

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V09220529

Kommunale tilbud og principper for substitutionsbehandling ved misbrug og afhængighed af opioider

Julie Bondgaard Mortensen¹, Charlotte Uggerhøj Andersen^{1, 2, 3}, Trine Eriksen⁴, Trine Lund⁴, Steffen Pedersen⁴, Tina Møller⁴ & Eva Aggerholm Sædder^{1, 3}

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 2) Institut for Retsmedicin, Aarhus Universitet, 3) Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet, 4) Rusmiddelcenter Viborg, Viborg Kommune

Ugeskr Læger 2023;185:V09220529

Opioider blev i 2019 anvendt til ikkemedicinske formål af 62 millioner mennesker i verden, og antallet af brugere er næsten fordoblet i det seneste årti [1]. I Danmark skønnes ca. 20.000 personer at have et højrisikoforbrug af opioider [2]. I 2020 var der 189 forgiftningsdødsfald blandt stofbrugere i Danmark (størstedelen opioidrelateret) og 1.238 forgiftninger med illegale opioider på landets skadestuer [3]. Opioidmisbrug bidrager således væsentligt til morbiditet og mortalitet.

HOVEDBUDSKABER

- Opioidafhængighed behandles i kommunale rusmiddelcentre.
- Ved substitutionsbehandling skiftes til et opioid med mere fordelagtig farmakologisk profil. Førstevalget er buprenorphin kombineret med naloxon.
- Substitutionsbehandling kan give forskellige udfordringer, f.eks. i forbindelse med smertebehandling.

Der er ingen opgørelser over, hvor mange personer i Danmark der er afhængige af opioider som følge af hhv. illegalt brug og behandling af f.eks. kroniske smerter eller postoperativt. De to patientgrupper kan adskille sig markant fra hinanden, idet personer med iatrogen afhængighed ikke nødvendigvis har samme grad af psykosociale problemer som brugere af illegale opioider. Dog kan et iatrogen misbrug måske udvikle sig til et misbrug af illegale opioider.

Et kommunalt rusmiddelcenter tilbyder behandling af stofmisbrug. Der er ikke behandlingstilbud specifikt målrettet iatrogen opioidafhængighed. I princippet kan alle læger nedtrappe opioider, og ved vanskeligheder kan f.eks. rusmiddelcenter, smerteklinik eller klinisk farmakologi inddrages. Læger skal dog være opmærksomme på, at udskrivning af afhængighedsskabende lægemidler til substitutionsbehandling (opioid maintenance treatment, OMT) kun kan foretages af læger ansat i lægestillinger ved kommunale, regionale eller private institutioner med specifikke behandlingstilbud. Enkeltstående ordinationer som led i akut abstinensbehandling af kort varighed kan dog foretages af andre læger [4, 5]. I 2020 var minimum 6.514 personer i OMT med buprenorphin eller methadon i Danmark [6], og mange læger vil derfor møde patienter i OMT. Formålet med denne artikel er at opsummere nuværende bedste praksis for psykosocial behandling og OMT af patienter, der behandles på rusmiddelcentre i kommunalt regi.

RUSMIDDELBEHANDLING

Kommunerne har ansvar for rusmiddelbehandling. Nogle kommuner udfører behandlingen lokalt, hvorimod andre samarbejder med regionen eller større kommuner [7]. Der findes i alt 81 rusmiddelcentre i Danmark, og behandlingen er helhedsorienteret og består af en socialpædagogisk/psykologisk indsats med det formål at øge livskvalitet og mindske problemer, som kan vedligeholde et stofbrug [4]. Indsatsen kan opdeles i syv modaliteter: anonym rådgivning, rådgivning ved behov, korte interventioner, ambulans behandling, dagbehandling, døgnbehandling og særlige boformer. Ambulans behandling anvendes i stigende grad med 2-8 månedlige samtaler, lægekonsultation og evt. psykiatrisk udredning. Døgnbehandling bruges primært som kort stabilisering efterfulgt af dagbehandling [7].

