

Naltreksonstudien



The efficacy of injectable long acting naltrexone versus daily buprenorphine-naloxone for opioid dependence: A randomized controlled trial.

Prosjektleder: Seniorforsker, professor dr. med Lars Tanum
FOU psykisk helsevern,
Akershus universitetssykehus

Forskningsspørsmål



- Hvor effektiv er langtidsvirkende naltrekson sammenliknet med daglig suboxone i å:
 - forebygge overdoser
 - redusere bruk av heroin og andre illegale rusmidler hos opioidavhengige?
- Er langtidsvirkende naltrekson et trygt og effektivt behandlingsalternativ?

Hva er naltrekson

- Naltrekson blokkerer opioid (mu /kappa) reseptorene
- Gir ingen rusvirkning av opioider
- Reduserer rus-sug for heroin, andre opiater og alkohol
- Forebygger overdosefare ved bruk av opiater
- Få interaksjoner med andre rusmidler
- Lite alvorlige bivirkninger
- Enkelt med depotinjeksjon hver 4. uke
- Godkjent av legemiddelverket i USA og Russland

Studiedesign



- Randomisert klinisk studie (RCT): pasientene fikk tildelt enten naltrekson eller suboxone i 12 uker
- Oppfølgingsstudie: «åpen arm», eget valg mellom naltrekson eller suboxone de i påfølgende 36 uker (117 av 122 valgte naltrekson!)
- Oppfølging hver 4 uke, depotinjeksjon, intervju og spørreskjema, samt registrering av evt. bivirkninger
- Tilbud om etter-studie («prolong») etter det første året

Hvem var studiedeltakerne?

- 165 opiatavhengige, 28 % kvinner
- Snittalder er 36 år (18-60)
- I snitt 11 års skolegang
- Begynte med heroin mellom 13-45 år
- 87% har injisert rusmidler
- 73% har dommer for kriminelle forhold
- 77 % har forskjellige sosiale ytelser som inntekt
- 37% var ikke i LAR når de startet i studien

