. Andre har vurdert forsterkede psykososiale tiltak (12;13) eller andre typer agonister (buprenorfin (56), morfinpreparater med forlenget virkning (17), heroin (16)). Alle disse forsøkene har hatt hovedsiktemål mot fortsatt/langvarig behandling.

### **3. Hvordan avslutte LAR – avvenningsmodeller**

Det synes på bakgrunn av litteraturen klart at det ikke bør være noen overordnet målsetting å avslutte OMT. Men det synes også klart at noen ønsker det og noen gjennomfører det. Hvem er dette og hvorledes bør det gjøres? Det er bare funnet to randomiserte kontrollerte studier for OMT nedtrapping (57;58). Studiene er små; den ene beskriver høyt frafall uavhengig av støtte og den andre noe bedre forløp knyttet til medikamentell støttebehandling. Et rimelig overordnet syn vil være at prosedyrene bør følge anbefalingene fra generell forskning og kunnskapsoppsummering for behandling av opioid abstinens (13;59;60). Dette vil si at en bruker en gradvis nedtrapping enten med buprenorfin eller metadon. Dersom bruk av opioider er uaktuelt, kan en få god hjelp av adrenerge agonister som klonidin. Flere studier bekrefter at disse tilnærmingene er mulige (48;50;61-65). Oppsummert sier disse studiene at en bør trappe ned OMT gradvis uten at noe spesielt tempo er tydelig overlegent. De største vanskene kommer mot slutten av nedtrappingen ved lave doseringer, og en del anbefaler at metadonpasienter overføres til buprenorfin-behandling når abstinensplagene blir tydelige og fullfører nedtrappingen med buprenorfin som skal gi noe mindre plager (62;66), delvis anbefales at en behandler abstinensplagene med adrenerge agonister i tillegg.

En godt gjennomført studie fra Australia har undersøkt interessen for slik nedtrapping i OMT (67). Det ble trukket et utvalg på 856 metadonstabiliserte pasienter fra behandlingstiltak i tre australske byer. Et større spørreskjema viste at 70 % av pasientene var positive til nedtrapping og var optimistiske i forhold til at de skulle klare dette. En analyse av prediktorer for å forbli abstinent i 3 mnd, reduserte imidlertid andelen til 17 %. Undersøkelsen viste et stort sprik mellom andelen klienter som ønsket avvenning og de som hadde rimelig utsikt til å klare det.

En annen viktig studie er gjort i British Columbia i Canada som har en sentral database for alle metadonforskrivninger. All forskrivning mellom 1996 og 2006 ble undersøkt og behandlingen av 4183 personer ble vurdert. Dette omfattet 25 545 behandlingsperioder og 14 602 av disse førte til at det ble begynt en nedtrapping. De som gjennomførte nedtrappingen til lavere enn 5 mg metadon/dag, ikke ble reinnlagt i løpet av 18 mnd og hverken ble hospitalisert for misbruksrelaterte sykdommer eller døde i denne perioden, ble klassifisert som vellykkete. Dette gjaldt 13 % og logistisk regresjon med nedtrappingsmønster som variabel bekreftet at langsom nedtrapping var bedre enn rask. Stabiliseringspauser i nedtrappingen var gunstig. Data for om de brukte rusmidler, forelå imidlertid ikke. Konklusjonen er likevel at få makter å gjennomføre nedtrappingen vellykket, men om man skal forsøke bør det gjøres langsomt med pauser når pasienten trenger det (68).

