

# SOMATICKÁ MORBIDITA U PACIENTŮ V SUBSTITUČNÍ LÉČBĚ ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH: POPULAČNÍ KOHORTOVÁ STUDIE V ČESKÉ REPUBLICĚ A NORSKU

Gabriela Rolová, Desiree Eide, Roman Gabrhelík, Ingvild Odsbu, Thomas Clausen & Svetlana Skurtveit

[gabriela.rolova@lf1.cuni.cz](mailto:gabriela.rolova@lf1.cuni.cz)

Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze

# Zdraví pacientů v substituční léčbě

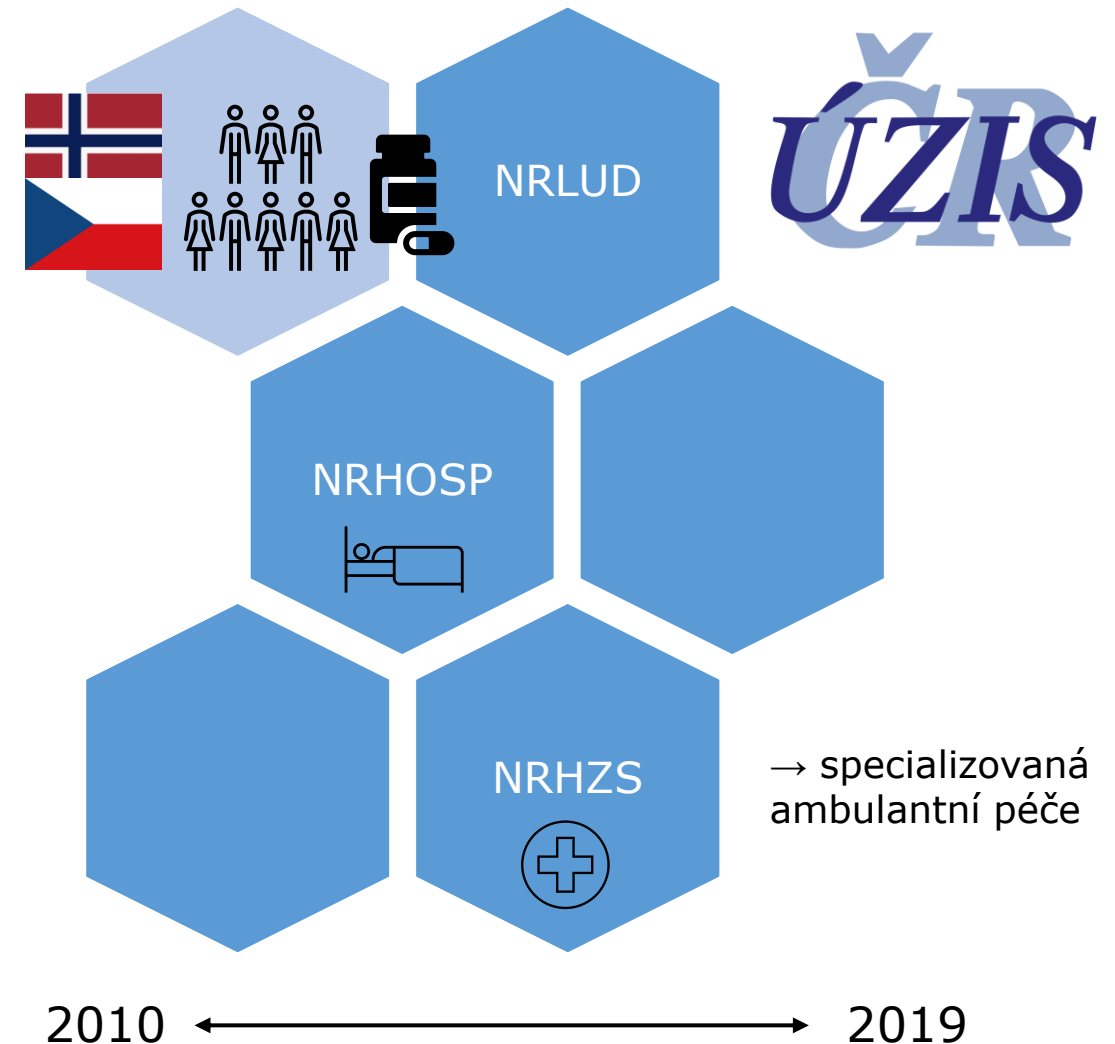
- Závislost na opioidech je spojena s ↑ nemocností a ↑ úmrtností
- Substituční léčba závislosti na opioidech (OAT) je ověřená a efektivní evidence-based intervence pro závislé na opioidech
- OAT ↓ užívání drog a zlepšuje zdravotní výsledky
- ale, OAT pacienti mají horší zdravotní stav a ↑ úmrtnost než běžná populace