Naltreksonstudien

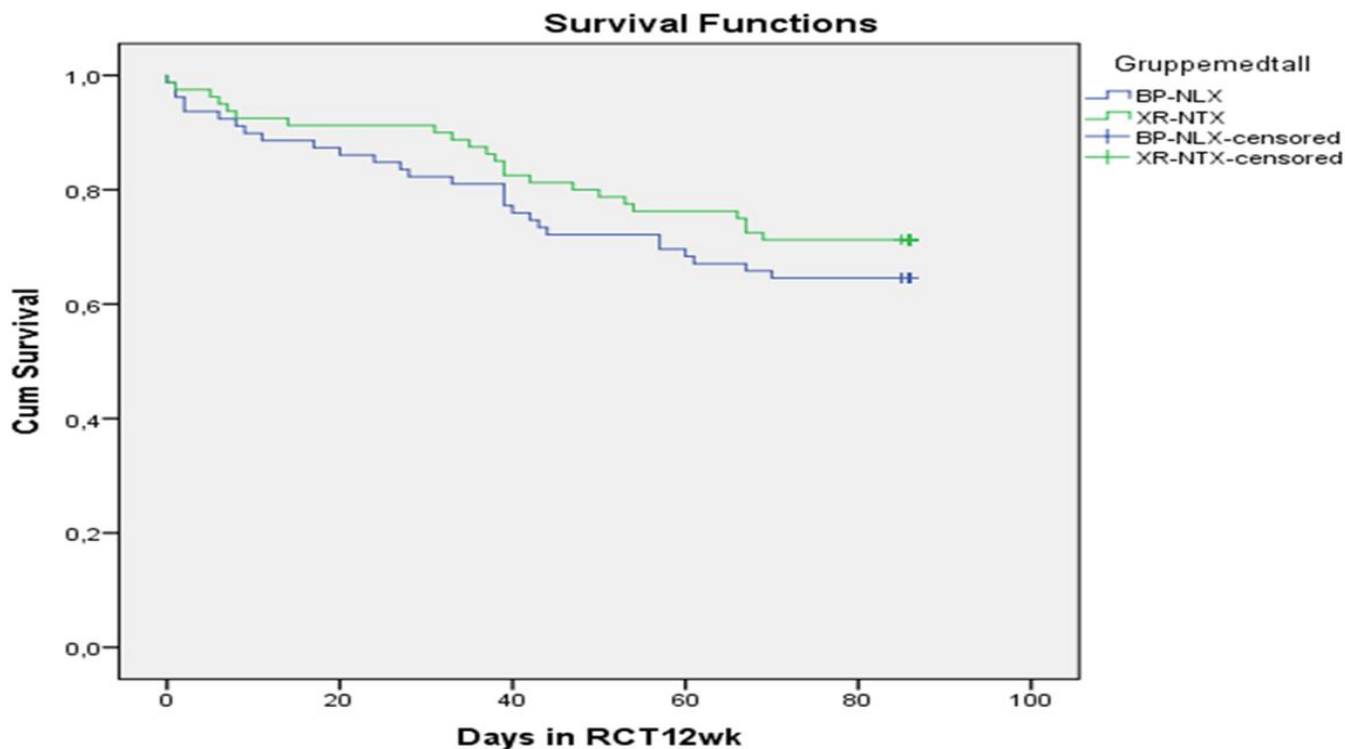


En multisenter studie i ved:

- Akershus universitetssykehus
- Oslo universitetssykehus
- Haukeland universitetssykehus / Helse Bergen
- Sykehuset i Vestfold
- Universitetssykehuset i Stavanger

Finansiert av, Norsk Forskningsråd, SERAF og deltakende helseforetak. Naltrekson levert vederlagsfritt fra Alkermes Inc, USA.

Etterlevelse 12-ukers perioden



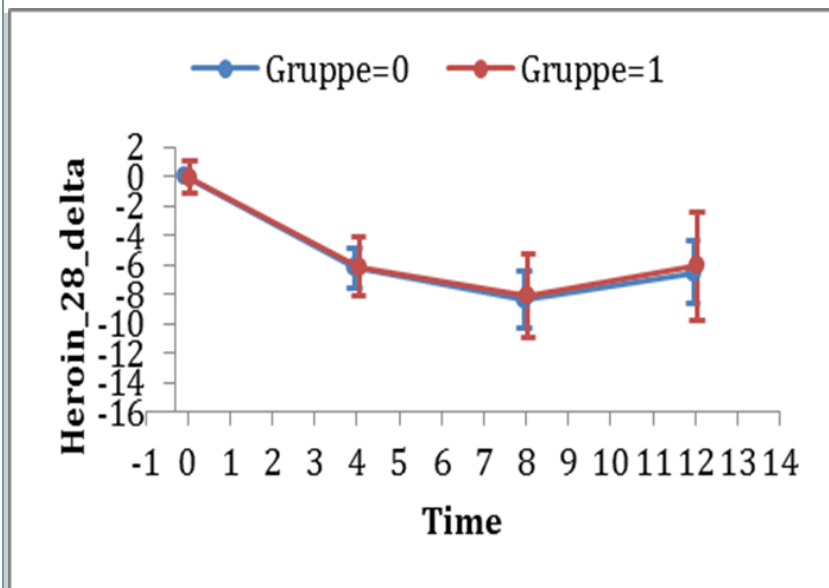
Resultater 12-ukers RCT



Både naltrekson og suboksone gruppen viste:

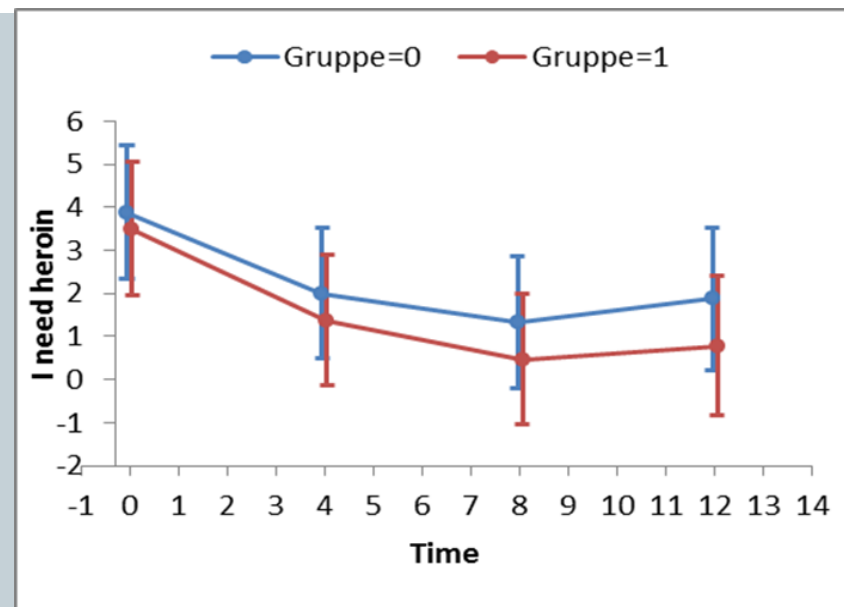
- Reduksjon i bruk av heroin og andre opioider, men signifikant større reduksjon i naltrekson-gruppen.
- Reduksjon i bruk av andre rusmidler og sprøytebruk
- Reduksjon i rus-sug
- Bedring i psykisk helse
- Få / samme antall alvorlige bivirkninger

Resultater 12-ukers RCT



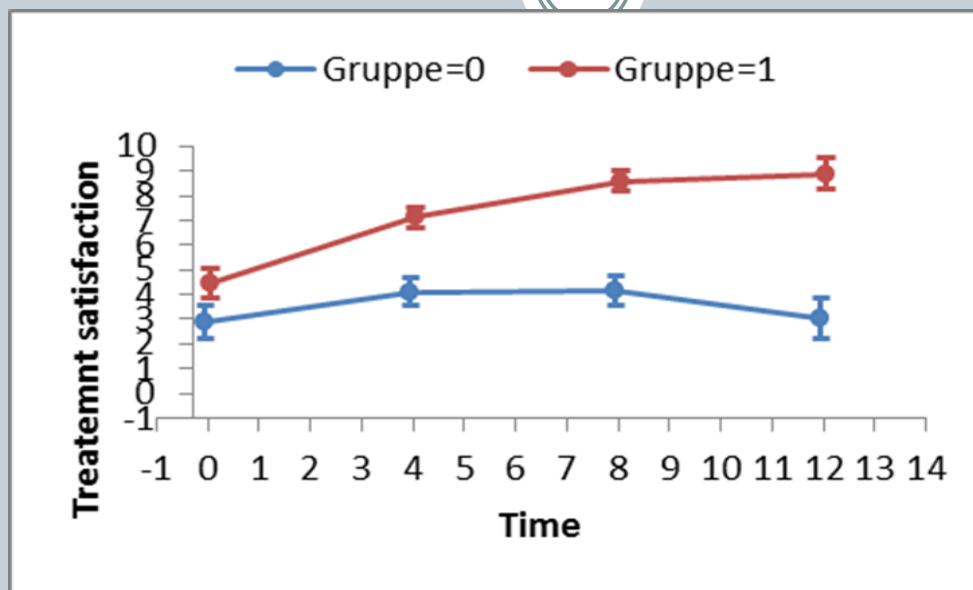
Bruk av heroin

Blå=suboksone; rød=naltrekson



Sug etter heroin

Resultater 12-ukers RCT



Fornøyd med behandlingen
Blå = suboksone, rød = naltrekson



JAMA Psychiatry oktober 2017

Research

JAMA Psychiatry | Original Investigation

Effectiveness of Injectable Extended-Release Naltrexone vs Daily Buprenorphine-Naloxone for Opioid Dependence: A Randomized Clinical Noninferiority Trial

Lars Tonum, MD, DMSc, Kristin Klammestad Soll, MSc, Zhi-e Hama-Li, MD, Zeynep Salyoni Smith, PhD, Arvid Östberg, MSc, Karim Sharma-Hansen, MD, Peter Knapp, MD, PhD, Nilsavag Furuseth, MSc, PhD

Supplemental content

IMPORTANCE To date, extended-release naltrexone hydrochloride has not previously been compared directly with opioid medication treatment (OMT), currently the most commonly prescribed treatment for opioid dependence.