Har vi da noen tiltak som med rimelig sikkerhet kan forebygge tilbakefall. En mulighet vil være bruk av en antagonist som naltrekson i en periode etter avvenningen, eventuelt direkte overføring fra vedlikeholdsbehandling til blokkerende behandling under sedasjon eller narkose (9;69-72). Depotformulering med varighet av 1 mnd er tilgjengelig og implantater som har blokkerende virkning i 3 md og mer har vært brukt med positive erfaringer uten at noen er registrert til klinisk bruk i dag. Behandlingen er delvis omstridt og kunnskapsoppsummeringer har pekt på at bruk av narkose både er kostbart og ikke ufarlig (19). Det er mindre motforestillinger mot bruk av lett (minimal) sedasjon for å understøtte nedtrapping og overgang. Antakelig kan en oppnå det samme ved vanlig nedtrapping understøttet av adrenerge agonister (18). Samlet vurdering av naltreksonlitteraturen peker imidlertid på at dette er en reell og utilstrekkelig utnyttet mulighet. En kan antakelig gjennomføre nedtrappingen på ulike vis og bruke langtidsvirkende naltrekson for å forebygge tilbakefall. En studie viser også at dette kan gjøres innen et behandlingsforløp slik at de som ikke trives i det lange løp uten vedlikeholdsbehandling kan begynne i OMT igjen (73).

### **Hvem kan avslutte LAR vellykket?**

Det er godt etablert at pasienter kan avslutte OMT, men også at betingelsene for dette bør utforskes (63). Kornør (20) fant i sin litteraturoppsummering at en hovedbetingelse for vellykket avslutning av

OMT var at avvenningen var «terapeutisk». Pasienter som selv ønsket avvenning fra OMT i tråd med oppnådde målsettinger gjennomførte avvenningen mer enn dobbelt så ofte som det gjennomsnittlige for andre. Dette går igjen i litteraturen. Pasienter som blir kastet ut på grunn av regelbrudd, på grunn av at behandlingstilbudet avvikes eller strammes inn eller etter vilkårlige tidsrammer, klarer seg vesentlig dårligere. Ved nedtrapping kommer det en økt abstinensendens med opplevelsen av stress før dagens metadondosering (74). Nedtrapping er altså forbundet med stressopplevelse og dette må antas vanskelig å håndtere for pasienter med angstlidelser som PTSD og panikkangst. De aktuelle pasientene bør altså både ønske avviklingen og dessuten være vurdert for eller adekvat behandlet for kompliserende psykiske vansker. Enkelte har en fobisk preget angst for nedtrapping (75-77), og det er viktig at pasienten har et personale som er trygge på at nedtrapping er mulig og har støttende og beskyttende holdninger (78). Det er også et godt etablert at de som trapper seg ned går inn i en periode med økt mortalitetsfare (overdosedødelighet) (14;34;37). Man bør derfor ikke avslutte OMT i samme periode som en person flytter ut fra kontrollerte omgivelser enten dette er en behandlingsinstitusjon eller fengsel. En eventuell avslutning bør skje i god tid før. Her er det også viktig å huske på at en betydelig andel får perioder med nedforhet og oppgivelse under avvenning fra opioider. Kanof har beskrevet at 12 av 24 pasienter fikk et betydelig depressivt preget syndrom under langsom nedtrapping (79). En studie fra Canada som vurderte de ulike faktorene knyttet til vellykket og mislykket avslutning, pekte særlig på forekomsten av affektive vansker og langvarige stressforstyrrelser. Den konkluderte på bakgrunn av slike funn at det er usikkert om og når nedtrapping er tilrådelig og at dette i alle fall bør skje med tilstrekkelig oppfølging (80).

Slike forhold gjør at en skal være forsiktig med å oppfordre til OMT avslutning og aldri presse noen til dette. Det er mulig å gjennomføre avvenning poliklinisk, men resultatene er bedre om den helt eller delvis foregår i et skjermet miljø (81).

#### **4. Forløp etter LAR**

Det er gjort få studier av hvorledes det går med pasienter som avslutter LAR «terapeutisk» eller såkalt vellykket. Det går dårlig med de som slutter ufrivillig eller på grunn av negativ utvikling under behandlingen, men vi vet ikke veldig mye om hvordan det går med de andre. Den mest systematiske studien har vi fra Sverige hvor Eklund avla en doktoravhandling om pasienter som var fullt ut rehabiliterte i svensk LAR og ønsket å bli medikamentfrie. Majoriteten avsluttet avvenningen under nedtrappingen på grunn av økende abstinensplager og psykiske reaksjoner (82). Av de som gjennomførte nedtrappingen, holdt halvparten seg medikamentfrie og halvparten gikk tilbake til LAR.