# Rizika související s OAT

- ↑ četnost nemocí nesouvisejících s drogami (kardiovaskulární, nem. nervové soust., genitourinální, nem. krve, nem. dýchací soust....), vč. ↑ chronických onemocnění)
- OAT může být spojena s nežádoucími účinky (CNS, GIT, imunitní, respirační, CV systém,...)
- Kardiotoxicita metadonu
- Ženy v OAT reportují horší zdravotní stav ↑ urgentních příjmů a ↑ hospitalizací

# Somatická morbidita u OAT pacientů

- **Cíl:** Popsat prevalenci somatických onemocnění (MKN-10) ve dvou kohortách (ČR a NOR) OAT pacientů
  - genderová specifika
- Populační kohortová studie využívající data z národních zdravotních registrů




# Mortalita, morbidita a léčebné trajektorie pacientů v substituční léčbě závislosti na opioidech v ČR

- Study protocol

Open access

Protocol

## BMJ Open Opioid maintenance treatment in the Czech Republic, Norway and Denmark: a study protocol of a comparative registry linkage study

Roman Gabrhelík ,<sup>1,2</sup> Marte Handal,<sup>1,3</sup> Viktor Mravčík,<sup>1</sup> Blanka Nechanská,<sup>1,2</sup> Christian Tjagvad,<sup>4</sup> Birgitte Thylstrup,<sup>5</sup> Morten Hesse,<sup>5</sup> Jakub Minařík,<sup>1</sup> Jiří Jarkovský,<sup>1</sup> Anne Bukten,<sup>4</sup> Thomas Clausen,<sup>4</sup> Svetlana Skurtveit<sup>3,4</sup>

**To cite:** Gabrhelík R, Handal M, Mravčík V, *et al.* Opioid maintenance treatment in the Czech Republic, Norway and Denmark: a study protocol of a comparative registry linkage study. *BMJ Open* 2021;**11**:e047028. doi:10.1136/bmjopen-2020-047028

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047028>).

Received 18 November 2020  
Revised 05 April 2021  
Accepted 16 April 2021



© Author(s) (or their employer(s)) 2021. Re-use  
restricted under CC BY NC ND

### ABSTRACT

**Introduction** Opioid maintenance treatment (OMT) varies across settings and between countries. We plan to use data from several nationwide health and population registers to further improve the knowledge base established from earlier studies. Our aim is to study OMT adherence trajectories and to identify factors associated with improved outcomes for OMT patients across the Czech Republic, Norway and Denmark, in order to further improve OMT and our understanding of the key elements of treatment success.

**Methods and analysis** The registry-based cohort approach across the three countries allows us to link data from a range of registers on the individual level, by using personal identifiers in nationwide cohorts of OMT and non-OMT patients and the general non-using populations. A total of ~21 500 OMT patients over the last two decades in all three countries will be included in the study. The following outcome variables (based on the International Classification of Diseases, 10th Revision codes) will be obtained from relevant registers: treatment adherence to OMT, comorbidity (somatic and mental health), and all-cause and cause-specific mortality. Outcomes of the country-specific analyses will be pooled.