Borgere, der søger OMT, har ofte komplekse problemstillinger og brug for behandling på flere måder end det medicinske, og tværfagligt samarbejde mellem bl.a. læger, sygeplejersker og socialrådgivere er essentielt. Ved opstart af OMT skal der udarbejdes en lægefaglig behandlingsplan, og derudover anbefales en social behandlingsplan [4]. Som udgangspunkt er det borgeren selv, der skal henvende sig med henblik på behandling. Læger kan opfordre og vejlede til at komme i behandling, men henvisning fra læge er ikke nødvendigt. Behandlingen er frivillig og gratis. Ønsker man OMT, har man ret til at få et behandlingstilbud inden for 14 dage [4].

FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Ved OMT substitueres til et opioid med en mere fordelagtig farmakologisk profil, primært buprenorphin eller methadon (**Tabel 1**), bl.a. med det formål at mindske dødelighed og misbrugsrelaterede sygdomme [4, 11]. Som førstevalg anbefales buprenorphin i kombination med naloxon [4]. Methadon overvejes ved dårligt respons, eller hvis førstevalg ikke foretrækkes eller tåles [12]. I 2020 blev minimum 878 personer indskrevet i OMT med methadon eller buprenorphin. 51% blev indskrevet med methadon og 49% med buprenorphin [6]. For ikke tidligere behandlede patienter begyndte 65% med buprenorphin og 35% med methadon [6]. Der er sket et skifte i behandlingsvalg til personer, der ikke tidligere har været i OMT, så de fleste nu opstartes i buprenorphin (**Figur 1**).

TABEL 1 Farmakologiske karakteristika ved farmaka, der anvendes i substitutionsbehandling. Baseret på [8-10].

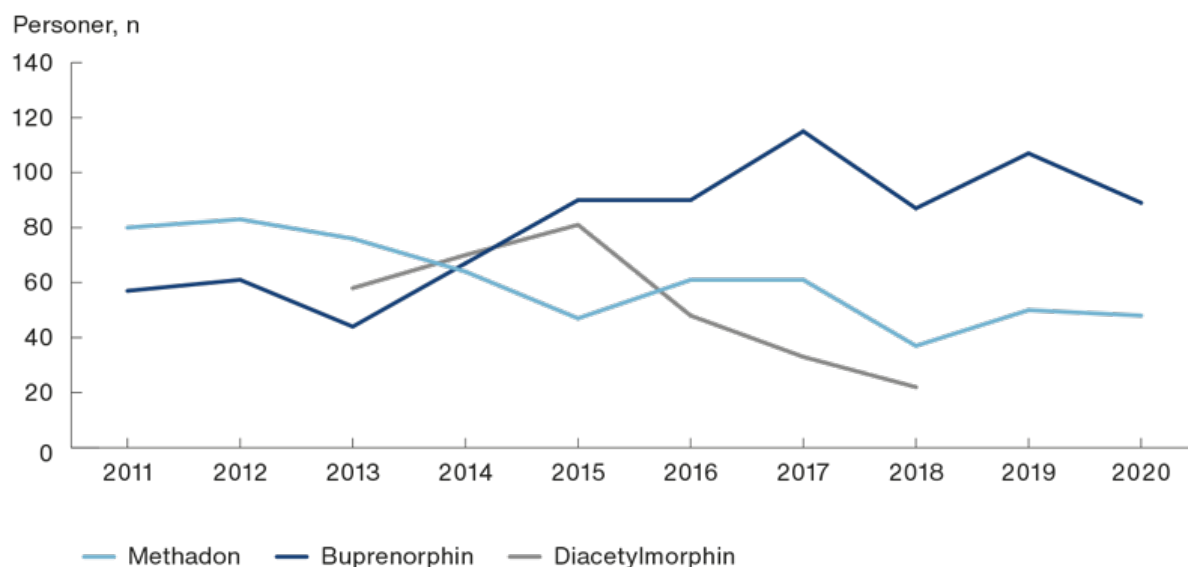
Lægemiddel	Administrationsvej	Farmakodynamik	Halveringstid	Virkningsvarighed	Dosis ved OMT
Buprenorfin	Sublingval	Partiel μ -opioidreceptoragonist og κ -opioidreceptorantagonist	Bi- eller trifasisk: 2-5 t. og ca. 32 t.	4-8 t.	Normalt: 4 mg, øges med 2 mg hver 1.-2. t. til der ikke er klager over stoftrang Mætningsdosis: normalt 8-16 mg/døgn Steady state: efter 2-3 døgn ^b
Methadon	Tablet eller oral suspension	μ -opioidreceptoragonist Derudover en vis affinitet for δ - og κ -opioidreceptorer Blokerer NDMA-receptorer, kaliumkanaler og 5-HT-receptorer i CNS	Stor individuel variation: 15-60 t. <i>Eliminationshalveringstid</i> Enkelt dosis: 10-25 t. Gentagen dosering: 13-55 t.	Enkelt dosis: 4-8 t.: Gentagen dosering: 8-12 t. I produktresumé: op til 36-48 t.	Lav opstartsdosis: 20-30 mg Langsom dosisøgning pga. lang halveringstid og risiko for akkumulation: højst 5-10 mg hver 2. dag Steady state: efter 2-6 uger ^b
Naloxon	Sublingval	Opioidantagonist	1-2 t.	Lav biotilgængelighed ved sublingval administration (3%) og dermed begrænset virkning Parenteral administration: 1-4 t. ^a	-
Naltrexon	Tablet	Opioidantagonist	Naltrexon: 4-5 t. Den aktive metabolit 6-beta-naltrexol 13 t.	Op til flere dage	-