En forskergruppe har fulgt de avvendte gruppene videre og i en studie sammenliknet 25 pasienter med vellykket og mislykket stabilisering uten å finne entydige prediktorer. Et gunstig forløp hang sammen med mange faktorer (83). Problemet her kan være at antallet i hver gruppe var for lavt til at en kunne finne statistisk sikre funn (lav statistisk «power»). En annen studie har fulgt de første 38 pasientene i Stockholms LAR-program (84). Pasienten ble delt i de som aldri forsøkte avvenning, de som ble tvunget til avslutning, de som forsøkte å slutte av eget ønske og lyktes og de som gjorde det, men mislyktes. Det å aldri forsøke hang sammen med lavere livskvalitet 15 år seinere i forhold til å ha forsøkt. Ufrivillig avslutning hang sammen med en særlig negativ utvikling mens det å ha forsøkt vellykket førte til vesentlig bedre livskvalitet og sosial situasjon. Antallene her er lave, og gruppene lite karakterisert i forhold til underliggende variabler. Det er likevel riktig å trekke den konklusjonen at de som velger og lykkes med å slutte i LAR, får det bedre enn de andre. Et spørsmål er derfor hva som skiller de som ønsker å slutte fra de som ikke gjør det. Den samme forskergruppen har undersøkt dette ved intervjuer i to grupper stabiliserte LAR-pasienter, den ene ønsket og den andre ønsket ikke å slutte. De som ikke ønsket, var mere fornøyd i behandlingen, hadde lite eller ikke press på seg fra andre og kjente til negative slutte-erfaringer. De hadde også tendens til å ha lenger heroinkarriere.

Slike funn understøtter at pasienter i LAR har krav på hjelp til å slutte om de selv ønsker det. De har større sjanse til vellykket avslutning dersom der er godt stabiliserte og uten tendens til å ruse seg og er i en god livssituasjon. Likevel bør en være forberedt på vansker under nedtrappingen. I en studie av 30 pasienter som forsøkte selvvalgt å slutte i et veldrevet tidsavgrenset behandlingsprogram, avbrøt samtlige nedtrappingen på grunn av ulike vansker, abstinensplager, smerter, psykisk ustabilitet, begynnende rusmiddelbruk m.m (61). Konklusjonen fra dette forsøket var at pasientene har krav på god nok informasjon, på god nok støtte under nedtrappingen og anledning til å fortsette i behandlingen om de skulle velge dette. Det er likevel noen som klarer det (50). Det er også noen forsøk som peker i retning av at en tilstrekkelig lang forberedelsesperiode og minimum 5 mnd langsom nedtrapping sammen med et psykoedukativt og støttende terapiprogram som sikter mot symptomstring og motivasjonsstøtte, kan øke andelen vesentlig (50;85). Dette øker sjansen for i alle fall 1 år uten tilbakefall. Slike funn støttes fra observasjoner i Norge som peker på at noen godt motiverte pasienter som har utviklet en god rehabiliteringsgrad og er psykisk stabile, kan gjennomføre avslutning av LAR. Men andelen er nokså lav og forutsetningene mange.

Endringer i risikopopulasjoner og opioider

I de tidlige årene av LAR-historien i Norge var det dominerende opioidet som førte til opioid avhengighet heroin. Tilsvarende ble behandlingsmodellen laget for å møte behovene til personer

med heroinavhengighet. I dag er situasjonen delvis endret, det er flere opioider tilgjengelig, og noen begynner sin opioid karriere med opioide legemidler eller med LAR-medikamenter som er skaffet illegalt. Det er også både internasjonalt men også i Norden en økning i tilgjengelighet av de potente syntetiske fentanylene som kan kjøpes illegalt. De nye opioidene har alle det til felles at de kan føre til avhengighet ved vedvarende bruk, og de gir risiko for overdosedød. Vurderingen i dag er at uavhengig av hvilket opioid man har benyttet, gitt utvikling av opioid avhengighet, så er det LAR-modellen som er en kunnskapsbasert behandling.

