

En kunnskapsoppsummering omkring mulige forklaringer på det høye antallet overdoser og overdosedødsfall i Norge

Per Olav Løvsletten

medisinstudent

Universitetet i Oslo



UiO : Universitetet i Oslo

Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse	2
Summary	4
Sammendrag	5
Problemstilling	6
Innledning	7
Bakgrunn	7
Eksisterende tiltak i Norge	8
Legemiddelassistert rehabilitering.....	8
Andre tiltak.....	8
Nye politiske retningslinjer	9
Nye tiltak i den nasjonale overdosestrategien.....	10
Metode	11
Resultat	13
Oppsummering av eksisterende litteratur	13
Tiltak mot overdosedødsfall	13
Substitusjonsbehandling.....	13
Andre gunstige effekter av substitusjonsbehandling	13
Økt risiko for mortalitet under oppstart av substitusjonsbehandling?	14
Medikamentfri rusavvenning.....	14
Sprøyterom.....	14
Sprøyteutdelingsprogram.....	14
Risikofaktorer for overdose og overdosedødsfall	15
Ikke-dødelig overdose	15
Intravenøs administrasjon	15
Blandingsbruk av rusmidler	15
Kjønn	16
Endring i toleranse.....	16
Alder og lengde av opioidbruk.....	16
Utenfor behandling.....	17
Høyt forbruk av heroin.....	17
HIV-positiv.....	17
Diskusjon	18
Behandlingstilbudet i Norge	18
Legemiddelassistert rehabilitering.....	18
Medikamentfri rusavvenning.....	19
Sprøyterom.....	19
Sprøyteutdelingsprogram.....	20
Årsaker til overdoser og overdosedødsfall	20
Tidligere overdoser	20
Injiserende opioidbruk.....	20
Blandingsbruk av rusmidler	21
Endret toleranse.....	21
Alder og lengde av opioidbruk.....	21
HIV-smitte.....	22
Kjønn	22
Utenfor behandling	22

Nasjonal overdosestrategi	22
Overdosereduserende tiltak på nasjonalt nivå.....	22
Nasjonale tiltak	23
Tiltak rettet mot fagpersoner i rusfeltet.....	23
Tiltak rettet mot personer som bruker rusmiddel.....	23
Oppgavens styrker og svakheter	23
Konklusjon.....	25
Referanser.....	26

Summary

Background: For several years the rate of fatal drug overdoses has remained high in Norway. In a European perspective, Norway has been ranked among the top three countries for several years. To prevent this high number of fatalities, Norwegian authorities have introduced a number of different treatment and harm reduction measures. This paper examines possible causes for the high number of overdose fatalities in Norway. It will also try to answer whether treatment and harm reduction measures have contributed to a reduction in overdose fatalities.

Material and method: This paper is based on literature search in medical databases. In this case PubMed is the primary source of articles. The articles were selected based on judgment and predetermined criteria of population and treatment. Relevant literature is also obtained from the Directorate of Health, SIRUS, SERAF and more.

Results: Injection of opioids, former non-fatal drug overdoses, combined use of opioids and alcohol and/or benzodiazepines, high consumption of heroin, reduced tolerance to opioids, HIV-positive, advanced age, long term drug use and to be outside treatment are all identified as risk factors for non-fatal and fatal drug overdoses. Opiate Maintenance Treatment (OMT) has been shown to reduce morbidity, fatal drug overdoses and total mortality. The effect appears to be greater the longer the patient is in treatment. Rehabilitation free of drugs reduces mortality during treatment, but high number of dropouts and a significant increased risk of overdose mortality after treatment also characterizes the therapy. Supervised Injection Facilities can reduce HIV infection and fatal-overdoses in geographically adjacent areas. Needle and Syringe Exchange Programs probably reduces HIV transmission and increases the possibility that opioid users seek other treatment, but do not directly reduce the risk of drug overdose.

Conclusion: It is probably complex causes to the high rate of drug overdose fatalities in Norway. The most important factors appear to be intravenous drug use, polydrug use involving alcohol and benzodiazepines, previously overdosing and to be outside treatment. OMT is probably the single measure that has had the greatest impact on the reduction of overdose fatalities in Norway the last ten years. To further decrease the number of fatal drug overdoses in Norway, it is important to try to change the user culture towards less risky behaviours. This means changing from injecting to smoking/inhaling heroin instead, and to reduce polydrug use.

Sammendrag

Bakgrunn: Norge har over mange år hatt et høyt antall ikke-dødelige og dødelige overdoser. Norge ligger helt i Europatoppen med henhold til overdosedødsfall. Det har blitt innført en rekke tiltak for å redusere det høye antallet overdosedødsfall og andre skadelig virkninger av opioidavhengighet. Målet for denne oppgaven har vært å finne plausible årsaker til hvorfor overdosedødsfall forekommer så hyppig i Norge. Oppgaven tar også for seg hvilken effekt behandlingstiltak kan ha hatt på utviklingen av overdosedødsfall i Norge.

Material og Metode: Informasjonsgrunnlaget for oppgaven er artikler hentet ved litteratursøk i databasen PubMed. Artikler er valgt ut basert på skjønn og forhåndsbestemte kriterier om populasjon og behandling. Det er i tillegg hentet annen relevant litteratur fra ulike kilder som Helsedirektoratet, SIRUS, SERAF med flere.

Resultater: Injeksjon av opioider, tidligere ikke-dødelige overdoser, samtidig bruk av opioider og alkohol og/eller benzodiazepiner, høyt forbruk av heroin, nedsatt toleranse for opioider, HIV-positiv, høy alder, langtidsbruk av rusmidler og å være utenfor behandling er alle funnet å være risikofaktorer for overdose og overdosedødsfall. Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er vist å redusere morbiditet, overdosedødsfall og totalmortalitet. Effekten ser ut til å være større jo lengre pasienter er i behandlingen. Medikamentfri rusavvenning reduserer mortalitet under behandling, men terapiformen er også kjennetegnet av høyt frafall og en betydelig økt risiko for overdosedødsfall etter avsluttet behandling. Sprøyterom som skadereuserende tiltak kan redusere HIV-smitte og overdosedødsfall i geografisk nærliggende områder. Sprøyteutdelingsprogram reduserer trolig blodsmitte og HIV-smitte og øker muligheten for at opioidbrukere søker seg til annen behandling.

Konklusjon: Det er en sammensatt årsak til det høye overdosetallet i Norge. De meste sentrale faktorene fremstår likevel som injiserende bruk av opioider, blandingsbruk av opioider med alkohol og benzodiazepiner, tidligere overdoser og å være utenfor behandling. Sannsynligvis er LAR det enkelttiltaket som har hatt størst innvirkning på reduksjonen av overdosedødsfall de siste ti årene. For videre å redusere antall overdosedødsfall i Norge, er det viktig å endre brukerkulturen fra høy risikoatferd til lavere risikoatferd. For eksempel er det viktig å endre adferd fra injisering til røyking/inhalering av heroin, og å redusere blandingsrusbruk.

Problemstilling

Norge har gjennom flere år hatt et høyt antall overdoser og overdosedødsfall. I Europeisk sammenheng ligger Norge blant topp tre på statistikken over antall overdosedødsfall per innbygger. Hva kan være forklaringen på den høye forekomsten av overdoser i Norge? Hva sier litteraturen om mulige årsaker til mange overdoser og derigjennom overdosedødsfall? Hvilke tiltak er innført for å redusere overdosetallet frem til i dag? Og hvilken effekt har disse tiltakene hatt?

Denne oppgaven tar for seg de ulike forklaringene som er gitt i litteraturen med tanke på å finne mulige årsaksforhold til det høye antallet overdoser og overdosedødsfall i Norge. Oppgaven tar også for seg ulike behandlingstilbud og forebyggende tiltak som er innført frem til i dag, og vurderer effekten disse kan ha hatt på overdosestatistikken. Oppgaven vil ikke ta for seg primærforebyggende tiltak.

Innledning

Bakgrunn

I Norge er det beregnet å være mellom 6600 – 12300 personer som har et problematisk heroinbruk (1). Problematisk heroinbruk defineres som regelmessig inntak av stoffet, abstinenssymptomer ved opphør og hvor de sosiale, økonomiske og helsemessige konsekvensene kan være store. I gruppen norske opioidbrukere er det et sted mellom 6900 – 9400 som administrerer stoffet ved injeksjon (1). Injeksjonsraten ligger med andre ord høyt i Norge, og er i størrelsesorden 85-90% av de med problematisk opioidbruk. Opioidbrukere har høy risiko for prematur død (2). En av de viktigste dødsårsakene er overdosedødsfall. I en kohortstudie med 20 års oppfølgingstid av opioidbrukere i England og Wales, fant man at dødelige overdoser var årsaken til 64,3% av alle dødsfallene i oppfølgingsperioden (3).