**Ethics and dissemination** The national OMT cohorts

### Strengths and limitations of this study

- International registry linkage-based study design minimises selection and recall bias and makes it possible to follow individuals over time in treatment and out of treatment without loss to follow-up.
- The wide range of nationwide data from health and population-based registers in the Czech Republic, Norway and Denmark increases the generalisability of common findings.
- The possibility of performing meta-analysis of the results from multiple countries increases statistical power and makes it possible to study differences between the different opioid maintenance treatment (OMT) drugs (methadone, buprenorphine and buprenorphine with naloxone).
- The main limitation is that important information can be under-reported, reported in insufficient format or completely lacking in the national health registers.
- In Norway, OMT is defined by dispensed OMT drugs as recorded in the prescription database, while both the Czech Republic and Denmark have specific detailed registers for OMT treatment.

# Výhody a limity registrové studie

- + kohortové studie jsou v hierarchii vědeckých výsledků hodnoceny vysoko
- + registry – velké množství prospektivních zdravotních dat o OAT populaci v ČR
- + propojení dat napříč zdravotními registry pomocí kódovaného RČ
- + minimalizace výběrového zkreslení, recall bias, loss-to-follow-up bias
- + srovnání se zahraničními registry
  
- absence kontroly nad kvalitou dat
- omezené množství proměnných/faktorů, které lze zkoumat a jež mohou ovlivňovat vztahy mezi proměnnými
- vzorce a délka užívání NL nebyly vzaty v úvahu

# Charakteristiky populace



	Česká republika (N = 4,280)		Norsko (N = 11,389)	
	muži	ženy	muži	ženy
Počet OAT pacientů (n, %)	2992 (69.9)	1288 (30.1)	8006 (70.3)	3383 (29.7)
Věk v 2015				
Mean (SD)	35.8 (6.6)	33 (6.5)	42.8 (10.2)	41.8 (10.4)
První OAT lék				
Metadon (n, %)	946 (31.6)	446 (34.6)	2557 (31.9)	1142 (33.8)
Buprenorfin (n, %)	1225 (40.9)	512 (39.8)	2723 (34.0)	1215 (35.9)
Buprenorfine-naloxon (n, %)	821 (27.4)	330 (25.6)	2726 (34.0)	1036 (30.3)

SD = standardní odchylka



# Celková prevalence somatických onemocnění – ČR vs. NOR

Kapitola	MKN-10	ČR (N = 4,280)					NOR (N = 11,389)				
		muži (n = 2,992)		ženy (n = 1,288)		p-value	muži (n = 8,006)		ženy (n = 3,383)		p-value
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Infekční/parazitární nem.	A00-B99	2339	78.2	1061	82.4	.002	5236	65.4	2300	68.0	.008
Novotvary	C00-D48	490	16.4	391	30.4	< .001	958	12.0	739	21.8	< .001
Nem. krve	D50-D89	355	11.9	329	25.5	< .001	934	11.7	529	15.6	< .001
Endokrinní/metabolické nem.	E00-E90	679	22.7	417	32.4	< .001	2222	27.8	1085	32.1	< .001
Nem. nervové soustavy	G00-G99	945	31.6	435	33.8	.164	1917	23.9	869	25.7	.048
Nem. oka/očních adnex	H00-H59	806	26.9	421	32.7	< .001	877	11.0	542	16.0	< .001
Nem. ucha/bradavkového výb.	H60-H95	676	22.6	323	25.1	.083	555	6.9	261	7.7	.139
Nem. oběhové soustavy	I00-I99	1215	40.6	587	45.6	.003	2492	31.1	1152	34.1	.002
Nem. dýchací soustavy	J00-J99	1705	57.0	802	62.3	.001	2928	36.6	1258	37.2	.535
Nem. trávicí soustavy	K00-K93	2170	72.5	987	76.6	.006	3134	39.1	1514	44.8	< .001
Nem. kůže/podkožního vaziva	L00-L99	1795	60.0	840	65.2	.001	3348	41.8	1566	46.3	< .001
Nem. svalové/kosterní soust.	M00-M99	1682	56.2	775	60.2	.017	3331	41.6	1607	47.5	< .001
Nem. močové/pohlavní soust.	N00-N99	965	32.3	1145	88.9	< .001	1877	23.4	1825	53.9	< .001
Poranění/vnější příčiny	S00-T98	2393	80.0	951	73.8	< .001	7538	94.2	3180	94.0	.748