CNS = centralnervesystemet; HT = hydroxytryptamin; NDMA = N-methyl-D-aspartat; OMT = substitutionsbehandling.

a) Varierende efter mængde og tidspunkt for opioidindtag samt dosis og administrationsvej af naltrexon: intramuskulær indgift virker længere end intravenøs.

b) Dosering tilpasses den enkelte og er baseret på [4], for detaljeret vejledning ved dosering, doseringsinterval etc. se denne.

FIGUR 1 Antal personer i methadon- og buprenorfinbehandling fra 2011 til 2020 blandt dem, der indskrives i stofbehandling, og som ikke tidligere har været i behandling (nye indskrevne unikke personer), samt antal nye indskrevne personer i behandling med diacetylmorfin fra 2013 til 2018 [6, 13].



Buprenorfin

Buprenorfin har lav oral biotilgængelighed [8, 14] og administreres derfor bl.a. som sublingvale resoribletter, depotplastre og injektion. Buprenorfin er en partiel μ -opioidreceptoragonist og κ -opioidreceptorantagonist, som binder med høj affinitet til receptorerne og langsomt dissocierer herfra, hvilket er med til at give en lang

virkningsvarighed [15, 16]. Som partiel agonist udløser lægemidlet et submaksimalt respons på receptoren og kan derfor teoretisk set have antagonistisk effekt over for fulde opioider og inducere abstinenser hos patienter, der fast bruger et andet opioid [9, 15]. Derfor opstartes buprenorphin som OMT først ved begyndende abstinenser [4, 11]. Buprenorphin har potentielle interaktioner via CYP3A4 (**Tabel 2**). Kombination med sedativa (og alkohol) bør undgås pga. farmakodynamisk interaktion [9, 11].

TABEL 2 Farmakokinetiske interaktioner der kan påvirke koncentrationen af hhv. methadon og buprenorphin.

Koncentration	Methadon, alfabetisk rækkefølge	Buprenorphin
<i>Nedsat</i> Lægemidler der inducerer CYP3A4 ^a	Barbiturater Carbamazepin Clobazam Efavirenz Glukokortikoider Modafinil Nevirapin Oxcarbazepin Perikon Phenobarbital Phenytoin Rifabutin Rifampicin	Samme som for methadon
<i>Øget</i> Lægemidler der hæmmer CYP3A4 ^a	Clarithromycin Diltiazem Erythromycin Fluconazol Grapefrugtjuice Itraconazol Ketoconazol Verapamil Voriconazol	Samme som for methadon og ritonavir ^c
Lægemidler der hæmmer P-glykoprotein ^b	Amiodaron Carvedilol Ciclosporin Clarithromycin Darunavir Dronedaron Fluvoxamin Itraconazol Ketoconazol Mirabegron Paroxetin Propafenon Quinin Ticagrelor Verapamil	Ingen interaktioner

a) Kun stærke og moderate inhibitorer er medtaget, nogle ikkehyppigt anvendte præparater er udeladt, fuld liste er tilgængelig elektronisk [17].