En overdose kan være ikke-dødelig eller dødelig. Det er heldigvis langt vanligere med ikke-dødelige overdoser enn dødelige overdoser. En beregning viser at ca. 1 av 20-30 overdoser ender i dødsfall (4). En ikke-dødelig overdose defineres som en forgiftning som fører til bevisstløshet som følge av inntak av et eller flere psykoaktive stoffer (5). En dødelig overdose (overdosedødsfall) defineres som et dødsfall som direkte skyldes inntak av illegale stoffer, eller i en kombinasjon med andre rusmidler som alkohol eller psykoaktive legemidler (6). Det kan være en hårfin balanse mellom en dødelig og en ikke-dødelig overdose, og det kan være tilfeldigheter som avgjør om en overdose ender dødelig eller ikke. Dersom en person opplever en ikke-dødelig overdose indikerer det at vedkommende har en risikabel rusadferd, og lever risikofyllt. I henhold til EMCDDAs definisjon for overdosedødsfall inkluderes både overdoser som er uten intensjon (ulykkesforgiftninger) og overdoser med intensjon (suicid med rusmiddel). Denne siste gruppen, suicid med rusmiddel, utgjør i Norge mellom 10-15% av overdosene som rapporteres årlig (7).

En undersøkelse fra 2014 viste at 65% av rusbrukere i syv norske byer hadde hatt en eller flere overdoser siden rusdebut (median var 4 overdoser). 21% hadde hatt en eller flere overdoser i løpet av det siste året (median var 2 overdoser), og 7% hadde hatt en eller flere overdoser i løpet av de siste 4 uker (median var 1 overdose). Inklusjonskriteriene i denne studien var personer som hadde brukt illegale opioider, eller sentralstimulerende midler en eller flere ganger i løpet av siste 4 uker (5). Dette viser at majoriteten av rusbrukerne i utvalget i perioder hadde et risikabelt rusmiddelinntak, som resulterte i ikke-dødelige overdoser. Denne risikable adferden varierer antagelig med tiden, og brukerne kan ha spesielt risikable perioder, avløst av mindre risikable perioder. Utfordringen for helsearbeidere, er å oppdage de mest risikable periodene, og å forebygge ytterligere risikabel rusbruksadferd.

I Norge er det en høy andel blandingsbruk, hvor opioidbrukere i tillegg til illegale opioider også bruker andre rusmidler. I undersøkelsen fra 2014 svarte 57% av rusbrukere i syv norske byer at de hadde drukket alkohol i løpet av siste 4 uker, hvorav 8% hadde drukket alkohol daglig/nesten daglig. 83% svarte at de hadde inntatt piller i løpet av siste 4 uker hvorav 32% hadde inntatt piller daglig/nesten daglig (5). Også en høy andel (42%) av pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) har i løpet av siste 4 uker brukt benzodiazepiner. 25% har fått dette forskrevet fra lege, selv om det strider i mot retningslinjen for LAR (8). Toksikologiske analyser fra personer som døde

av overdose, indikerer at mange har hatt blandingsbruk med benzodiazepiner og/eller alkohol kombinert med opioider (9-11).

Fra 90-tallet og frem til begynnelsen på 2000-tallet var det en dramatisk økning i antall overdosedødsfall i Norge. Antall overdosedødsfall per år økte med over 400% og i 2001 nådde det en topp med 405 registrerte dødsfall (7). Det har siden vært en reduksjon, i 2011 ble det registrert 262 overdosedødsfall i Norge, hvorav 207 av disse dødsfallene var relatert til inntak av opioider (7). Selv med en reduksjon av antall overdosedødsfall i Norge det siste tiåret, er antall overdosedødsfall per år omtrent tre ganger så høyt som på begynnelsen av 90-tallet. Norge ligger også helt i toppen av statistikken over antall overdosedødsfall per innbygger i skandinavisk og europeisk sammenheng (9, 12).

Det er heroin som er hovedårsaken til overdosedødsfall i Norge. 74 dødsfall ble registrert i 2011. Metadon har etter hvert også blitt en viktig årsak til overdosedødsfall, majoriteten av disse dødsfallene gjaldt opioidbrukere som ikke var inne i LAR. De hadde dermed fått tak i stoffet illegalt. 47 dødsfall relatert til metadon ble registrert i 2011 (7). Gjennomsnittsalderen ved overdosedødsfall har steget jevnt de seneste årene. Fra å være ca 35 år i perioden 1996-2002 til å være 41,5 år i 2011 (7). Det er flest menn som dør (7). Ca 30% av overdosedødsfallene i Norge finner sted i Oslo og Akershus (7). Det har vært en betraktelig økning i overdosedødsfall i Hordaland de siste årene og Hordaland har nå nesten like mange overdosedødsfall som Oslo (7).

Eksisterende tiltak i Norge

Det har blitt etablert flere behandlings- og skadereduksjonstiltak for rusmisbrukere i Norge i løpet av de senere årene.

Legemiddelassistert rehabilitering

LAR er et tverrfaglig behandlingstilbud for pasienter med opioidavhengighet i Norge. Substitusjonsbehandling er en sentral del av dagens rusbehandling i mange land (12). Behandlingen ble innført i Norge som et nasjonalt tilbud i 1998 (13). Hensikten med behandlingen er å redusere risiko for morbiditet, mortalitet og å bedre opioidbrukeres livskvalitet. Medisinering med metadon eller buprenorfin står sentralt, men er bare en del av et større rehabiliteringsarbeid (13).

Substitusjonsbehandling med metadon ble innført nokså sent i Norge målt opp mot land som for eksempel Danmark, USA og Storbritannia. Disse landene hadde allerede godkjent og benyttet seg av substitusjonsbehandling med metadon på slutten av 60-tallet (14). Det var i årene før, under, men også etter etablering av LAR i Norge mye motstand mot innføring av substitusjonsbehandling (14, 15). I de første årene med LAR i Norge var det strenge kriterier for å få plass i behandlingen og det var strenge kontrolltiltak, som for eksempel hyppig urinprøvekontroll (14, 15). I de senere årene er kriteriene for å få plass i norske LAR blitt mindre restriktive. Det er i dag korte ventelister og eneste absolutte kriterium for å kvalifisere til LAR er en bekreftet opioidavhengighet (13). Det er fortsatt noe kontrolltiltak av pasienter under behandling. Antall pasienter i LAR har økt nokså jevnt med ca 500 per år. I slutten av 2013 var det registrert 7 055 pasienter i LAR behandling, 65 sto på venteliste ved årets utgang, men ventetiden var typisk kort (8).

Andre tiltak

I tillegg til LAR tilbys det også medikamentfri behandling. Det vil si langtids institusjonsopphold ved for eksempel Tyrili. Slike tilbud var tilgjengelige også før LAR

ble etablert og tilbudet eksisterer fortsatt (7, 14). Denne behandlingsformen har ofte høye frafallstall og det er en høy risiko for overdosedødsfall i tiden etter endt behandling uavhengig av behandlingens lengde (16). Dette er grunnen til at LAR, som er en langvarig behandling, anbefales.

Det er i Norge også startet flere studier som undersøker hvorvidt naltroxone-implantater, som virker i alt fra 4 uker til 6 måneder, forebygger tilbakefall til rus etter løslatelse fra fengsel eller avsluttet medikamentfri behandling (17). Dette er fortsatt en behandlingsform som bare er på utprøvningsstadiet, og tilgjengelig kun gjennom forskningsprosjekter i Norge.

Sprøyteutdelingsprogram er et lavterskeltilbud som har som mål å forebygge overføring av blodbårne infeksjoner, som HIV og Hepatitt B/C hos rusmisbrukere. Det har blitt et etablert tilbud for opioid- og andre rusbrukere over store deler av verden (12, 18). I både Europa og USA har det vært en ekspansjon av sprøyteutdelingsprogram de siste 20-25 årene. I USA har det gått fra å dele ut 8 millioner sprøyter i 1994-95 til opp mot 30 millioner sprøyter i 2007 (18). I Europa økte antall utdelte sprøyter fra 42,9 millioner i 2007 til 46 millioner i 2012 (12). Oslo var den første kommunen i Norge til å innføre gratis utdeling av sprøyter i 1988 ("sprøytebussen"). I 2012 ble det utdelt litt over 3 millioner sprøyter og sprøyteutstyr fra 36 distribusjonssteder gjennom ulike lavterskeltilbud i Norske kommuner. Tilmæret halvparten av alle sprøyter deles ut i Oslo. Norge er det landet i Europa som deler ut flest sprøyter målt i forhold til antall injeksjonsbrukere. Sprøyteutdeling er en viktig del av lavterskeltiltakene i Norge. (19).