Brukergruppene av de ulike nye opioidene har delvis andre kjennetegn enn hva som er vanlig blant personer med heroinavhengighet. Det vil derfor i fremtiden bli viktig å tilrettelegge behandling og forebyggingstiltak også rettet mot brukere av andre opioider enn heroin, slik at tiltakene oppleves relevante av de ulike bruker/risikogrupperne.

## 5. OMT-avslutning – noen vurderinger

1. Den overveiende konklusjonen av forskning om LAR er at behandlingen skal være uten tidsgrenser.
2. Behandlingsvansker skal ikke løses ved å avslutte behandlingen, men ved å styrke eller bedre den.
3. Det er likevel sider ved behandlingen som svekker livskvaliteten og et ønske om å slutte skal tas på alvor.
4. Et slikt ønske bør gro ut fra en god behandling og følge etter vellykket løsning av livsvansker, psykiske og sosiale problemer.
5. Det er negativt og ikke ufarlig dersom noen presses til å slutte mot sin vilje, og prognosen er også dårlig dersom pasienten avslutter behandlingen på grunn av rusmiddelbruk eller andre problemer.
6. Avslutning bør skje i samarbeid med LAR slik at vansker under nedtrapping kan møtes ved å fortsette, eventuelt forbedre LAR uten at dette er for mye av nederlag for pasienten.
7. Avslutning av LAR bør skje ved langsom nedtrapping og de fleste anbefaler flere måneder med anledning for pasienten til å ta pauser i nedtrappingstempoet. Abstinensplager skal behandles.
8. Pasienten kan trenge og skal få behandling for affektive reaksjoner og andre psykiske vansker under nedtrappingen.
9. De som slutter har ulike problemprofiler og ulike behov. Det er vanskelig å se at et spesielt sentralisert behandlingstilbud er ønskelig.
10. Det er mulig/sannsynlig at mange kan trenge tilbakefallsprofylakse med naltrekson depot eller implantat. Her er det ønskelig med forskning og klinisk utprøving.

11. Det er mulig/sannsynlig at mange kan trenge et miljøtilbud, eventuelt tilhørighet i en kulturell/ideologisk sammenheng som er belønnende i forhold til rusmiddelming. Uten et rusfritt/negativt miljø er prognosen dårlig.
12. De som gjennomfører LAR-avslutning vellykket har oftest utsikt til økt livskvalitet – men faren for tilbakefall er reell over flere år og slike tilbakefall er ikke ufarlige.
13. Anslag over andel som vil oppnå varig/langvarig vellykket avslutning vil avhenge både av utvalg og av behandling og støtte. Et lavt anslag kan være på 5 %, et høyt anslag på 10 %.
14. Oppfølgende behandling bør skje i forhold til hvor pasienten bor og har sitt sosiale nettverk.