OBJECTIVE To determine whether treatment with extended-release naltrexone will be as effective as daily buprenorphine hydrochloride with naloxone hydrochloride in maintaining abstinence from heroin and other illicit substances in newly detoxified individuals.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS A 12-week, multicenter, outpatient, open-label randomized clinical trial was conducted at 5 urban addiction clinics in Norway between November 1, 2012, and December 23, 2015; the last follow-up was performed on October 23, 2016. A total of 232 adult opioid-dependent (per DSM-IV criteria) individuals were recruited from outpatient addiction clinics and detoxification units and assessed for eligibility. Intention-to-treat analyses of efficacy and safety were performed with all randomized participants.

INTERVENTIONS Randomization to either daily oral flexible dose buprenorphine-naloxone, 4 to 24 mg/d, or extended-release naltrexone hydrochloride, 380 mg, administered intramuscularly every fourth week for 12 weeks.

MAIN RESULTS AND MEASURES Primary end points (protocol) were the randomized clinical trial completion rate, the proportion of opioid-negative urine drug tests, and number of days of use of heroin and other illicit opioids. Secondary end points included number of days of use of other illicit substances. Safety was assessed by adverse event reporting.

RESULTS Of 159 participants, mean (SD) age was 36 (8.6) years and 44 (27.7%) were women. Eighty individuals were randomized to extended-release naltrexone and 79 to buprenorphine-naloxone; 105 (66.0%) completed the trial. Retention in the extended-release naltrexone group was noninferior to the buprenorphine-naloxone group (difference, -0.1, with 95% CI, -0.2 to 0.1; $P = .04$), with mean (SD) time of 69.3 (25.0) and 63.7 (29.8) days, correspondingly ($P = .33$, log-rank test). Treatment with extended-release naltrexone showed noninferiority to buprenorphine-naloxone on group proportion of total number of opioid-negative urine drug tests (mean [SD], 0.9 [0.3] and 0.8 [0.4], respectively; difference, 0.1 with 95% CI, -0.04 to 0.2, $P = .001$) and use of heroin (mean difference, -3.2 with 95% CI, -4.9 to -1.5; $P = .001$) and other illicit opioids (mean difference, -2.7 with 95% CI, -4.4 to -0.9; $P = .001$). Superiority analysis showed significantly lower use of heroin and other illicit opioids in the extended-release naltrexone group. No significant differences were found between the treatment groups regarding most other illicit substance use.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Extended-release naltrexone was as effective as buprenorphine-naloxone in maintaining short-term abstinence from heroin and other illicit substances and should be considered as a treatment option for opioid-dependent individuals.