Sprøyterom er et forebyggende tiltak som har som mål å redusere smitte av HIV og Hepatitt B/C og overdoser. Det er et sted hvor rusbrukere kan søke sosialhjelp, helsehjelp eller veiledning om hvordan nå slik hjelp andre steder (20). Tiltaket er innført i Norge og også i flere vesteuropeiske land og i andre deler av verden (21-23). 1. februar 2005 åpnet Norges første, og hittil eneste, sprøyterom i Oslo etter at Stortinget i desember 2004 vedtok en midlertidig lov og forskrift om prøveordning med lokaler for injisering av narkotika (sprøyteromsloven). Loven ble permanent vedtatt i 2009 og gjør det mulig for norske kommuner å etablere sprøyterom. Likevel er det foreløpig bare Oslo kommune som har etablert sprøyterom. For å kunne bruke tilbudet må man være fylt 18 år og være tungt belastet heroinbruker. Bruk av sprøyterommet er begrenset til injisering av én brukerdose heroin (14). Det er ansatt helsepersonell som overvåker bruken og kan utføre førstehjelp ved behov (20). Alle nye brukere av sprøyterommet må registrere seg før bruk. Det har vært en jevn økning i registrerte brukere siden oppstart. Fra 300 i 2005 til 2775 i 2012. Det var 1557 av de totalt 2775 registrerte brukerne som i 2012 hadde benyttet tilbudet minst en gang. Til sammenlikning var det 277 brukere som benyttet seg av sprøyterommet i 2005. Antall injeksjoner har økt fra litt over 8000 per år i 2005 til litt i underkant av 34 000 per år i 2012. Ikke-dødelige overdoser i sprøyterommet har ligget stabilt på 0,6% per injeksjon. Ingen overdoser har vært dødelige (14).

Nye politiske retningslinjer

Våren 2014 la Helsedirektoratet frem en nasjonal overdosestrategi som strekker seg frem til 2017 (24). Viktige mål for strategien er å;

- redusere antall dødelige, men også ikke-dødelige, overdoser i Norge.
- redusere alvorlig helseskade som følge av overdose.
- bedre oppfølgingen av misbrukere etter ikke-dødelige overdoser.

Disse og flere mål skal oppnås gjennom en rekke ulike tiltak.

Nye tiltak i den nasjonale overdosestrategien

- Det er satt i gang et prøveprosjekt med utdeling av nalokson neseppray til rusbrukere i Oslo og Bergen (nalokson er en opioidantagonist som brukes som motgift ved overdoser med opioider).
- Pasientsikkerhetskampanjen for å forebygge overdoser etter utskrivelse fra spesialisthelsetjenesten eller løslatelse fra fengsel skal videreføres.
- Utbyggingen og tilgjengeliggjøring av LAR skal fortsette.
- Helsetjenesten skal bevisst arbeide for å dreie brukerne over til mindre risikofylte brukerpraksiser som å inhalere stoff istedenfor å injisere stoff (prosjektet kalles SWITCH).
- Det skal være fokus på sikrere forskrivning av vanedannende medikamenter.
- Det skal være en satsning på gatenære tiltak, det vil si lavterskeltiltak på steder der rusbrukere oppholder seg.
- Det skal være en helhetlig oppfølging og behandling, og uhindret utveksling av informasjon mellom ulike instanser når en bruker har stor risiko for overdose.

Også andre tiltak er med i strategien.

Metode

Utgangspunktet for denne oppgaven har vært å gjøre litteratursøk i medisinske databaser, og på grunnlag av dette forsøke å finne risikofaktorer for overdoser og overdosedødsfall, samt effekt av ulike behandlings- og skadereduksjonstiltak.

For denne oppgaven ble det valgt å bruke databasen PubMed for litteratursøk. Det er også blitt hentet artikler og rapporter fra de norske forskningssettene Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF) og Statens institutt for rusmiddelforskning (SIRUS), samt annen relevant litteratur som var tilgjengelig.

Før litteratursøkene i PubMed, ble det formulert spørsmål som utgangspunkt for søkestrenger. Følgende to spørsmål ble formulert:

- Er det fellestrekk ved opioidbrukerne som tar overdose, eventuelt dør av overdose?
- Har substitusjonsbehandling, sprøyteutdelingsprogram, ambulante overdoseteam eller andre tiltak ført til en reduksjon i antall overdoser og overdosedødsfall blant opioidbrukere?

Ut fra disse spørsmålene ble det valgt ut søkeord og disse ble deretter satt sammen i følgende søkestrenger:

- Opioidbrukere OG overdose OG død
- Opioidbrukere OG overdose OG risikofaktorer OG død
- Opioidbrukere OG overdose OG (substitusjonsbehandling ELLER sprøyteutdelingsprogram ELLER ambulante overdoseteam)

For at søket skulle gi flest mulig relevante artikler i PubMed var det viktig å finne riktige MeSH-termer. Det ble derfor gjort søk i MeSH for vært enkelt ord i søkestrengene. MeSH er den kontrollerte vokabularatesaurusen til Det Amerikanske Nasjonalbiblioteket i Medisin og brukes i databaser som PubMed. Store Norske leksikon definerer en tesaurus slik: En tesaurus er et hjelpemiddel ved angivelse (indeksering) av dokumenters innhold eller form. Den kan være ett- eller flerspråklig og består av godkjente termer (fagord), synonymhenvisninger og visning av termenes innbyrdes relasjoner (overordning, underordning, sideordning).

Nedenfor følger en oversikt med MeSH-termer:

- Rusbrukere – *drug users*
- Overdose – *drug overdose*
- Død – *mortality*
- Substitusjonsbehandling - *opiate substitution treatment*
- Sprøyteutdelingsprogram - *needle exchange programs*
- Ambulante overdoseteam - *prehospital emergency care*
- Risikofaktor – *risk factors*

Med bakgrunn i dette ble det gjennomført tre søk i PubMed 02.08.2013, sist oppdatert 09.09.2014:

- Drug users AND drug overdose AND mortality – 120 treff
(filtere: Abstract available, Full text available, 10 years, Humans, English)

- Drug users AND drug overdose AND (Opiate Substitution Treatment OR Needle Exchange Programs OR Prehospital Emergency Care) – 59 treff
(filtre: Abstract available, Full text available, 10 years, Humans, English)
- Drug users AND risk factors AND drug overdose AND mortality – 71 treff
(filtre: Abstract available, Full text available)

Ut fra de tre søkene ble det funnet totalt 265 artikler. Av disse 265 artiklene var 68 duplikater, og det var derfor i realiteten bare 197 artikler. Ved første gjennomgang av litteraturlisten ble det vurdert relevans ut fra tittel og abstrakt. Inklusjonskriterier var artikler som handlet om opioidbrukere, risikofaktorer for overdose og overdosedødsfall og behandling/intervensjonsprogram som allerede er etablert i Norge. Eksklusjonskriterier var behandling/intervensjonsprogram som ikke er innført i Norge og andre former for avhengighet uten at opioidavhengighet var tilstedet.

Ut fra disse kriteriene ble 145 artikler forkastet på bakgrunn av tittel og abstrakt. Resterende 52 artikler dannet utgangspunkt for arbeidet med oppgaven og ble jobbet videre med. Det er i flere tilfeller også hentet litteratur fra de aktuelle artiklers litteraturliste. Utover dette har det også vært sentralt for oppgaven å finne bakgrunnsinformasjon, fakta og statistikk om opioidbrukere og behandlingstilbudet i Norge. Det har derfor vært helt nødvendig å hente litteratur fra SERAF, SIRUS, Helsedirektoratet med flere. Veileder, Thomas Clausen, har også supplert med annen relevant litteratur til oppgaven.

Resultat

Oppsummering av eksisterende litteratur

Tiltak mot overdosedødsfall

Det er vist over hele verden at behandling av rusbrukere beskytter mot mortalitet (25). Substitusjonsbehandling og medikamentfri rusavvenning er to utbredte behandlingsformer.

Substitusjonsbehandling

Det er vist at substitusjonsbehandling reduserer mortalitet og mer spesifikt overdosedødsfall. I Frankrike ble overdosedødsfall redusert med 79% mellom 1995-1999 i samme tidsrom økte rusbrukere i substitusjonsbehandling med 95% (26). Opioidbrukere i Barcelona som var utenfor substitusjonsbehandling hadde en relativ risiko for overdosedødsfall på 7.1 (95% CI 3.77–13.45) målt opp mot brukere i substitusjonsbehandling. (27). I en norsk studie av Clausen, T., *et al.* fant man at relativ risiko for mortalitet under substitusjonsbehandling var 0,5 ($p < 0,001$). Relativ risiko for dødelig overdose var 0,2 ($p < 0,001$). Begge verdiene var målt opp mot før behandling (28). Davoli, M., *et al.* fant i sin studie av italienske opioidbrukere at odds ratio for overdosedødsfall under substitusjonsbehandling var 0,10 (95% CI 0,04 – 0,24) (29). I en ny norsk studie av Gjersing og Bretteville-Jensen er det vist at pasienter i LAR som fortsatt injiserer opioider, som gruppe hadde hatt signifikant færre ikke-dødelige overdoser siste 4 uker sammenliknet med opioidbrukere utenfor LAR (odds ratio 0,5 95% CI 0,3–0,9) (30). Flere studier har vist at overlevelse øker med lengden brukerne er innenfor behandling (31-33).