## 6. Litteraturliste

- (1) Blix O, Bruvik S, Waal H. Metadonprosjektet i Oslo. Tidsskr Nor Laegeforen 119, 242-246.
- (2) Waal H, Knutsen T, Welle-Strand G. Vedlikeholdsbehandling med metadon for HIV-smittet
- (3) Waal H, Krook A, Welle-Strand G, Esegren O, Hole R, Lazardidis KB, Sandvold M, Moen S, Høiseth T. En nasjonal modell for medikamentassistert rehabilitering av opiatmisbruker. Tidsskr Nor Laegeforen 121, 2301-2305. 2001.
- (4) Hser YI FAU, Hoffman VF, Grella CE FAU, Anglin MD. A 33-year follow-up of narcotics addicts. [0003-990X].
- (5) McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. JAMA 284[13], 1689-1695. 4-10-2000.
- (6) Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson GV, des Jarlais D, Gossop M, Strang J. Fortnightly Review: Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. BMJ 309[6960], 997-1001. 15-10-1994.
- (7) Gossop M, Marsden J, Stewart D, Rolfe A. Patterns of improvement after methadone treatment: 1 year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study. Drug & Alcohol Dependence.60(3):275-86. 1-11-2000.
- (8) Hubbard RL, Craddock SG, Anderson J. Overview of 5-year followup outcomes in the drug abuse treatment outcome studies (DATOS). J.Subst.Abuse Treat. 25[3], 125-134. 2003.
- (9) Tetrault JM, Fiellin DA. Current and potential pharmacological treatment options for
- (10) Ward J, Hall W, Mattick RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. Lancet 353[9148], 221-226. 16-1-1999.
- (11) Amato L, Davoli M, Perucci A, Ferri M, Faggiano F, Mattick P. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. J Subst.Abuse Treat. 28[4], 321-329. 2005.
- (12) Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. Cochrane Database Syst.Rev. [10], CD004147. 2011.
- (13) Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. Cochrane Database Syst.Rev. [9], CD005031. 2011.

- (14) Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, Briegleb C, Ali H, Hickman M, McLaren J. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction* 106[1], 32-51. 2011.
- (15) Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. [Review] [75 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.(3):CD002208. 2003.
- (16) Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance treatment for chronic heroin-dependent individuals: a Cochrane systematic review of effectiveness. *J Subst.Abuse Treat.* 30[1], 63-72. 2006.
- (17) Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst.Rev.* 6, CD009879. 2013.
- (18) Gowing L, Ali R, White J. Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* [1], CD002021. 2006.
- (19) Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* [1], CD002022. 2010.
- (20) Kornor H, Waal H. From opioid maintenance to abstinence: a literature review. *Drug Alcohol Rev.* 24[3], 267-274. 2005.
- (21) Maddux JF, Desmond DP. Methadone maintenance and recovery from opioid dependence.[see comment]. [Review] [40 refs]. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*.18(1):63-74. 1992.
- (22) Magura S, Rosenblum A. Leaving methadone treatment: lessons learned, lessons forgotten, lessons ignored. *Mt.Sinai J Med.* 68[1], 62-74. 2001.
- (23) Milby JB. Methadone maintenance to abstinence. How many make it? *J Nerv.Ment.Dis.* 176[7], 409-422. 1988.
- (24) Statens beredning för medicinsk utvärdering vol I og II. Behandling av alkohol- och narkotiaproblem. En evidensbasert kunnskapssammanställning. 156/1, 11-439. 2001. Stockholm, SBU Statens beredning för medicinsk utvärdering.
- (25) Waal H. Merits and problems in high-threshold methadone maintenance treatment. Evaluation of medication-assisted rehabilitation in Norway 1998-2004. *Eur Addict Res* 13[2], 66-73. 2007.
- (26) Ervik R. Evaluering av metadonprosjektet i Oslo. Sifa rapport nr 5/97. 1997. Oslo, Statens institutt for alkohol og narkotikaforskning.
- (27) Flaaterud S. Brukerundersøkelse. 2000. Skien, Borgestadklinikken.
- (28) Hansen MB, Kornør H, Waal H. SKR-rapport nr 7/2004 Bidrag til evaluering av Legemiddelassistert rehabilitering i Norge (Contributions to evaluation of medication assisted rehabilitation in Norway). 7/2004, 1-99. 2004. Oslo, Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer, Universitet i Oslo (Unit for Addiction Medicine, University of Oslo). SKR-rapporter.
- (29) Kornør H, Waal H. Metadondose, behandlingsvarighet og heroinbruk i medikamentassistert rehabilitering. *Tidsskr Nor Lægeforen* 124, 332-334. 2004.
- (30) Ravndal E, Lauritzen G. [Opiate users in methadone-assisted rehabilitation one year and two years after admission]. [Norwegian]. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*.124(3):329-31. 5-2-2004.
- (31) Vindedal B, Steen L-E, Larsen B, Knoff RH. Evaluering av legemiddelassistert rehabilitering. Rapport til Sosial- og helsedirektoratet (Evaluation of medication assisted rehabilitation. Report to the Directorate of Health and Social Welfare). 3-144. 2004. Oslo, Sosial- og helsedirektoratet (Directorate of Health and Social Welfare).
- (32) Waal H, Bussesund K, Clausen T, Håseth A, Lillevold P. Statsrapport 2012. LAR som det vil bli fremover? SERAF rapport 1/2013, 2-63. 2013. Oslo, SERAF UiO og Oslo Unviersitetssykehus.
- (33) Amato L. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. 2005.
- (34) Caplehorn JR, Dalton MS, Cluff MC, Petrenas AM. Retention in methadone maintenance and heroin addicts' risk of death. *Addiction* 89[2], 203-209. 1994.