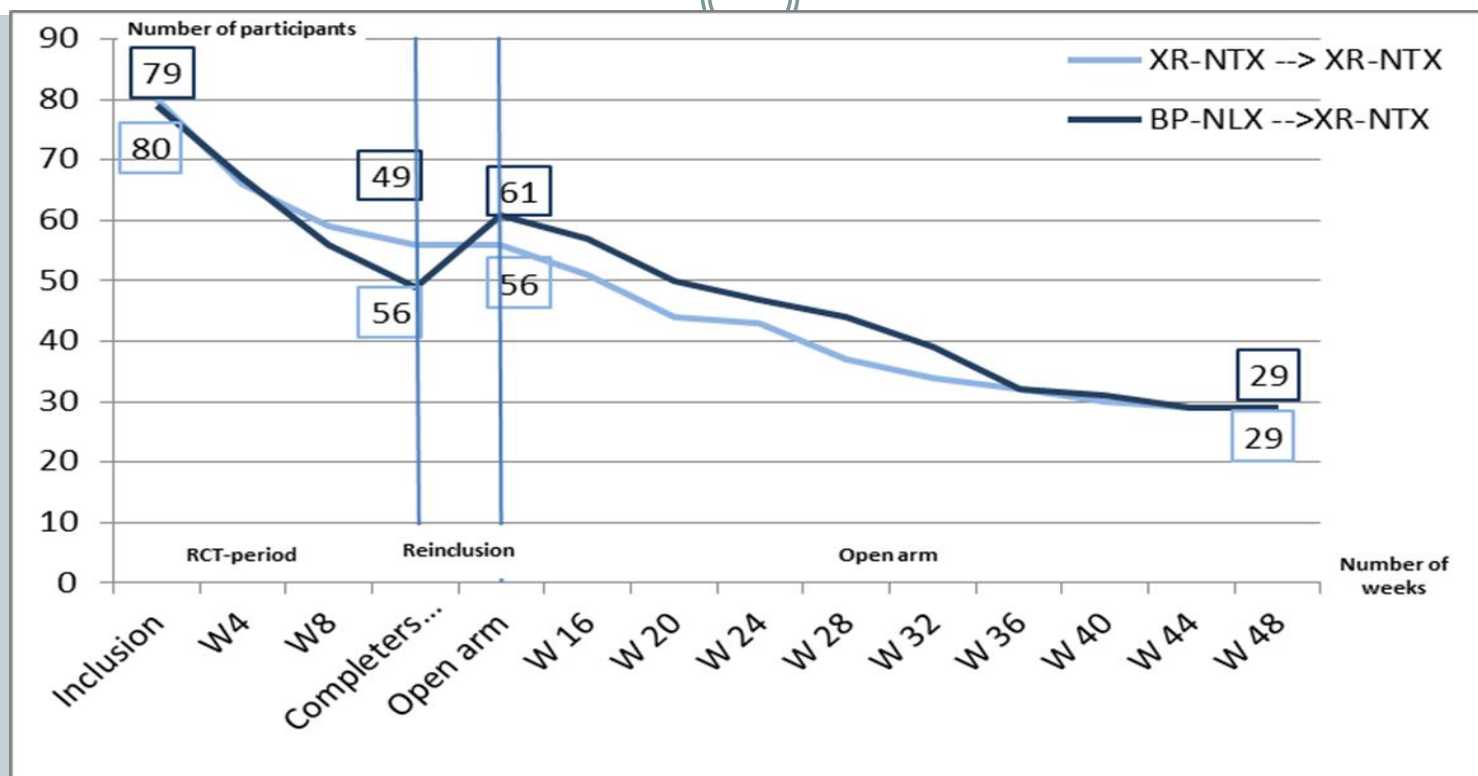
TRIAL REGISTRATION clinicaltrials.gov Identifier: NCT01717963

JAMA Psychiatry. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3006
Published online October 18, 2017

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Lars Tonum, MD, DMSc, The Norwegian Centre for Addiction Research, The University of Oslo, PO Box 1039 Blindern, 0316 Oslo, Norway (lars.tonum@medisin.uio.no).