Brukere som avslutter behandling har økt risiko for overdosedødsfall. Davoli, M., *et al.* fant i en studie av italienske opioidbrukere en sterk assosiasjon mellom overdosedødsfall og brukere som avsluttet substitusjonsbehandling (odds ratio 8,26 95% CI 3,27 – 20,88) (29). Clausen, T., *et al.* fant at risikoen for overdose var størst etter avsluttet behandling, forskjellen var dog ikke signifikant forskjellig fra risikoen for overdose før behandling (28). Skeie, I., *et al.* fant en kraftig økning av rusrelatert morbiditet etter avsluttet behandling (etter versus under, insidensrateratio (IRR) 11,1 (95% CI 6,6 – 18,5), $p < 0,001$) (34). Økningen i morbiditet inkluderer økt injeksjonsadferd og økt risiko for ikke-dødelig overdose. Dette siste peker i retning av at avslutning av LAR ofte skjer i en kaotisk periode med mye risikabel rusadferd.

Andre gunstige effekter av substitusjonsbehandling

I en studie av Skeie, I., *et al.* fant man at rusrelatert morbiditet ble redusert betraktelig under substitusjonsbehandling (før versus under, IRR 4,2 (95% CI 2,9 – 6,2), $p < 0,001$) (34). Substitusjonsbehandling kan også mer spesifikt føre til en reduksjon av nye tilfeller med HIV, da behandlingen reduserer rusrelatert atferd med høy risiko for HIV-smitte (35). Det er vist at substitusjonsbehandling under fengselsopphold reduserer forbruket av heroin, injeksjoner og deling av sprøyter. Oppstart av substitusjonsbehandling under fengselsopphold øker sannsynligheten for å få brukere inn i behandling og det øker sannsynligheten for at de blir værende i behandling (36).

Økt risiko for mortalitet under oppstart av substitusjonsbehandling?

Enkelte studier har vist at brukerne i substitusjonsbehandling med metadon har økt risiko for mortalitet og overdosedødsfall de to første ukene av behandling (33, 37, 38). Hva som er årsaken til dette vet man ikke sikkert. Men årsaker som foreslås er blant annet: akkumulering av metadon, feilberegning av toleranse og høyt samtidig forbruk av andre stoffer. I tillegg er det en sammenheng mellom Metadonbruk og forlenget QTc tid (39). Høye doser metadon kan, sammen med andre risikofaktorer, føre til kardiale komplikasjoner knyttet til hjerterytmeforstyrrelser (40). Tall fra LAR i Norge viser at det ikke er observert noen økt risiko for dødsfall under de første ukene av behandlingen (39).

Medikamentfri rusavvenning

Også medikamentfri rusavvenning reduserer mortaliteten blant brukere mens de er under rusavvenning (odds ratio 0,07 95% CI: 0,01 – 0,50) (29). Det er likevel en dramatisk økt risiko for overdosedødsfall de første fire uker etter avsluttet/avbrutt behandling (16, 29). Ravndal, E. og E. J. Amundsen fant i sin studie at brukere hadde en ujustert overdødelighet på 15,7 (rate ratio) (95% CI: 5,5 – 38,3) de første fire ukene etter endt behandling (16). Også utover de fire første ukene etter endt behandling var det en tydelig assosiasjon mellom brukerne (tidligere pasienter) og overdosedødsfall (odds ratio 7,3 95% CI 3,3 – 16,2) (29). Det var ikke signifikant forskjell mellom brukere som fullførte behandlingen og de som avbrøt behandlingen (16).

Sprøyterom

Studier har vist at sprøyterom reduserer ikke-dødelige og dødelige overdoser. I en Canadisk studie av Marshall, B. D., *et al.* fant man at etter åpning av sprøyterommet falt antall overdosedødsfall innenfor 500 meter av senteret med 35% ($p=0,048$), mens det i resten av byen falt med 9,3% ($p=0,490$). Det var altså en signifikant reduksjon av dødsfall i nær tilknytning til sprøyterommet (23). Salmon, A. M., *et al.* viste i sin studie at månedelige ambulanseuttrykninger med mistanke om overdose falt med 68% i det nærliggende området rundt sprøyterommet i Sydney etter åpning av senteret (22). Effekten var størst i innenfor åpningstidene til sprøyterommet og området i umiddelbar nærhet. I begge studiene understrekes det viktigheten av at tjenesten er lett tilgjengelig for brukeren geografisk og med henhold til åpningstider og kapasitet.

Sprøyterom er vist å være et godt samfunnsøkonomisk tiltak i behandlingsstrategien av rusavhengige (41). I en Canadisk studie konkluderer forfatterne, basert på konservative beregninger, at drift av sprøyterom gir en nytte-kostnad-ratio på 5,12:1.

Sprøyteutdelingsprogram

Det er i denne oppgaven ikke funnet litteratur som viser at sprøyteutdelingsprogram fører til en direkte reduksjon av ikke-dødelige og dødelige overdoser. Imidlertid er det heller ikke funnet litteratur som viser at sprøyteutdelingsprogram fører til en økning av ikke-dødelige og dødelige overdoser. I en oversiktsartikkel utgitt for WHO i fra 2004 konkluderer forfatterne med at det foreligger solid evidens for at økt tilgjengelighet og utnyttelse av sprøyteutdelingsprogram kan redusere HIV-smitte vesentlig. Artikkelen konkluderer også med sprøyteutdelingsprogram er et kostnadseffektivt tiltak i rusomsorgen og at det kan øke rekruttering til videre rusbehandling og muligens annen medisinsk behandling (42) Enkelte skandinaviske forskere har senere vært kritiske til evidensgrunnlaget som er brukt til å konkludere med at sprøyteutdelingsprogram reduserer HIV-smitte. De utelukker likevel ikke at det har en effekt (43).

Risikofaktorer for overdose og overdosedødsfall

Ikke-dødelig overdose

I en kohortstudie av Darke, S., *et al.* (44) fant man at sannsynligheten for ikke-dødelig overdose var betydelig økt hos opioidbrukere som tidligere hadde tatt overdose. I løpet av tre års oppfølging hadde 26,3% av brukerne med overdosehistorikk, mot 9,2% av brukerne uten overdosehistorikk, tatt ny overdose (odds ratio 3,5, 95% CI 1,9 – 6,4). I en annen artikkel av Darke, S., *et al.* (4), blir det estimert at hver 20. – 30. overdose ender i et overdosedødsfall. Legger man dette til grunn, har brukere med overdosehistorikk økt kumulativ risiko for overdosedødsfall.

Darke, S., *et al.* (45), har gjort nye analyser av samme kohortmateriale som i (44), men da etter åtte års oppfølging. Studien viste at mortalitet blant brukerne hovedsakelig skyldtes overdose (68 %), og den eneste signifikante assosiasjonen til mortalitet var tidligere ikke-dødelig overdose (odds ratio 3,03, 95% CI 1,22 – 7,52). Stoope, M. A., *et al.* har også vist en sammenheng mellom ikke-dødelig overdose og overdosedødsfall (46). Ved to tidligere overdoser var odds ratio for overdosedødsfall 3,71 (95% CI 2,54 – 5,45) og ved flere enn to tidligere overdoser var odds ratio for overdosedødsfall 7,38 (95% CI 4,81 – 11,32). I sum indikerer disse studiene at en erfaring med ikke-dødelig overdose er et uttrykk for og et signal om en risikabel rusbrukspraksis/adferd.

Intravenøs administrasjon

Flere studier har vist at intravenøs administrasjon av opioider er en viktig risikofaktor for overdose og overdosedødsfall. Oliver, P. and J. Keen studerte overdosedødsfall blant rusbrukere i Sheffield i perioden 1997-2000. 80% av brukerne med heroindødsfall og 50% av brukerne med metadondødsfall hadde injisert stoffet intravenøst (47). Gossop, M., *et al.* fant at av opioidbrukere i London som hadde tatt overdose, hadde 98% av brukerne injisert stoffet (48). Risikoen for overdose i gruppen som injiserte var 31%, mens de som ikke injiserte hadde en risiko på 2%. Også i en tverrsnittundersøkelse av australske opioidbrukere, gjennomført av Swift, W., *et al.*, svarte 98% av de som hadde tatt overdose at de hadde injisert stoffet (49). Darke, S., *et al.* undersøkte i en studie alle heroinrelaterte dødsfall i New South Wales, Australia, i perioden 1992-96. I 98% av dødsfallene hadde brukeren injisert stoffet (50).

Blandingsbruk av rusmidler

Darke, S. og W. Hall har i en oversiktsartikkel beskrevet blandingsbruk som en risikofaktor for overdose og overdosedødsfall. I det store flertallet av både ikke-dødelige og dødelige overdoser viste det seg at opioidbrukerne i tillegg hadde inntatt andre stoffer. De vanligste stoffene som er assosiert med økt risiko for overdose er alkohol og benzodiazepiner (51). I en oversiktsartikkel om blandingsbruk med opioider og benzodiazepiner av Jones, J. D., *et al.* er det også beskrevet en økt risiko for overdosedødsfall (52).

Ettersom både alkohol og benzodiazepiner virker dempende på sentralnervesystemet er det sannsynlig at disse stoffene forsterker den hemmende effekten heroin har på respirasjonscenteret i hjernen. Dette resulterer til at mindre doser heroin, enn hva man tolererer brukt alene, fører til overdoser og eventuelt overdosedødsfall, dersom det kombineres med andre sentraldempende stoffer. White, J. M. og R. J. Irvine beskriver mekanismene mer utfyllende i sin artikkel om mekanismer ved overdosedødsfall (53).