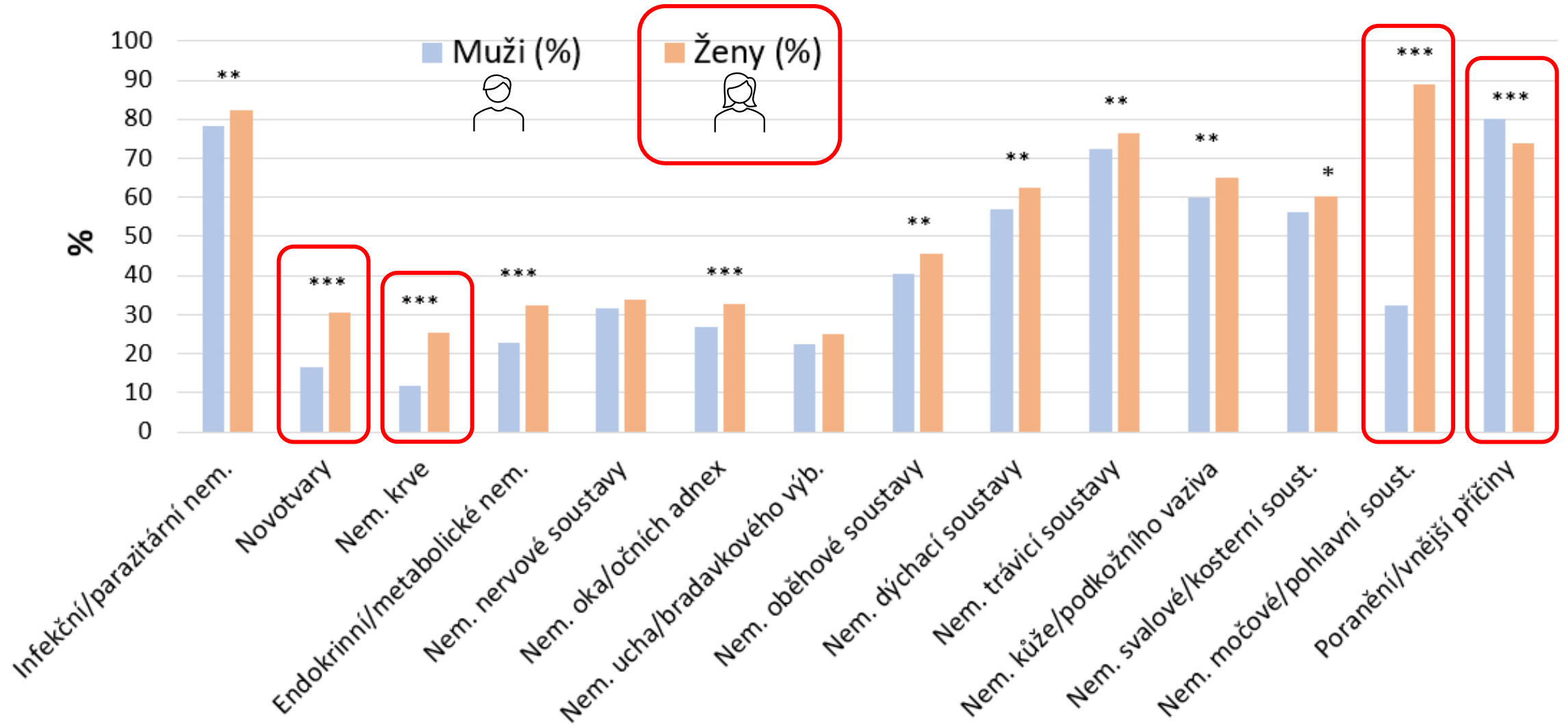
# Celková prevalence somatických onemocnění – ČR vs. NOR