- (35) Zhang Z, Friedmann PD, Gerstein DR. Does retention matter? Treatment duration and improvement in drug use. *Addiction* 98[5], 673-684. 2003.
- (36) Clausen T, Åsland R, Kristensen Ø. Personer som skriver seg ut fra LAR, lever farlig! 2014. <https://tidsskriftet.no/2014/06/originalartikkel/pasienter-som-avbryter-lar-behandling-hvordan-gar-det-med-dem>
- (37) Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study. *Drug and Alcohol Dependence* 94[1-3], 151-157. 1-4-2008.
- (38) Clausen T, Waal H, Thoresen M, Gossop M. Mortality among opiate users: opioid maintenance therapy, age and causes of death. *Addiction* 104[8], 1356-1362. 2009.
- (39) Skeie I, Brekke M, Lindbaek M, Waal H. Somatic health among heroin addicts before and during opioid maintenance treatment: a retrospective cohort study. *BMC.Public Health* 8, 43. 2008.
- (40) Skeie I, Brekke M, Gossop M, Lindbaek M, Reinertsen E, Thoresen M, Waal H. Changes in somatic disease incidents during opioid maintenance treatment: results from a Norwegian cohort study. *BMJ Open*. 1[1], e000130. 1-1-2011.
- (41) Skeie I, Brekke M, Clausen T, Gossop M, Lindbaek M, Reinertsen E, Thoresen M, Waal H. Increased somatic morbidity in the first year after leaving opioid maintenance treatment: results from a norwegian cohort study. *Eur.Addict.Res.* 19[4], 194-201. 2013.
- (42) Bukten A, Skurtveit S, Stangeland P, Gossop M, Willersrud AB, Waal H, Havnes I, Clausen T. Criminal convictions among dependent heroin users during a 3-year period prior to opioid maintenance treatment: a longitudinal national cohort study. *J.Subst.Abuse Treat.* 41[4], 407-414. 2011.
- (43) Bukten A, Skurtveit S, Gossop M, Waal H, Stangeland P, Havnes I, Clausen T. Engagement with opioid maintenance treatment and reductions in crime: a longitudinal national cohort study. *Addiction* 107[2], 393-399. 2012.
- (44) Havnes I, Bukten A, Gossop M, Waal H, Stangeland P, Clausen T. Reductions in convictions for violent crime during opioid maintenance treatment: a longitudinal national cohort study. *Drug and Alcohol Dependence* 124[3], 307-310. 1-8-2012.
- (45) Termorshuizen F, Krol A, Prins M, van Ameijden EJ. Long-term outcome of chronic drug use: the Amsterdam Cohort Study among Drug Users
6. *Am J Epidemiol* 161[3], 271-279. 1-2-2005.
- (46) Maddux JF, Desmond DP. Ten-year follow-up after admission to methadone maintenance. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*.18(3):289-303. 1992.
- (47) Berger H, Schwegler MJ. Voluntary detoxification of patients on methadone maintenance. *Int J Addict* 8[6], 1043-1047. 1973.
- (48) Cushman P, Jr. Detoxification from methadone maintenance. *JAMA* 236[19], 2171. 8-11-1976.
- (49) Cushman P, Jr. Abstinence following detoxification and methadone maintenance treatment. *American Journal of Medicine*.65(1):46-52. 1978.
- (50) Riordan CE, Mezritz M, Slobetz F, Kleber HD. Successful detoxification from methadone maintenance. Follow-up study of 38 patients. *JAMA* 235[24], 2604-2607. 14-6-1976.
- (51) Senay EC, Dorus W, Goldberg F, Thornton W. Withdrawal from methadone maintenance. Rate of withdrawal and expectation. *Arch.Gen.Psychiatry* 34[3], 361-367. 1977.
- (52) Tice AD, Pascarelli EF. Methadone maintenance withdrawal. *JAMA* 219[1], 87. 1972.
- (53) Kornor H, Waal H, Ali RL. Abstinence-orientated buprenorphine replacement therapy for young adults in out-patient counselling. *Drug Alcohol Rev.* 25[2], 123-130. 2006.
- (54) Kornor H, Waal H, Sandvik L. Time-limited buprenorphine replacement therapy for opioid dependence: 2-year follow-up outcomes in relation to programme completion and current agonist therapy status. *Drug Alcohol Rev.* 26[2], 135-141. 2007.
- (55) Fischer B, Rehm J, Kim G, Kirst M. Eyes wide shut?--A conceptual and empirical critique of methadone maintenance treatment. *Eur.Addict.Res.* 11[1], 1-9. 2005.