Kjønn

Det er ikke entydige funn for at kjønn er en risikofaktor for ikke-dødelige og dødelige overdoser. Stooove, M. A., *et al.* har i en studie vist at menn er overrepresentert både ved overdoser og overdosedødsfall og fant en svak assosiasjon mellom menn og totalmortalitet (odds ratio 1,67 95% CI 1,14 – 2,65) (46). Liknende resultater ble funnet i en retrospektiv kohortstudie av opioid- og amfetaminbrukere gjort av Bartu, A., *et al.* (54). Det var en assosiasjon mellom menn og dødsfall forårsaket av rusmidler (odds ratio 2,69 95% CI 1,75 – 4,14). Enkelte andre studier har også vist liknende resultater (55, 56). Andre studier har imidlertid ikke vist kjønnsforskjeller ved overdoser og overdosedødsfall (48, 57-59).

Endring i toleranse

Nedsatt toleranse er en viktig risikofaktor for overdose og overdosedødsfall. I to studier av henholdsvis Darke, S., *et al.* og Tagliaro, F., *et al.* har man analysert hårprøver fra opioidbrukere som har dødd av overdose og sammenliknet med andre opioidbrukere utenfor behandling. Analysen estimerte forbruket av heroin de siste 2 måneder. Begge studiene viste at rusbrukere som hadde dødd av overdose i gjennomsnitt hadde betydelig lavere konsentrasjon av heroin enn andre opioidbrukere (60, 61). I studien av Tagliaro, F., *et al.* var det en signifikant forskjell i konsentrasjon mellom gruppene: Avdøde opioidbrukere hadde en konsentrasjon på 1,15 ng/mg (SD 2,35 ng/mg; variasjon 0–12,25 ng/mg) sammenliknet med 6,07 ng/mg (SD 4,29 ng/mg; variasjon 1,15–17,0 ng/mg) hos de andre opioidbrukerne ($p < 0,0001$). Studiene tyder på at brukere som dør av overdose kan ha nedsatt toleranse for heroin på dødstidspunktet grunnet lavere forbruk av heroin de siste månedene.

Darke, S., *et al.* og McGregor, C., *et al.* har dokumentert at en betydelig andel (12-13 %) av de som tar overdose nylig har sluppet ut av fengsel (58, 62). Flere andre studier viser en økt risiko for overdose og overdosedødsfall i 2-4 uker etter fengselsopphold eller avsluttet/avbrutt avrusning (16, 29, 50, 63, 64).

Alder og lengde av opioidbruk

Det kan se ut til at høyere alder og langtidsbruk er risikofaktorer for overdose og overdosedødsfall. I en tverrsnittsundersøkelse av australske rusbrukere med spørsmål om ikke-dødelige overdoser, viste det seg at brukere som hadde tatt overdose hadde lengre historie med misbruk enn de som ikke hadde tatt overdose (11,7 år vs. 9,0 år, $p < 0,001$) (58). Gossop, M., *et al.* fant i sin studie av rusbrukere i London at de som hadde tatt overdose var eldre enn de som ikke hadde tatt overdose (30,7 år vs. 27,0 år, $p < 0,001$) (48). I en annen studie hvor man gjennomgikk alle heroinrelaterte dødsfall i New South Wales over fire år, viste det seg at gjennomsnittsalderen for dødsfall var 31 år (standardavvik 7,4 år, variasjon 16 – 59 år), kun 4% av de som døde var under 20 år (50). Når man vet at de fleste brukerne begynner sitt opioidbruk allerede i slutten av tenårene (65), vil det si at det fleste som døde av overdose hadde over ti års erfaring med rusmidler. Flere studier viser også at brukere med langtidsbruk har en økt risiko for overdose (56, 63, 66). Det er naturlig å tenke at man ved langtidsbruk av rusmidler, vil kunne ha en akkumulativ opphopning av negative risikofaktorer, og at rusmiddelbruken har utviklet seg til å bli avhengighetspreget og i økende grad destruktiv. Dette vil samvariere med økt alder.

Utenfor behandling

Å være utenfor behandling er blitt identifisert som en viktig risikofaktor for mortalitet og overdosedødsfall. Bartu, A., *et al.* fant i en studie en sterkt assosiasjon mellom brukere som hadde vært utenfor substitusjonsbehandling i over 6 måneder og rusrelaterte dødsfall (odds ratio 8,4 95% CI 5,53 – 12,73) (54). Brugal, M. T., *et al.* rapporterer at den viktigste faktoren for overdosedødsfall var å være utenfor substitusjonsbehandling (relativ risiko 7,1. 95% CI 3,77 – 13,45) (27). I en studie av Darke, S., *et al.* var 85% av brukerne som hadde tatt overdose utenfor behandling (58). Davoli, M., *et al.* har også dokumentert en sterk assosiasjon mellom brukere som avsluttet behandling og overdosedødsfall (odds ratio 7,3 95% CI 3,3 – 16,2) (29). En norsk studie av Clausen, T., *et al.* har også vist en høyere risiko for mortalitet og overdose før og etter substitusjonsbehandling (28).

Høyt forbruk av heroin

Høyt forbruk av heroin er en risikofaktor for overdose og overdosedødsfall. Evans, J. L., *et al.* fant i en kohortstudie av amerikanske opioidbrukere en assosiasjon mellom overdose og brukere som injiserte heroin de fleste dagene i løpet av siste måned (odds ratio 5,8 95% CI 1,4 – 24,3) (67). Det er også vist i en studie av Gossop, M., *et al.* at de brukerne som har tatt overdose hadde større grad av avhengighet (48). Yin, L., *et al.* kan vise til liknende resultater i sin studie. Det var assosiasjon mellom overdose og brukere med hyppige injeksjoner de siste 3 måneder (≥ 7 versus < 7 injeksjoner/uke; odds ratio 5,4 95% CI 3,2 – 9,0. $p < 0,001$) (66). Samlet sett kan en si at dess hyppigere injeksjoner, dess større risiko for overdose, ettersom hver enkelt injeksjon i seg selv er en risikosituasjon for overdose.

HIV-positiv

Det ser ut til at HIV-positive rusbrukere har en høyere risiko for overdosedødsfall. I en systematisk oversiktsartikkel av Green, T. C., *et al.* har forfatterne undersøkt om HIV-positiv rusbrukere har større risiko for overdosedødsfall enn de som er HIV-negative. Meta-analysen viste at HIV-positive hadde en relativ risiko for overdosedødsfall på 1,74 (95% CI 1,45 – 2,09. $p < 0,01$) (68). Wang, C., *et al.* mener at assosiasjonen mellom HIV-positiv og overdosedødelighet kanskje kan tilskrives rusatferd, systemisk sykdom og leverskade (69). I motsetning til infeksjon med HIV er det ikke vist at infeksjon med Hepatitt C øker risiko for ikke-dødelige eller dødelige overdoser. En norsk kohortstudie av injiserende rusbrukere, med oppfølgingstid på 33 år, fant ingen forskjell i risiko for mortalitet mellom Hepatitt C-positive og Hepatitt C-negative rusbrukere (70).

Diskusjon

Behandlingstilbudet i Norge

Legemiddelasistert rehabilitering

Det foreligger god dokumentasjon i litteraturen for at behandlings- og skadereduserende tiltak kan redusere morbiditet og mortalitet hos opioidbrukere.

Flere studier har vist at substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin reduserer risikoen for rusrelatert morbiditet, overdosedødsfall og total mortalitet, så lenge personene er i behandling. Effekten ser ut til å bli større jo lengre pasienten er i behandling. Pasienter som avbryter/avslutter behandling ser ut til å ha høy risiko for mortalitet. Denne dokumentasjonen understreker viktigheten av at opioidbrukere kommer inn i behandling, og dernest at de holder seg lengst mulig sammenhengende i behandling. Lett tilgjengelig behandling er derfor viktig og terskelen for å komme inn i behandling bør være lav. Det understreker også viktigheten av at pasienter som selv avbryter eller avslutter behandling følges tett opp, både for å hindre tilbakefall og for å motivere de til fortsatt behandling.

Ser man på utviklingen av LAR i Norge er det flere ting som peker i positiv retning. Inntakskriteriene for behandling er myket opp. Behandlingen er lett tilgjengelig med kort ventetid. Færre pasienter enn tidligere blir skrevet ut av behandling mot sin vilje (8). Siden LAR ble innført i 1998 har det vært en betydelig reduksjon av overdosedødsfall i Norge. Trolig er LAR en viktig årsak til denne reduksjonen.