b) Nogle ikkehyppigt anvendte præparater er udeladt, rifampicin og ritonavir er ikke medtaget, da de både kan inhibere og inducere P-glykoprotein, fuld liste er tilgængelig elektronisk [18].

c) Ritonavir er kraftig hæmmer af CYP3A4 og der er beskrevet stigning i koncentration af buprenorphin ved samtidig behandling, modsat er der beskrevet fald i koncentrationen af methadon ved samtidig behandling med ritonavir [9], Dette beskrives som paradoks effekt/atypisk metabolisk induktion [16, 19], Dette gælder også for visse andre proteasehæmmere [9].

Buprenorphin kan anvendes som monoterapi eller i kombination med naloxon (førstevalg), der er antagonist på opioidreceptorerne [4]. Ved sublingval administration undergår naloxon næsten total, first-pass metabolisme og har dermed minimal farmakologisk effekt. Hvis det derimod indtages intravenøst, vil der være farmakologisk

effekt af naloxon, der modvirker opioideffekten, hvormed ruseffekten udebliver [9, 10]. Herved modvirkes et intravenøst misbrug.

Methadon

Methadon er fuld μ -opioidreceptoragonist og har en vis affinitet for δ - og κ -opioidreceptorer samt andre receptorer i centralnervesystemet (Tabel 1). Halveringstiden er lang, og methadon akkumuleres ved gentagen dosering [8, 9, 15]. Grundet langvarig virkning er der mindre tendens til abstinenser, og de vil typisk være mindre akutte end for morphin [8, 15].

Der er flere opmærksomhedspunkter for methadon. Mange lægemidler kan påvirke omsætningen via CYP3A4 eller P-glykoprotein (Tabel 2) [4, 9, 20] samt muligvis interaktion via CYP2D6 og CYP2BD [9, 17, 21]. Der er risiko for QT-forlængelse og torsades de pointes, hvorfor methadon ikke bør kombineres med QT-forlængende lægemidler. Der bør derudover være opmærksomhed på andre risikofaktorer for QT-forlængelse [4, 9, 10, 20]. Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning om OMT skal behandling med antipsykotika samtidig med methadon undgås pga. risiko for QT-forlængelse, og som udgangspunkt skal patienter med behov for antipsykotika behandles med buprenorphin [4]. Alkohol og sedativa kan forstærke virkningerne af methadon og bør undgås [9, 11].

Buprenorphin versus methadon

Buprenorphin-naloxon og methadon er omtrent lige effektive ved brug af tilstrækkelige doser [4, 12]. **Tabel 3** viser fordele og ulemper ved præparaterne. En fordel ved buprenorphin-naloxon er bedre sikkerhedsprofil med mindre risiko for fatal overdosering. Methadon har længe været den hyppigste årsag til dødelige forgiftninger blandt stofbrugere i Danmark, efterfulgt af heroin/morphin. I 2017 var methadon hovedårsagen til 52% af dødelige forgiftninger blandt stofbrugere i Danmark, mens buprenorphin sjældent (1,2%) var hovedstoffet [22]. Dog stiger antallet af cases, hvor buprenorphin påvises, og det bemærkes, at hovedstoffet ved dødelige forgiftninger blandt stofbrugere i Finland i 2017 var buprenorphin [23].