36-ukers oppfølging

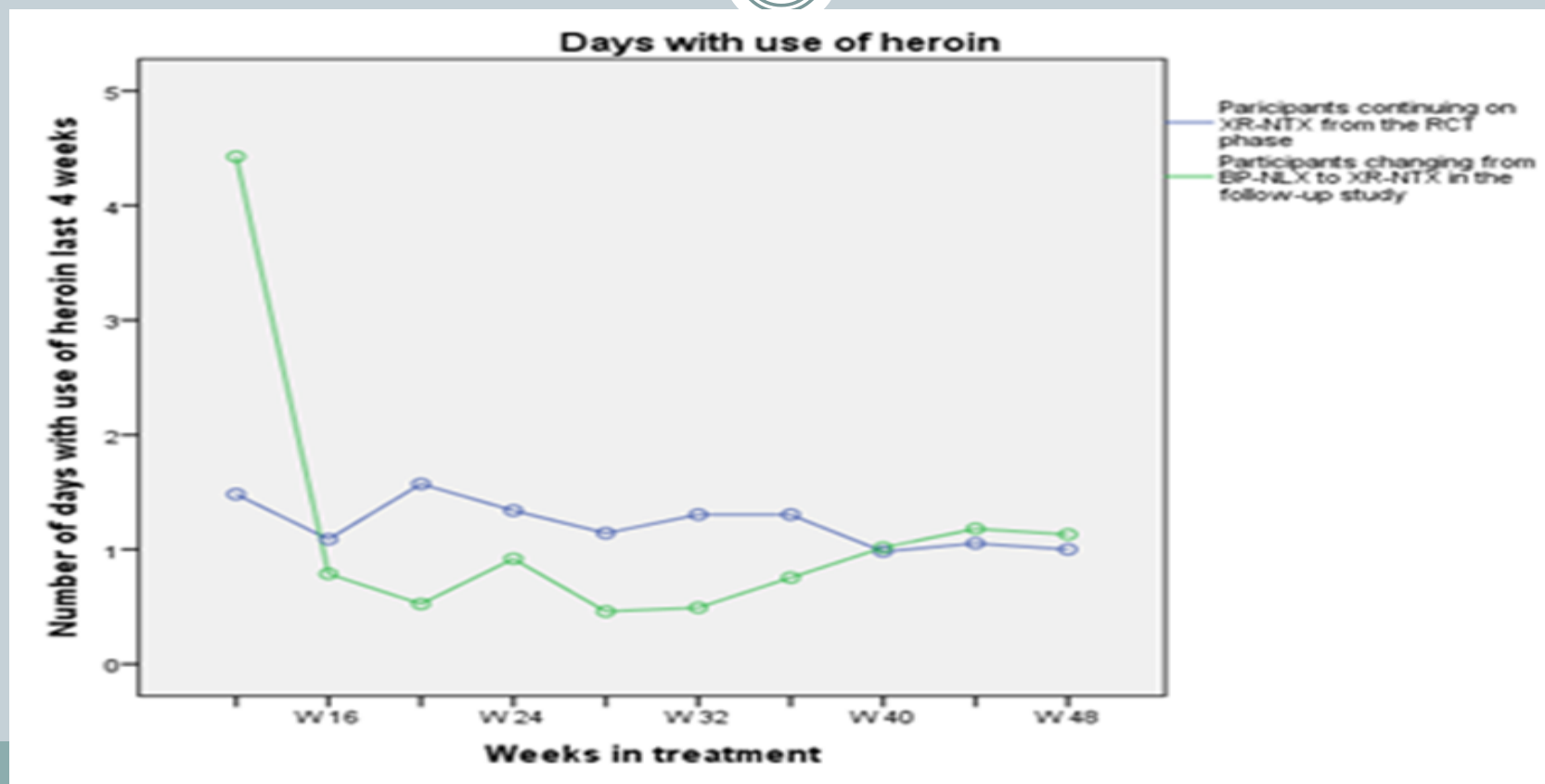


36-ukers oppfølging



- Oppfølgingsstudien viste en ytterligere reduksjon i:
 - Bruk av heroin, andre opioider og benzodiazepiner
 - Samtidig bruk av flere rusmidler
 - Kriminalitet og sprøytebruk