En mulig uheldig og alvorlig konsekvens av lett tilgjengelig substitusjonsbehandling er lekkasje av medikamenter til illegal bruk. Overdosedødsfall som skyldes metadon har vært økende i Norge de siste årene (7). I Danmark er metadon stoffet som forårsaker flest overdosedødsfall (9). For å begrense dette problemet er det helt klart viktig med adekvate kontrolltiltak for utlevering av metadon. Selv om det har vært en liberalisering av inntakskriteriene til LAR siden oppstart, illustrerer overdosedødsfallene med metadon at det fortsatt bør opprettholdes kontroll av pasienter under behandling, og da spesielt personer som mottar metadon. Det er foreslått flere tiltak som kan forebygge illegal bruk av metadon (71). Man kan tilsette metadonet farge og søt saft slik at det er mindre egnet for injeksjon. Lavkonsentrasjonsmetadon bør benyttes, da det vil gjøre injeksjon mindre attraktivt på grunn av store volum. I tillegg er det viktig at fastleger som forskriver behandling unngår å la pasienter med pågående rusatferd få "ta-med-hjem-doser" av metadon.

Noen studier tyder på at det kan foreligge en forhøyet risiko for mortalitet under de to første ukene med metadon substitusjonsbehandling, men det er som sagt ikke vist en økt risiko for mortalitet under de to første uker med behandling i norske LAR (39). I norske retningslinjer fra 2010 er det anbefalt at oppstart av metadon bare bør gjennomføres av medisinsk personell med erfaring og adekvat kompetanse (13). Det er krav om tett oppfølging og observasjon av pasienten en viss tid etter inntatt dose. Det kreves på forhånd total rusavvenning for alkohol og benzodiazepiner. Til sammenlikning er det i Storbritannia primært allmennleger som initierer substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin. Det er ikke krav om rusavvenning før oppstart av behandling eller observasjon etter inntatt dose (72). I en

undersøkelse av britiske opioidbrukere i substitusjonsbehandling fant man en økt risiko for mortalitet under de to første ukene av behandling (ingen signifikant forskjell mellom metadon og buprenorfin) (33). Man kan tenke seg at årsaken til at man ikke har sett en slik trend her til lands er de strenge kravene til faglig kompetanse, kontroll og oppfølging av pasientene i oppstart av behandlingen. Trolig kan den økte risikoen under oppstart av metadon reduseres med god og tett oppfølging, slik erfaringene er fra Norge.

Medikamentfri rusavvenning

Medikamentfri rusavvenning reduserer risikoen for mortalitet så lenge opioidbrukerne er under behandling, men det er en dramatisk forhøyet risiko for overdosedødsfall i de første ukene etter avbrutt/avsluttet behandling. Frafallet under behandling er stort. I litteraturen er endret/nedsett toleranse for opioider vist å være en viktig risikofaktor for overdosedødsfall. Denne risikoen illustreres godt ved den dramatisk høye risikoen for overdosedødsfall etter endt medikamentfri behandling. Opioidbrukere som løslates fra fengsel eller har vært inne til medisinsk behandling vil også være i liknende risikosituasjoner. Med et høyt frafall under behandling og påfølgende høy risiko for overdose er det relevant å spørre hvorvidt medikamentfri rusavvenning har vært med på å redusere overdosedødsfall i Norge. Uansett er det viktig å ha tilgjengelig tiltak som kan redusere den påfølgende høye risikoen etter medikamentfri rusavvenning, soning eller liknende situasjoner. Dette er prioritert i den nye nasjonale overdosestrategien hvor pasientsikkerhetskampanjen er et av flere videre satsningsområder (24). Hensikten med dette er å informere pasientene grundig om forhøyet risiko for overdose etter løslatelse eller utskrivelse, samt informere om hva de bør gjøre hvis en overdosesituasjon oppstår. Andre relevante tiltak for å redusere risikoen som følge av nedsett toleranse er å tilby substitusjonsbehandling under sykehusopphold og soning. Kanskje kan dette også bidra til å få flere inn i rusbehandling. Det er viktig å forsøke å få til en god sammenheng i behandlingen mellom ulike tiltak, for eksempel mellom medikamentfrie tiltak og LAR-tiltak.

Sprøyterom

I litteraturen er det indikasjoner for at sprøyterom kan redusere ikke-dødelige og dødelige overdoser innenfor geografisk nærliggende områder. Beregninger viser også at sprøyterom er kostnadseffektivt. Til tross for dokumentasjon på at sprøyterom kan redusere overdosedødsfall kan man spørre seg; hvor stor effekt har innføringen av sprøyterommet i Oslo hatt på antall overdoser i Norge per år? For det første er det kun ca 18% av alle overdosedødsfall per år som finner sted i Oslo by. Det vil si hele 82% av dødsfallene skjer utenfor Oslo (7). For det andre har sprøyterommet hatt begrenset kapasitet og åpningstidene har vært korte. I de senere årene er kapasiteten bedret noe og i november 2013 ble åpningstidene betydelig forlenget (14). Dette viser at sprøyterommet i utgangspunktet bare når ut til et mindretall av ruspopulasjonen. Samtidig har begrenset kapasitet og åpningstider gjort at sprøyterommet trolig har vært for lite tilgjengelig for opioidbrukerne i Oslo. Samlet sett er det derfor sannsynlig at sprøyterommet ikke har påvirket overdosestatistikken i stor grad nasjonalt, men det betyr likevel ikke at det ikke har hatt en effekt eller ikke er et godt tiltak. Sprøyterommet sikrer brukerne trygge og hygieniske forhold ved injeksjon. Overdoser vil raskt kunne fanges opp og behandles, og det er et sted hvor opioidbrukere kan komme i kontakt med helsepersonell. Bruken av sprøyterommet i Oslo er begrenset til injeksjon av én brukerdose heroin. Man kan spørre seg om ikke det også burde være lov å røyke/inhalere heroin ettersom dette er en administrasjonsmåte med betraktelig færre skadevirkninger og en brukeradferd helsearbeidere skal og bør oppmuntre til. Et tilbud

om et sikkert opioidbrukersted, snarere enn kun et injeksjonssted, vil kunne legge til rette for alle fordelene som man har ved sprøyterommet, men i tillegg vært en arena hvor helsearbeidere kunne veilede i sikrere måter å innta opioider på, slik som ved inhalasjon.

Sprøyteutdelingsprogram

Sprøyteutdelingsprogram er også vist å være et kostnadseffektivt lavterskeltilbud som kan forbygge HIV-smitte og annen blodsmitte, men det har ingen direkte dokumentert effekt på mortalitet og overdosedødsfall. Selv om sprøyteutdelingsprogrammene i Norge ikke har bidratt til å redusere overdosedødsfall direkte, er dette et lavterskeltilbud hvor rusbrukere kan komme i kontakt med helsepersonell og/eller sosialtjenesten. Kanskje kan dette være med og bidra til at flere søker behandling. Slike lavterskeltilbud er også viktig for helsetjenesten. Det er en god mulighet til å formidle informasjon om tryggere bruk av rusmidler til et stort antall injiserende brukere. For eksempel vil det være en god mulighet til å oppfordre til en tryggere administrasjonsmåte av heroin (røyke/inhalere istedenfor for injisere), og for eksempel dele ut brukerutstyr for inhalasjonspraksis.

Årsaker til overdoser og overdosedødsfall

I litteraturen er det dokumentert flere risikofaktorer for overdose og overdosedødsfall.

Tidligere overdoser

Opioidbrukere som tidligere har tatt en eller flere ikke-dødelige overdoser har økt risiko for nye overdoser og overdosedødsfall. Dette er absolutt en relevant risikofaktor for norske forhold. En betydelig andel av norske opioidbrukere har tatt en eller flere overdoser siden rusdebut (5). Det å erfare en ikke-dødelig overdose er et tegn på at man har hatt en meget risikabel brukeradferd. Funnene i litteraturen understreker viktigheten av at opioidbrukere følges opp og får tilbud om behandling etter en overdose. I en artikkel som omhandler pre-hospital behandling av overdoser i Oslo kommer det frem at over 50 % av de som ble behandlet ikke ble innlagt for videre oppfølging. 70% av de som ikke ble innlagt for videre oppfølging hadde tatt en overdose med opioider (73). Disse funnene er selvsagt bekymringsverdige. Helt sentralt for disse resultatene er opioidbrukernes ambivalens til behandling og rusfrihet. Det er per i dag ikke lov å bruke tvang i slike situasjoner og dermed er det mange opioidbrukere som velger å reservere seg mot videre oppfølging. Flere har foreslått at en overdose burde utløse hjelp og tiltak på lik linje med et suicidforsøk (11). Det er også viktig at behandlingstjenesten faktisk har et reelt tilbud som oppleves som attraktivt av rusbrukere etter en overdose. Med andre ord en henvisning til behandling om mange måneder er ikke et tilbud som oppleves attraktivt, og det må derfor være tilgjengelige akutttilbud som prehospital tjeneste kan henvise til.