TABEL 3 Udvalgte fordele og ulemper ved hhv. methadon og buprenorphin-naloxon. Baseret på [4, 11, 12]

	Fordele	Ulemper
Methadon	<ul style="list-style-type: none"> Opstart af behandlingen kan være nemmere Ingen præcipiterede abstinenssymptomer^a Kan være alternativ ved patienter der fortsat bruger andre opioider, f.eks. smertepatienter Bedre fastholdelse i behandling ved lave doseringer^b 	<ul style="list-style-type: none"> Større risiko for overdosering Risiko for at toksicitet først opstår lang tid efter indtag Flere bivirkninger Langsom dosisøgning, længere tid til terapeutisk dosis: uger Flere lægemiddelinteraktioner Risiko for QT-forlængelse Mere restriktivt udleveringsregime Større risiko for misbrug og videredistribution Ofte mere vanskelig udtræning end buprenorphin
Buprenorphin-naloxon	<ul style="list-style-type: none"> Opstart mere simpel hvis forholdsregler ift. præcipiterede abstinenssymptomer overholdes Bedre sikkerhedsprofil: mindre risiko for overdosis pga. partiel agonist Færre bivirkninger Hurtigere dosisøgning end for methadon, terapeutisk dosis opnås hurtigere: dage Færre lægemiddelinteraktioner Mulighed for mindre restriktivt udleveringsregime Lavere risiko for intravenøst misbrug og videredistribution 	<ul style="list-style-type: none"> Risiko for præcipiterede abstinenssymptomer ved opstart^a Smertebehandling med fulde opioidagonister vanskeligere pga. virkning som partiel agonist De farmakologiske egenskaber gør at behandling med antagonist kan være mere udfordrende, f.eks. høj affinitet til opioidreceptoren

a) Præcipiterede abstinenssymptomer: pga. buprenorphins høje affinitet til μ -opioidreceptoren kan det fortrænge andre agonister og via sin virkning som partiel agonist, dvs. submaksimalt respons på opioidreceptoren, udløse abstinenssymptomer.

b) Retention i behandling tilsyneladende bedre for methadon ift. buprenorphin ved lave doseringer, ved høje doseringer ingen forskel, de 2 præparater har ca. lige god virkning i ligeværdige doseringer på vigtige behandlingsparametre, f.eks. forebygge/behandle heroinindtag og andre illegale opioider [4, 11, 12].

ANDRE BEHANDLINGSMULIGHEDER

Depotmorphinpræparater kan i nogle tilfælde anvendes off-label, hvis buprenorphin eller methadon ikke er mulig [12]. Det kan f.eks. være ved QT-forlængelse/arytmi ved methadon, og hvor omstilling til buprenorphin ikke er mulig [4].

I enkeltstående tilfælde, hvor patienten er svær at behandle med konventionel OMT, kan behandles med lægeordineret heroin (diacetylmorphin). Indikation for behandlingen er vedvarende opioidmisbrug, hvor der vurderes utilstrækkelig effekt af peroral (methadon/buprenorphin) eller injicerbar (methadon) behandling. Derudover er der flere kriterier, der skal være opfyldt, bl.a. ingen sværere psykiatrisk eller somatisk komorbiditet og intet betydeligt sidemisbrug (alkohol og/eller benzodiazepiner) [4]. I 2010-2020 er der indskrevet ca. 800 personer i behandlingen [6].

Naltrexon kan anvendes forebyggende til tidligere opioidafhængige patienter, der er ophørt med opioider [12]. Naltrexon er en opioidantagonist med lang virkningsvarighed, der blokerer effekten af evt. administrerede opioider [10, 15]. Kontraindikationer er bl.a. aktuel fysisk afhængighed og brug af opioider på smerteindikation [4, 10].

NEDTRAPNING OG PROGNOSE

OMT kan fortsættes afhængigt af klinisk behov, men nogle patienter ønsker nedtrapning [20]. Varighed af nedtrapning er individuel og kan vare fra dage til måneder, i nogle tilfælde år [12]. Nedtrapningsvarighed for buprenorphin er typisk få uger, mens den for methadon typisk tager op til tre måneder [20, 24]. Nedtrapning startes først efter stabilisering og bør maksimalt ske med ½-1 mg pr. dag for buprenorphin og 5 mg pr. dag for methadon [4]. Vi har ved Rusmiddelcenter Viborg observeret, at sidste del af udtrapning af resoriblet buprenorphin 0,2-0,4 mg dgl. ved nogle patienter giver symptomer som træthed, uro i benene, nedsat humør og modløshed. Det stemmer overens med, at sidste del af nedtrapningen kan være den sværeste. Her kan hastigheden med fordel nedsættes [4].