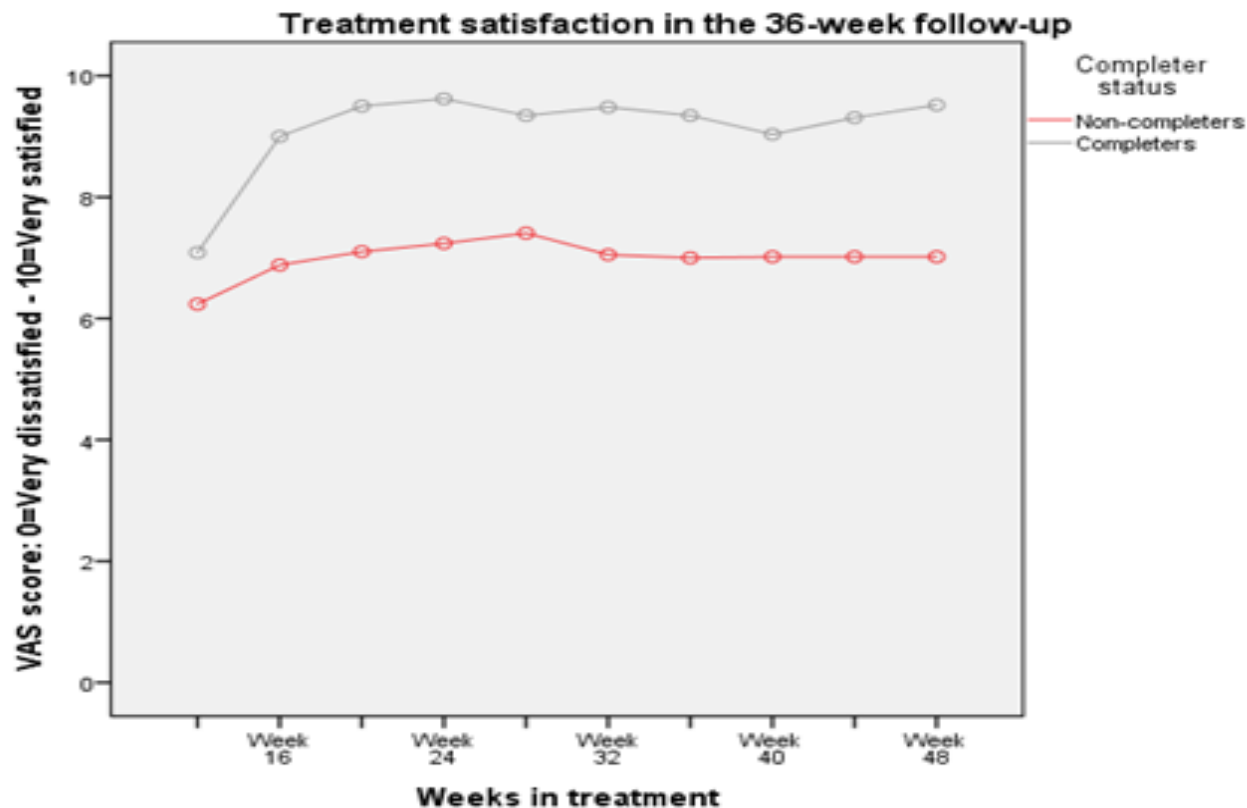
36-ukers oppfølging



36-ukers oppfølging



36-ukers oppfølging



Bivirkninger og tolerabilitet



- Bivirkninger ved oppstart på naltrekson (abstinenssymptomer)
- Ingen opioid-overdoser ved bruk av naltrekson
- Lite forskjell mellom gruppene når det gjelder andre bivirkninger
- Ingen nye bivirkninger ble avdekket i løpet av studien

Hvem er målgruppe for naltreksonbehandling?

- De som ikke ønsker vanlig LAR-behandling
- De som ønsker å avslutte LAR-behandling
- Opioidavhengige i rehabilitering / recovery
- Skadereduksjonstiltak hvor LAR medisin ikke er tilstrekkelig
- Aktuell behandling ved alle typer langvarig bruk / misbruk av opioider, inkludert opioider forskrevet av lege.

Oppsummering naltreksonstudien

- Første studien i verden som sammenlikner effekten av suboksone og naltrekson injeksjoner.
- Amerikansk studie (X:BOT) viste samme resultat
- Naltrekson injeksjoner er en trygg behandling, få alvorlige bivirkninger
- Kan øke andelen av opiatavhengige i behandling
- *Mange av deltakerne rehabilitert til skole og arbeid!*

Ny naltreksonstudie fra Ahus



Long acting naltrexone for opioid addiction: the importance of mental, physical and societal factors for sustained abstinence and recovery

- Finansierte fra Norges forskningsråd, organisert fra FOU avd./ Ahus
- 52 uker åpen studie av opioid-avhengige
- 300 deltakere fra Ahus, Haukeland, Sørlandet Sykehus, Sykehuset i Vestfold
- Samarbeid med NAV, kommunehelsetjeneste, LAR og ruspoliklinikker
- Fokus på reduksjon i rusbruk og betydning for recovery / rehabilitering
- Fokus på hva er hindringene for å bruke naltrekson over tid
- Fokus på reelle samfunnskostnader ved bruk av naltrekson injeksjoner
- Oppstart september 2018