Kapitola	MKN-10	ČR (N = 4,280)					NOR (N = 11,389)				
		muži (n = 2,992)		ženy (n = 1,288)		p-value	muži (n = 8,006)		ženy (n = 3,383)		p-value
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Infekční/parazitární nem.	A00-B99	2339	78.2	1061	82.4	.002	5236	65.4	2300	68.0	.008
Novotvary	C00-D48	490	16.4	391	30.4	< .001	958	12.0	739	21.8	< .001
Nem. krve	D50-D89	355	11.9	329	25.5	< .001	934	11.7	529	15.6	< .001
Endokrinní/metabolické nem.	E00-E90	679	22.7	417	32.4	< .001	2222	27.8	1085	32.1	< .001
Nem. nervové soustavy	G00-G99	945	31.6	435	33.8	.164	1917	23.9	869	25.7	.048
Nem. oka/očních adnex	H00-H59	806	26.9	421	32.7	< .001	877	11.0	542	16.0	< .001
Nem. ucha/bradavkového výb.	H60-H95	676	22.6	323	25.1	.083	555	6.9	261	7.7	.139
Nem. oběhové soustavy	I00-I99	1215	40.6	587	45.6	.003	2492	31.1	1152	34.1	.002
Nem. dýchací soustavy	J00-J99	1705	57.0	802	62.3	.001	2928	36.6	1258	37.2	.535
Nem. trávicí soustavy	K00-K93	2170	72.5	987	76.6	.006	3134	39.1	1514	44.8	< .001
Nem. kůže/podkožního vaziva	L00-L99	1795	60.0	840	65.2	.001	3348	41.8	1566	46.3	< .001
Nem. svalové/kosterní soust.	M00-M99	1682	56.2	775	60.2	.017	3331	41.6	1607	47.5	< .001
Nem. močové/pohlavní soust.	N00-N99	965	32.3	1145	88.9	< .001	1877	23.4	1825	53.9	< .001
● Poranění/vnější příčiny	S00-T98	2393	80.0	951	73.8	< .001	7538	94.2	3180	94.0	.748

# Celková prevalence somatických onemocnění – ČR vs. NOR

Kapitola	MKN-10	ČR (N = 4,280)					NOR (N = 11,389)				
		muži (n = 2,992)		ženy (n = 1,288)		p-value	muži (n = 8,006)		ženy (n = 3,383)		p-value
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Infekční/parazitární nem.	A00-B99	2339	78.2	1061	82.4	.002	5236	65.4	2300	68.0	.008
Novotvary	C00-D48	490	16.4	391	30.4	< .001	958	12.0	739	21.8	< .001
Nem. krve	D50-D89	355	11.9	329	25.5	< .001	934	11.7	529	15.6	< .001
Endokrinní/metabolické nem.	E00-E90	679	22.7	417	32.4	< .001	2222	27.8	1085	32.1	< .001
Nem. nervové soustavy	G00-G99	945	31.6	435	33.8	.164	1917	23.9	869	25.7	.048
Nem. oka/očních adnex	H00-H59	806	26.9	421	32.7	< .001	877	11.0	542	16.0	< .001
Nem. ucha/bradavkového výb.	H60-H95	676	22.6	323	25.1	.083	555	6.9	261	7.7	.139
Nem. oběhové soustavy	I00-I99	1215	40.6	587	45.6	.003	2492	31.1	1152	34.1	.002
Nem. dýchací soustavy	J00-J99	1705	57.0	802	62.3	.001	2928	36.6	1258	37.2	.535
● Nem. trávicí soustavy	K00-K93	2170	72.5	987	76.6	.006	3134	39.1	1514	44.8	< .001
Nem. kůže/podkožního vaziva	L00-L99	1795	60.0	840	65.2	.001	3348	41.8	1566	46.3	< .001
Nem. svalové/kosterní soust.	M00-M99	1682	56.2	775	60.2	.017	3331	41.6	1607	47.5	< .001
● Nem. močové/pohlavní soust.	N00-N99	965	32.3	1145	88.9	< .001	1877	23.4	1825	53.9	< .001
Poranění/vnější příčiny	S00-T98	2393	80.0	951	73.8	< .001	7538	94.2	3180	94.0	.748