Injiserende opioidbruk

Å injisere opioider er en klar risikofaktor for ikke-dødelige og dødelige overdoser. Trolig er dette en sentral årsak til det høye antallet overdosedødsfall i Norge. Majoriteten av norske opioidbrukere administrerer stoffet ved injeksjon (1). Injeksjon øker også risikoen for somatiske sykdommer som abscesser, endokarditt og sepsis, smitte av HIV og Hepatitt B og C. Opioidbrukere vil kunne redusere risikoen sin for både ikke-dødelige og dødelige overdoser og somatisk sykdom betraktelig ved overgang til for eksempel å røyke/inhalere stoffet. Dette er et viktig skadereduksjonstiltak som bør være et satsningsområde for helsepersonell som jobber tett på injiserende rusbrukere. Det bør

legges til rette både for tilgang til adekvat brukerutstyr og tilgjengelige brukerrom også for inhalerende opioidbrukere. Dette er også formelt blitt en del av den nye nasjonale overdosestrategien gjennom prosjektet "SWITCH" (24). Det blir helt klart spennende å følge utviklingen av dette prosjektet for å se om man klarer å endre den norske brukerkulturen.

Blandingsbruk av rusmidler

Blandingsbruk med benzodiazepiner og/eller alkohol er i litteraturen vist å øke risikoen for ikke-dødelige og dødelige overdoser. Både spørreundersøkelser og toksikologiske analyser post-mortem av norske opioidbrukere tyder på at det er en høy grad av blandingsbruk med både benzodiazepiner og alkohol (5, 9-11). Også blant pasienter i norske LAR er det et høyt forbruk av benzodiazepiner, drøye 30% regnes som storforbrukere (≥ 400 definerte daglige doser/12 måneder) (74). Litteratur har vist at opioidbrukere bruker benzodiazepiner i kombinasjon med opioider for å få en sterkere og lengre rusopplevelse (52, 75). Benzodiazepiner brukes også for å dempe abstinenssymptomer (75). Blandingsbruket med opioider og andre rusmidler er helt klart uheldig både for rusbrukere i og utenfor behandling. Spesielt uheldig er stort forbruk av benzodiazepiner, ettersom dette er tablettar som forskrives av legestanden. Her er det viktig at fastleger som gruppe blir gjort oppmerksom på sin forskrivningspraksis. Det er nødvendig å arbeide for sikrere forskrivningspraksis for å redusere problemet. Slik sett er det naturlig og viktig at dette er et satsningsområde i den nye nasjonale overdosestrategien. En måte å endre legers forskrivningspraksis på er at allmennleger og andre leger som behandler rusbrukere har kunnskap om de uheldige samvirkningene spesielt opioider og benzodiazepiner har, og at denne kombinasjonen bør unngås blant annet hos LAR-pasienter.

Endret toleranse

En annen risikofaktor for ikke-dødelige og dødelige overdoser er nedsatt toleranse for opioider. Opioidbrukere etter fengselsopphold, sykehusopphold, utskrivning fra medikamentfri behandling, samt de som har levd en lengre periode rusfritt, men opplever tilbakefall, er alle eksempler på opioidbrukere som vil være i risiko for overdose på grunn av nedsatt toleranse. Dette gjelder sannsynligvis mange norske opioidbrukere og det er som tidligere nevnt en viktig problemstilling for norsk helsevesen og rusomsorg. Forhåpentligvis kan stort fokus på informasjon og opplæring av opioidbrukerne være med å redusere risikoen noe. Dette setter også krav til helsetjenesten, og det å ha adekvate akutttilbud tilgjengelig for personer som opplever risiko for tilbakefall for eksempel en tid etter en medikamentfri behandling.

Alder og lengde av opioidbruk

Høy alder og langtidsbruk av opioider er andre risikofaktorer for overdoser og overdosedødsfall. Man kan tenke seg at dette skyldes en kumulativ effekt. Mange som bruker opioider får over tid dårligere helse med for eksempel HIV, redusert ernæringstilstand og annen sykdom. Man er da lettere mottakelig for infeksjoner (pneumoni og sepsis som to eksempler). Dette vil også trolig kunne øke risiko for ikke-dødelige og dødelige overdoser (11). I Norge har alderen ved overdose økt de siste årene. En plausibel årsak til dette kan være utbredt behandling med LAR. Flere lever lengre på grunn av behandling, men en del dør likevel på et senere tidspunkt av overdose.

HIV-smitte

Selv om det i litteraturen er vist en økt risiko for overdosedødsfall om man er HIV-positiv er det lite trolig at dette har hatt stor innvirkning på overdosestatistikken i Norge. Antallet HIV-positive opioidbrukere i Norge er lavt (19, 76). I LAR er det kun 1,6% som er HIV-positive (8).

Kjønn

I litteraturen er det uenighet om kjønn er en risikofaktor for overdosedødsfall eller ikke. En mulig forklaring på de sprikende resultatene kan være at beregningene er gjort ut i fra ulike populasjonsutvalg. Ser man på statistikken er menn overrepresentert når det gjelder voldssomme dødsfall (77). Det er en indikasjon på at menn er mer risikosøkende og lever farligere som gruppe. Undersøker man en bredere ruspopulasjon vil det, på bakgrunn av overnevnte risikoatferd hos menn, være mer sannsynlig at menn blir injiserende opioidbrukere enn kvinner. Det er også vist at majoriteten av injiserende opioidbrukere er menn (58). Dersom man derimot er injiserende blandingsmisbruker vil det trolig være mindre eller ingen forskjell i risiko for overdose og overdosedødsfall mellom kjønnene, fordi andre risikofaktorer er viktigere for totalrisikoen for mortalitet. Kjønn blir derfor mindre relevant når det gjelder å finne årsaker til den høye overdosedødeligheten i Norge, hvor risikopopulasjonen i hovedsak utgjøres av injiserende opioidbrukere. Blant disse er andelen kvinner mellom 20-30% i Norge (5), mens andelen kvinner i en gjennomgang av overdosedødsfall i Norge i 2011 var 23% (7).

Utenfor behandling

Å være utenfor behandling er vist å være en viktig risikofaktor for rusrelatert morbiditet og mortalitet. Kanskje er dette den viktigste enkeltfaktoren vi kan påvirke; tilgangen til behandling. LAR har siden oppstart i 1998 vært et viktig tilbud for å få opioidbrukere inn i behandling og har trolig vært en viktig medvirkende årsak til reduksjonen av overdosedødsfall siden toppen i 2001. Det er viktig at gevinsten man oppnår i reduserte overdosedødsfall som skyldes heroin, ikke spises opp av metadonrelaterte dødsfall. Det er derfor sentralt at spesielt kontrollen med metadonutlevering opprettholdes, selv om LAR skal gjøres lett tilgjengelig.

En vanskelig utfordring for helsevesenet og rusomsorgen er brukernes/pasientenes ambivalens til behandling og et liv uten rusmidler. I tillegg har man gruppen som tar overdose med intensjon (suicid med legemiddel). Dette er en gruppe som nok må nås med andre tiltak, enn de som tar overdoser uten intensjon. Tilbud om psykososial og psykiatrisk behandling er nok viktig her (78).

Å ha som mål at alle rusavhengige skal bli rusfrie er en naiv og ofte urealistisk målsetting. I rusomsorgen er det behov for både å gi behandling og å drive skadereduksjon. Opioidbrukere er en heterogen gruppe og det bør derfor også være et differensiert behandlings- og skadereduksjonstilbud (79).

Nasjonal overdosestrategi

Overdosereducerende tiltak på nasjonalt nivå

Det er naturlig å se for seg at en nasjonal strategi for overdosereduksjon må omfatte tiltak på en lang rekke områder, ettersom selve fenomenet man vil påvirke (overdosedødsfall) har mange ulike forklaringer og personene som tiltakene er rettet

mot er en heterogen populasjon. Litteraturgjennomgangen i denne oppgaven peker mot en rekke relevante tiltak som aktuelle.

Nasjonale tiltak

- Tilgang til rusbehandling, spesielt LAR.
- Aksept for skadereduksjon som mål for rusbehandlingen.
- Tilgang til skadereduksjonstiltak.
- Oppfordring til brukere om å endre fra injeksjon til inhalasjon av opioider.
- Retningslinjer for god og lett informasjonsflyt mellom ulike fagfolk og etater i forbindelse med overdoser.

Tiltak rettet mot fagpersoner i rusfeltet

- Utdanning av helsepersonell om risikofaktorer og faresignaler for overdoser.
- Trygg og sikker forskrivningspraksis blant leger.
- Tilgang til videre og etterutdanning for fagpersoner i rusfeltet.
- Etablere tilgang til akuttsteder ved ikke-fatal overdose.

Tiltak rettet mot personer som bruker rusmiddel

- Informasjon om risikabel brukerpraksis, som blandingsbruk og injeksjon.
- Tilgjengeliggjøring av brukerutstyr for inhalasjon av opioider.
- Tilgang til trygge brukersteder.
- Oppmuntre personer utenfor behandling om å søke seg til rusbehandling.

I den nasjonale overdosestrategien er det innlemmet mange ulike tiltak (24). Overordnede tiltak, som en videre satsning på å utbygge og tilgjengeliggjøre behandling og skadereduksjon, men også mer konkrete tiltak rettet mot å redusere brukernes skadelige adferd. Eksempler på mer overordnede tiltak er det nye prosjektet med utdeling av nalokson neseppray (som forøvrig har vist lovende resultater internasjonalt (80)). Et annet overordnet tiltak er nasjonal tilgang til LAR og en nasjonal LAR-retningslinje. Når det gjelder mer konkrete tiltak for å redusere skadelig atferd, står blant annet prosjektet "SWITCH" sentralt, hvor man ønsker å endre brukerkulturen fra å injisere til å inhalere/røyke heroin.