- (56) Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* [2], CD002207. 2008.
- (57) Mintz J, O'Brien CP, O'Hare K, Goldschmidt J. Double-blind detoxification of methadone maintenance patients. *Int J Addict* 10[5], 815-824. 1975.
- (58) Tennant FS, Jr., Shannon JA. Detoxification from methadone maintenance: double-blind comparison of two methods. *Drug and Alcohol Dependence* 3[2], 83-92. 1978.
- (59) Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst.Rev* [3], CD003409. 2005.
- (60) Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* [3], CD002025. 2009.
- (61) Calsyn DA, Malcy JA, Saxon AJ. Slow tapering from methadone maintenance in a program encouraging indefinite maintenance. *J Subst.Abuse Treat.* 30[2], 159-163. 2006.
- (62) Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Serretti A, Tempesta E. Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence* 36[2], 139-145. 1994.
- (63) Kleber HD. Detoxification from methadone maintenance: the state of the art. *Int J Addict* 12[7], 807-820. 1977.
- (64) Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, Kosten T, Charney D, Gaspari J, Hogan I, O'Connor C. Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. *Arch.Gen.Psychiatry* 42[4], 391-394. 1985.
- (65) Panepinto W, Arnon D, Silver F, Orbe M, Kissin B. Detoxification from methadone maintenance in a family-oriented program. *Br J Addict Alcohol Other Drugs* 72[3], 255-259. 1977.
- (66) Breen CL, Harris SJ, Lintzeris N, Mattick RP, Hawken L, Bell J, Ritter AJ, Lenne M, Mendoza E. Cessation of methadone maintenance treatment using buprenorphine: transfer from methadone to buprenorphine and subsequent buprenorphine reductions. *Drug and Alcohol Dependence* 71[1], 49-55. 20-7-2003.
- (67) Lenne M, Lintzeris N, Breen C, Harris S, Hawken L, Mattick R, Ritter A. Withdrawal from methadone maintenance treatment: prognosis and participant perspectives. *Aust.N.Z.J Public Health* 25[2], 121-125. 2001.
- (68) Nosyk B, Sun H, Evans E, Marsh DC, Anglin MD, Hser YI, Anis AH. Defining dosing pattern characteristics of successful tapers following methadone maintenance treatment: results from a population-based retrospective cohort study. *Addiction* 107[9], 1621-1629. 2012.
- (69) Carreno JE, Alvarez CE, Narciso GI, Bascaran MT, Diaz M, Bobes J. Maintenance treatment with depot opioid antagonists in subcutaneous implants: an alternative in the treatment of opioid dependence. *Addict Biol.* 8[4], 429-438. 2003.
- (70) Fawcett JP, Morgan NC, Woods DJ. Formulation and stability of naltrexone oral liquid for rapid withdrawal from methadone. *Ann Pharmacother.* 31[11], 1291-1295. 1997.
- (71) Lobmaier PP, Kunoe N, Gossop M, Katevoll T, Waal H. Naltrexone implants compared to methadone: outcomes six months after prison release. *Eur Addict Res* 16[3], 139-145. 2010.
- (72) Loimer N, Lenz K, Presslich O, Schmid R. Rapid transition from methadone maintenance to naltrexone. *Lancet* 335[8681], 111. 13-1-1990.
- (73) Bochud TC, Favrat B, Monnat M, Daepfen JB, Schnyder C, Bertschy G, Besson J. Ultra-rapid opiate detoxification using deep sedation and prior oral buprenorphine preparation: long-term results. *Drug and Alcohol Dependence* 69[3], 283-288. 1-4-2003.
- (74) Ilgen M, Jain A, Kim HM, Trafton JA. The effect of stress on craving for methadone depends on the timing of last methadone dose. *Behav.Res Ther.* 46[10], 1170-1175. 2008.
- (75) Milby JB, Gurwitsch RH, Hohmann AA, Wiebe DJ, Ling W, McLellan AT, Woody GE. Assessing pathological detoxification fear among methadone maintenance patients: the DFSS. *J Clin.Psychol.* 43[5], 528-538. 1987.