# Genderové rozdíly v prevalenci somatických onemocnění – ČR



# Nejčastěji se vyskytující skupiny onemocnění – ČR

Kapitola	muži (n = 2,992)			ženy (n = 1,288)		
	MKN-10 oddíl	n	%	MKN-10 oddíl	n	%
Infekční/parazitární nem. (A00-B99)	Virová hepatitida (B15-B19)	2025	67.7	Virová hepatitida (B15-B19)	889	69.8
	Jiné bakteriální nem. (A30-A49)	400	13.4	Jiné bakteriální nem. (A30-A49)	192	14.9
	Mykózy (B35-B49)	250	8.4	Inf. přenášené převážně pohlavním stykem (A50-A64)	180	14.0
Nem. dýchací soustavy (J00-J99)	Akutní infekce horních dýchacích cest (J00-J06)	1064	35.6	Akutní infekce horních dýchacích cest (J00-J06)	564	43.8
	Chřipka a zánět plic (J09-J18)	559	18.7	Chřipka a zánět plic (J09-J18)	248	19.3
	Jiné akutní inf. dolní části dýchac. ústrojí (J20-J22)	390	13.0	Jiné akutní inf. dolní části dýchac. ústrojí (J20-J22)	226	17.5
Nem. trávicí soustavy (K00-K93)	Nem. jícnu, žaludku a dvanáctníku (K20-K31)	1178	39.4	Nem. jícnu, žaludku a dvanáctníku (K20-K31)	567	44.0
	Nem. ústní dutiny, slinných žláz a čelistí (K00-K14)	1045	34.9	Nem. ústní dutiny, slinných žláz a čelistí (K00-K14)	522	40.5
	Nem. jater (K70-K77)	916	30.6	Nem. jater (K70-K77)	366	28.4
Nem. kůže/podkožního vaziva (L00-L99)	Infekce kůže a podkožního vaziva (L00-L08)	1377	46.0	Infekce kůže a podkožního vaziva (L00-L08)	616	47.8
	Dermatitida a ekzém (L20-L30)	602	20.1	Dermatitida a ekzém (L20-L30)	342	26.6
	Jiné nem. kůže a podkožního vaziva (L80-L99)	338	11.3	Nemoci kožních adnex (L60-L75)	222	17.2
Poranění/vnější příčiny (S00-T98)	Poranění hlavy (S00-S09)	1276	42.6	Poranění hlavy (S00-S09)	449	34.9
	Poranění zápěstí a ruky (S60-S69)	1223	40.9	Poranění zápěstí a ruky (S60-S69)	396	30.7
	Poranění kotníku a nohy pod ním (S90-S99)	882	29.5	Poranění kotníku a nohy pod ním (S90-S99)	323	25.1

# Nejčastěji se vyskytující skupiny onemocnění – ČR

Kapitola	muži (n = 2,992)			ženy (n = 1,288)		
	MKN-10 oddíl	n	%	MKN-10 oddíl	n	%
● Infekční/parazitární nem. (A00-B99)	Virová hepatitida (B15-B19)	2025	67.7	Virová hepatitida (B15-B19)	889	69.8
	Jiné bakteriální nem. (A30-A49)	400	13.4	Jiné bakteriální nem. (A30-A49)	192	14.9
	Mykózy (B35-B49)	250	8.4	Inf. přenášené převážně pohlavním stykem (A50-A64)	180	14.0
Nem. dýchací soustavy (J00-J99)	Akutní infekce horních dýchacích cest (J00-J06)	1064	35.6	Akutní infekce horních dýchacích cest (J00-J06)	564	43.8
	Chřipka a zánět plic (J09-J18)	559	18.7	Chřipka a zánět plic (J09-J18)	248	19.3
	Jiné akutní inf. dolní části dýchac. ústrojí (J20-J22)	390	13.0	Jiné akutní inf. dolní části dýchac. ústrojí (J20-J22)	226	17.5
Nem. trávicí soustavy (K00-K93)	Nem. jícnu, žaludku a dvanáctníku (K20-K31)	1178	39.4	Nem. jícnu, žaludku a dvanáctníku (K20-K31)	567	44.0
	Nem. ústní dutiny, slinných žláz a čelistí (K00-K14)	1045	34.9	Nem. ústní dutiny, slinných žláz a čelistí (K00-K14)	522	40.5
	Nem. jater (K70-K77)	916	30.6	Nem. jater (K70-K77)	366	28.4
● Nem. kůže/podkožního vaziva (L00-L99)	Infekce kůže a podkožního vaziva (L00-L08)	1377	46.0	Infekce kůže a podkožního vaziva (L00-L08)	616	47.8
	Dermatitida a ekzém (L20-L30)	602	20.1	Dermatitida a ekzém (L20-L30)	342	26.6
	Jiné nem. kůže a podkožního vaziva (L80-L99)	338	11.3	Nemoci kožních adnex (L60-L75)	222	17.2
● Poranění/vnější příčiny (S00-T98)	Poranění hlavy (S00-S09)	1276	42.6	Poranění hlavy (S00-S09)	449	34.9
	Poranění zápěstí a ruky (S60-S69)	1223	40.9	Poranění zápěstí a ruky (S60-S69)	396	30.7
	Poranění kotníku a nohy pod ním (S90-S99)	882	29.5	Poranění kotníku a nohy pod ním (S90-S99)	323	25.1