Der er risiko for, at behandlingsforløbet ikke fører til permanent stoffrihed [25, 26], og vi har erfaret, at mange OMT-forløb afbrydes, og/eller at der opstartes et nyt forløb efter kort tid. Derudover er der risiko for tilbagefald efter aftrapning, og fortsat psykosocial intervention bør overvejes [12, 20]. Ved tilbagefald er der risiko for fatal overdosering, da opioidtolerancen kan være nedsat, hvormed stofbrugeren ikke kan tåle samme dosis opioid som tidligere. Et studie indikerer, at risiko for overdosis varer længe efter behandlingsophør [27].

MØDET MED SUNDHEDSVÆSENET

Når læger møder en patient i OMT, kan der opstå forskellige udfordringer, f.eks. i forhold til smertebehandling. Lægerne skal være opmærksomme på, at patienter i OMT ikke er smertedækkede af deres OMT, ofte har lavere smertetærskel, og at opioidafhængige patienter er i risiko for utilstrækkelig smertebehandling [4, 28]. Dertil kommer, at læger kan være bekymrede for at overdosere, eller for at administration af hurtigtvirkende opioid kan medføre tilbagefald [29]. Buprenorphin er især en udfordring i forhold til smertebehandling grundet dets virkning som partiel agonist og høje receptoraffinitet [4]. Som ved øvrige smertepatienter anbefales nonopioid analgetika ved lav smerteintensitet, og hurtigtvirkende opioider undgås hvis muligt. Ved behov for hurtigtvirkende opioider skal doserne være tilstrækkeligt store.

I Sundhedsstyrelsens vejledning [4] er der konkrete forslag til, hvordan patienter i OMT kan smertebehandles, inkl. dosering af p.n. og depotmedicin. Derudover findes vejledninger i tidligere artikler fra Ugeskrift for Læger [28, 29]. Der kan bedes om tilladelse til at kontakte det rusmiddelcenter, som stofbrugeren er tilknyttet, og som kan have erfaring med, hvad der fungerer bedst hos den enkelte. Socialsygeplejersken kan inddrages og hjælpe

personalet til et bedre samarbejde med socialt udsatte patienter.

KONKLUSION

Rusmiddelcentrene tilbyder behandling for opioidafhængighed, som består af en individuel psykosocial indsats og evt. substitutionsbehandling. Som førstevalg anbefales buprenorphin i kombination med naloxon. I mødet med sundhedsvæsenet ved f.eks. en indlæggelse på hospital kan OMT skabe flere udfordringer, f.eks. i forhold til smertebehandling og interaktion med andre lægemidler. Rusmiddelcentre og socialsygeplejersker kan med fordel inddrages ved komplekse problematikker, herunder sidemisbrug med øvrige rusmidler.

Korrespondance Julie Bondgaard Mortensen. E-mail: juliebm@biomed.au.dk; jumort@rm.dk

Antaget 5. april 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 22. maj 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V09220529

SUMMARY

Municipal offers and principles for substitution treatment for abuse and addiction to opioids

Julie Bondgaard Mortensen, Charlotte Uggerhøj Andersen, Trine Eriksen, Trine Lund, Steffen Pedersen, Tina Møller & Eva Aggerholm Sædder

Ugeskr Læger 2023;185:V09220529

Opioid use disorders can be treated with psychosocial interventions which aim to increase quality of life and minimize problems maintaining drug use. In addition, pharmacological treatment with opioid maintenance therapy (OMT) can help minimize morbidity and mortality. The principle for OMT is substituting to another opioid with a more favourable pharmacological profile, primarily buprenorphine or methadone. The first choice is buprenorphine in combination with naloxone. The aim of this review is to summarize current principles for handling patients in OMT.