- (76) Eklund C, Hiltunen AJ, Melin L, Borg S. Abstinence fear in methadone maintenance withdrawal: a possible obstacle for getting off methadone. *Subst.Use Misuse*. 32[6], 779-792. 1997.
- (77) Gentile MA, Milby JB. Methadone maintenance detoxification fear: a study of its components. *J Clin.Psychol*. 48[6], 797-807. 1992.
- (78) Gold ML, Sorensen JL, McCanlies N, Trier M, Dlugosch G. Tapering from methadone maintenance: attitudes of clients and staff. *J Subst.Abuse Treat*. 5[1], 37-44. 1988.
- (79) Kanof PD, Aronson MJ, Ness R. Organic mood syndrome associated with detoxification from methadone maintenance. *Am J Psychiatry* 150[3], 423-428. 1993.
- (80) Latowsky M. Improving detoxification outcomes from methadone maintenance treatment: the interrelationship of affective states and protracted withdrawal. *J Psychoactive Drugs* 28[3], 251-257. 1996.
- (81) Isiadinso OO. Success rate of detoxification from methadone maintenance in an ambulatory care unit. *J Natl.Med.Assoc*. 69[3], 175-176. 1977.
- (82) Eklund C. Withdrawal from methadone maintenance treatment in Sweden. Doktoravhandling. 1996. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis.
- (83) Eklund C, Hiltunen AJ, Melin L, Borg S. Factors associated with successful withdrawal from methadone maintenance treatment in Sweden. *Int J Addict* 30[10], 1335-1353. 1995.
- (84) Hiltunen AJ, Eklund C, Borg S. The first 38 methadone maintenance treatment patients in Stockholm: 15-year follow-up with a main focus on detoxification from methadone. *Nord.J Psychiatry* 65[2], 106-111. 2011.
- (85) Stotts AL, Masuda A, Wilson K. Using Acceptance and Commitment Therapy during Methadone Dose Reduction: Rationale, Treatment Description, and a Case Report. *Cogn Behav.Pract*. 16[2], 205-213. 1-5-2009.