# Prevalence somatických onemocnění dle věku – ČR

Kapitola	MKN-10	< 35 (N = 2,022)					≥ 35 (N = 2,258)				
		muži (n = 1,244)		ženy (n = 778)		p-value	muži (n = 1,748)		ženy (n = 510)		p-value
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Infekční/parazitární nem.	A00-B99	994	79.9	637	81.9	.298	1345	76.9	424	83.1	.003
Novotvary	C00-D48	187	15.0	227	29.2	< .001	303	17.3	164	32.2	< .001
Nem. krve	D50-D89	136	10.9	209	26.9	< .001	219	12.5	120	23.5	< .001
Endokrinní/metabolické nem.	E00-E90	262	21.1	230	29.6	< .001	417	23.9	187	36.7	< .001
Nem. nervové soustavy	G00-G99	370	29.7	252	32.4	.216	575	32.9	183	35.9	.220
Nem. oka/očních adnex	H00-H59	302	24.3	244	31.4	.001	504	28.8	177	34.7	.012
Nem. ucha/bradavkového výb.	H60-H95	292	23.5	188	24.2	.747	384	22.0	135	26.5	.036
Nem. oběhové soustavy	I00-I99	416	33.4	322	41.4	< .001	799	45.7	265	52.0	.014
Nem. dýchací soustavy	J00-J99	728	58.5	480	61.7	.162	977	55.9	322	63.1	.004
Nem. trávicí soustavy	K00-K93	902	72.5	609	78.3	.004	1268	72.5	378	74.1	.497
Nem. kůže/podkožního vaziva	L00-L99	773	62.1	521	67.0	.029	1022	58.5	319	62.5	.101
Nem. svalové/kosterní soust.	M00-M99	666	53.5	449	57.7	.073	1016	58.1	326	63.9	.021
Nem. močové/pohlavní soust.	N00-N99	380	30.5	710	91.3	< .001	585	33.5	435	85.3	< .001
Poranění/vnější příčiny	S00-T98	1047	84.2	604	77.6	< .001	1346	77.0	347	68.0	< .001