REFERENCER

1. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report. Executive summary. Policy implications. 2021
2. Sundhedsstyrelsen. Skøn over antallet af stofbrugere med et højrisikoforbrug. Narkotikasituationen i Danmark - delrapport 2. 2019.
3. Sundhedsstyrelsen. Sundhedsrelaterede konsekvenser. Narkotikasituationen i Danmark - delrapport 4. 2021.
4. Sundhedsstyrelsen. Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsbehandling. Lovkrav og anbefalinger. 2017.
5. Sundhedsstyrelsen. Ha&ndtering af COVID-19: retningslinjer for behandling af akutte opioidabstinenser. Til læger i akutmodtagelser, almen praksis, på regionale sengeafsnit og i den kommunale rusmiddelbehandling. 2020.
6. Sundhedsstyrelsen. Stofmisbrugsbehandling - efterspørgsel og tilgængelighed. Narkotikasituationen i Danmark - delrapport 3. 2021.
7. Thylstrup B, Hesse M, Pedersen MU, Frederiksen K. Misbrugsbehandling - Organisering, indsatser og behov. Aarhus: Aarhus Universitetsforlag, 2014:228.

8. Brøsen K, Simonson U, Dalhoff K. Basal og klinisk farmakologi. FADL's Forlag, 2019.
9. Summary of Product Characteristics. Danish Medicines Agency. Buprenorphin. Metadon. Naloxon. Naltrexon (april 2023).
10. medicin.dk. Buprenorphin. Metadon. Naloxon. Naltrexon (mar 2023).
11. Dematteis M, Auriacombe M, D'Agnone O et al. Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(18):1987-1999.
12. Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. *Cmaj*. 2018;190(9):E247-E257.
13. Sundhedsstyrelsen. Evaluering af ordningen med lægeordineret heroin til opioidafhængige patienter. Opgørelse over årene 2013-2020. 2020.
14. Nath RP, Upton RA, Everhart ET et al. Buprenorphine pharmacokinetics: relative bioavailability of sublingual tablet and liquid formulations. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(6):619-23.
15. Ritter RFJ, Henderson G, Loke YK et al. Rang & Dale's pharmacology. 9th ed. Elsevier, 2018.
16. Micromedex (R) (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado USA. Buprenorphin (april 2023).
17. Drug Interactions Flockhart Table. Indiana University. <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx> (mar 2023).
18. P-glykoprotein. 2019. <https://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/318705> (mar 2023).
19. UpToDate. Lexicomp Drug Interactions. Methadone. Ritonavir. 2022.
20. Taylor DPC, Kapur S. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 12th ed. Wiley Blackwell, 2015.
21. UpToDate. Methadone: drug information. Lexicomp. 2022.
22. Simonsen KW, Christoffersen DJ, Linnet K, Andersen CU. Fatal poisoning among drug users in Denmark in 2017. *Dan Med J*. 2020;68(1):A2000560.
23. Simonsen KW, Kriikku P, Thelander G et al. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2017. *Forensic Sci Int*. 2020;313:110343.
24. National Institute for Health & Clinical Excellence. Drug misuse: opioid detoxification. National Practice Guideline Number 52. 2008.
25. Nosyk B, Sun H, Evans E et al. Defining dosing pattern characteristics of successful tapers following methadone maintenance treatment: results from a population-based retrospective cohort study. *Addiction*. 2012;107(9):1621-9.
26. Bentzley BS, Barth KS, Back SE, Book SW. Discontinuation of buprenorphine maintenance therapy: perspectives and outcomes. *J Subst Abuse Treat*. 2015;52:48-57.
27. Thylstrup B, Seid AK, Tjagvad C, Hesse M. Incidence and predictors of drug overdoses among a cohort of >10,000 patients treated for substance use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2020;206:107714.
28. Zinck L, Sonne NM, Madsen SL, Nikolajsen L. Akut smertebehandling af stofbrugere i substitutionsbehandling med metadon eller buprenorphin. *Ugeskr Læger*. 2015;177:V10140557.
29. Rindom H, Højsted J, Brünes N. Akut smertebehandling af stofmisbrugere. *Ugeskr Læger*. 2017;179:V02170153.