# Prevalence somatických onemocnění dle věku – ČR

Kapitola	MKN-10	< 35 (N = 2,022)					≥ 35 (N = 2,258)				
		muži (n = 1,244)		ženy (n = 778)		p-value	muži (n = 1,748)		ženy (n = 510)		p-value
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Infekční/parazitární nem.	A00-B99	994	79.9	637	81.9	.298	1345	76.9	424	83.1	.003
Novotvary	C00-D48	187	15.0	227	29.2	< .001	303	17.3	164	32.2	< .001
Nem. krve	D50-D89	136	10.9	209	26.9	< .001	219	12.5	120	23.5	< .001
● Endokrinní/metabolické nem.	E00-E90	262	21.1	230	29.6	< .001	417	23.9	187	36.7	< .001
Nem. nervové soustavy	G00-G99	370	29.7	252	32.4	.216	575	32.9	183	35.9	.220
Nem. oka/očních adnex	H00-H59	302	24.3	244	31.4	.001	504	28.8	177	34.7	.012
Nem. ucha/bradavkového výb.	H60-H95	292	23.5	188	24.2	.747	384	22.0	135	26.5	.036
● Nem. oběhové soustavy	I00-I99	416	33.4	322	41.4	< .001	799	45.7	265	52.0	.014
Nem. dýchací soustavy	J00-J99	728	58.5	480	61.7	.162	977	55.9	322	63.1	.004
Nem. trávicí soustavy	K00-K93	902	72.5	609	78.3	.004	1268	72.5	378	74.1	.497
Nem. kůže/podkožního vaziva	L00-L99	773	62.1	521	67.0	.029	1022	58.5	319	62.5	.101
Nem. svalové/kosterní soust.	M00-M99	666	53.5	449	57.7	.073	1016	58.1	326	63.9	.021
Nem. močové/pohlavní soust.	N00-N99	380	30.5	710	91.3	< .001	585	33.5	435	85.3	< .001
Poranění/vnější příčiny	S00-T98	1047	84.2	604	77.6	< .001	1346	77.0	347	68.0	< .001

# Celková somatická morbidita

- Prevalence somatických onemocnění a zranění je v OAT populace relativně vysoká
  - Dlouhodobá a intenzivní expozice nelegální opioidům a dalším rizikovým faktorům
  - Socio-environmentální faktory (rizikové sexuální chování, špatný nutriční stav, zhoršené hygienické podmínky)
  - Sdílení inječního náčiní, další rizikové chování (kouření, užívání alkoholu)
  - Imunosupresivní efekt opioidů



# Zdraví žen vs. mužů

- Nelegální užívání opioidů může být více škodlivé pro ženy než pro muže
  - Biologické rozdíly ve fyziologické odpovědi na opioidy
  - Rozdíly v anatomii, vliv pohlavních hormonů
  - ↑ náchylnost žen k onemocněním (např. STD, genitourinální nem., endokrinopatie)
  - Socio-environmentální faktory, ↑ expozice rizikovým faktorům (kouření, užívání alkoholu,...)
  - OAT ženy ↑ sdílení injekčního náčinní, ↑ komerční sex

# Přístup ke zdravotní péči

- Ženy obecně častěji vyhledávají zdravotní péči (= ↑ četnost diagnóz)
- Ženy čelí více bariérám v přístupu ke zdravotním službám (↑ stigmatizace, ↑ prevalence psychiatrických komorbidit)

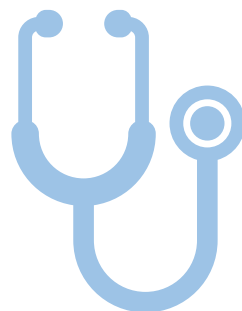
# Somatická morbidita z hlediska věku

- Prevalence somatických onemocnění byla relativně vysoká v obou věkových skupinách (<35/>35)
  - Vysokou prevalence som. onemocnění lze očekávat i u mladších věkových skupin
  - Časný nástup nemocí → mohou se objevovat nemoci, které bychom normálně očekávali až v pozdějším věku
  - Prevalence som. onemocnění se s věkem OAT pacientů pravděpodobně může dale zvyšovat (viz CV nemoci, chronická onemocnění), a to s vyšší rychlostí než u běžné populace

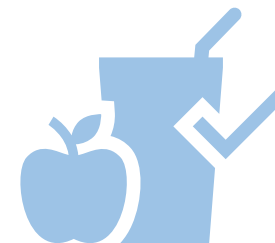
# Závěry



OAT ženy mohou vyžadovat větší pozornost a podporu → zlepšení přístupu k primární a sekundární zdravotní péči



Prevence, včasná detekce a léčba somatických onemocnění napříč orgánovými systémy (↑ screening, preventivní vyšetření, u žen primární gynekologická péče)



Integrace aktivit na podporu zdraví i na úrovni nízkoprahových služeb

---

**Děkuji za pozornost!**

[gabriela.rolova@lf1.cuni.cz](mailto:gabriela.rolova@lf1.cuni.cz)