Det vil forøvrig i løpet av 2014 også bli opprettet en egen spesialitet innen rusmedisin. Dette vil kunne bidra til å heve kompetansen i fagfeltet ytterligere.

Ser man på overnevnte og andre tiltak i overdosestrategien opp mot tiltakene som er foreslått som aktuelle etter gjennomgangen av litteratur i denne oppgaven, er de i stor grad sammenfallende. Det ser altså ut til at tiltak i overdosestrategien i stor grad er bygget på samme eller liknende evidensgrunnlag som er funnet her i oppgaven.

Oppgavens styrker og svakheter

Det er flere begrensninger ved funnene i oppgaven.

Stort sett all litteratur som er gjennomgått er basert på observasjonsstudier, og lite eller ingenting er basert på eksperimentelle design. Det vil si, det vi observerer i slike studier er sammenhenger eller statistiske assosiasjoner, og ikke nødvendigvis faktiske årsakssammenhenger.

Ulike behandlingskontekster og brukermønster i ulike land gjør at man må utøve en viss varsomhet, for om observasjonene er direkte overførbare til Norsk kontekst.

Litteratursøket er begrenset til stort sett å inneholde medisinsk litteratur, og reflekterer således i mindre grad, potensielt relevant litteratur fra for eksempel økonomiske, sosiologiske, eller psykologiske fag.

Det er en generell trend at det er lettere å publisere «positive» funn i litteraturen, og en litteraturgjennomgang vil derfor i noen grad kunne preges av «positive» assosiasjoner som er publisert, fremfor studier som finner resultater som støtter «nullhypotesen».

Til tross for overnevnte begrensninger er oppgaven en gjennomgang av nyere og relevant litteratur, som ikke viser store avvik fra tidligere kunnskap. Risikofaktorene for overdose og effekter av behandlingstilnærmingene som det vises til i oppgaven er stort sett dokumentert i mange ulike studier og virker å være nokså entydige.

Konklusjon

Årsaken til det høye antallet overdosedødsfall i Norge er sammensatt, men flere faktorer peker seg ut som sentrale. Den norske ruskulturen domineres av injiserende opioidbruk. Mange av opioidbrukerne har opplevd tidligere overdoser, og dette viser at rusbrukerne om ikke annet i perioder lever med høy risikoadferd. En høy andel bruker opioider i kombinasjon med alkohol og benzodiazepiner, som begge er sentraldempende substanser. Mange har inntil de seneste årene stått utenfor behandling, og selv med LAR-utbredelse på 50-60% av målgruppen er fortsatt en stor andel utenfor behandling. Populasjonen av rusbrukere er eldre og mange har en lang historikk med bruk av rusmidler, og med det har pådratt seg flere samtidige risikofaktorer.

LAR antas å ha vært en sentral årsak til reduksjon av overdoser og overdosedødsfall i Norge. Selv om medikamentfri rusavvenning signifikant reduserer risiko for overdosedødsfall under behandling er behandlingsformen preget av høyt frafall og en betydelig økt risiko for overdosedødsfall etter endt behandling. Sprøyterom og sprøyteutdelingsprogram har trolig ikke påvirket overdosestatistikken direkte i nevneverdig grad, men har likevel vist seg å være nyttige skadereduksjonstiltak og hører naturlig med i en samlet strategi for å redusere overdosedødelighet. At Helseministeren har lansert en nasjonal overdosekampanje, med en langsiktig nullvisjon, med en lang rekke tiltak, på nasjonalt og regionale plan, er et veldig viktig signal om at overdoseutfordringen løftes opp som et nasjonalt problem. Det lover godt med en slik sentral oppmerksomhet og satsning og det blir spennende å følge utviklingen i årene som kommer.

Referanser

1. Anne Line Bretteville-Jensen EJA. Forbruk av heroin i Norge. 2009.
2. Bjornaas MA, Bekken AS, Ojlert A, Haldorsen T, Jacobsen D, Rostrup M, et al. A 20-year prospective study of mortality and causes of death among hospitalized opioid addicts in Oslo. *BMC Psychiatry*. 2008;8:8.
3. Oyefeso A, Ghodse H, Clancy C, Corkery J, Goldfinch R. Drug abuse-related mortality: a study of teenage addicts over a 20-year period. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1999 Aug;34(8):437-41.
4. Darke S, Mattick RP, Degenhardt L. The ratio of non-fatal to fatal heroin overdose. *Addiction*. 2003 Aug;98(8):1169-71.
5. Linn Gjersing TAS. Narkotikabruk på gateplan i syv norske byer - SIRUS Rapport 1/2014. 2014.
6. EMCDDA. Drug-related deaths and mortality. Statistical bulletin 2013.
7. SIRUS. The Drug Situation in Norway 2013. 2013.
8. Helge Waal KB, Thomas Clausen, Atle Håseth, Pål H Lillevold. SERAF RAPPORT 1/2014 - Statusrapport 2013. Helseforetakene - et godt sted å være? 2014.
9. Simonsen KW, Normann PT, Ceder G, Vuori E, Thordardottir S, Thelander G, et al. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2007. *Forensic Sci Int*. 2011 Apr 15;207(1-3):170-6.
10. SIRUS. The Drug Situation in Norway 2012. 2012.
11. Linn Gjersing SB, Edle Ravndal, Helge Waal, Jørgen Bramness, Thomas Clausen. Dødelige overdoser i Oslo 2006 til 2008. 2011.
12. EMCDDA. Europeisk narkotikarapport 2014. 2014.
13. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. 2010.
14. SIRUS. Rusmidler i Norge 2013. 2014.
15. Helge Waal TC, Atle Håseth, Lillevold PH. LAR I NORGE 10 år - Statusrapport 2008. 2009.
16. Ravndal E, Amundsen EJ. Mortality among drug users after discharge from inpatient treatment: an 8-year prospective study. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Apr 1;108(1-2):65-9.
17. Lobmaier PP, Kunoe N, Gossop M, Katevoll T, Waal H. Naltrexone implants compared to methadone: outcomes six months after prison release. *Eur Addict Res*. 2010;16(3):139-45.
18. Des Jarlais DC, McKnight C, Goldblatt C, Purchase D. Doing harm reduction better: syringe exchange in the United States. *Addiction*. 2009 Sep;104(9):1441-6.
19. Folkehelseinstituttet.
20. Astrid Skretting HO. Nye lokaler – andre resultater? – videreført evaluering av sprøyteromsordningen i Oslo. SIRUS-rapport. 2009.
21. EMCDDA. Perspectives on drugs - Preventing overdose deaths in Europe. 2014.
22. Salmon AM, van Beek I, Amin J, Kaldor J, Maher L. The impact of a supervised injecting facility on ambulance call-outs in Sydney, Australia. *Addiction*. 2010 Apr;105(4):676-83.
23. Marshall BD, Milloy MJ, Wood E, Montaner JS, Kerr T. Reduction in overdose mortality after the opening of North America's first medically supervised safer injecting facility: a retrospective population-based study. *Lancet*. 2011 Apr 23;377(9775):1429-37.
24. Helsedirektoratet. Nasjonal overdosestrategi 2014–2017. 2014.

25. Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, Briegleb C, Ali H, Hickman M, et al. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*. 2011 Jan;106(1):32-51.
26. Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J, Daulouede JP, Tignol J. French field experience with buprenorphine. *Am J Addict*. 2004;13 Suppl 1:S17-28.
27. Brugal MT, Domingo-Salvany A, Puig R, Barrio G, Garcia de Olalla P, de la Fuente L. Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction*. 2005 Jul;100(7):981-9.
28. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study. *Drug Alcohol Depend*. 2008 Apr 1;94(1-3):151-7.
29. Davoli M, Bargagli AM, Perucci CA, Schifano P, Belleudi V, Hickman M, et al. Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study. *Addiction*. 2007 Dec;102(12):1954-9.
30. Gjersing L, Bretteville-Jensen AL. Is opioid substitution treatment beneficial if injecting behaviour continues? *Drug Alcohol Depend*. 2013 Nov 1;133(1):121-6.
31. Kimber J, Copeland L, Hickman M, Macleod J, McKenzie J, De Angelis D, et al. Survival and cessation in injecting drug users: prospective observational study of outcomes and effect of opiate substitution treatment. *BMJ*. 2010;341:c3172.
32. Gibson A, Degenhardt L, Mattick RP, Ali R, White J, O'Brien S. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. *Addiction*. 2008 Mar;103(3):462-8.
33. Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2010;341:c5475.
34. Skeie I, Brekke M, Gossop M, Lindbaek M, Reinertsen E, Thoresen M, et al. Changes in somatic disease incidents during opioid maintenance treatment: results from a Norwegian cohort study. *BMJ open*. 2011 Jan 1;1(1):e000130.
35. Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Sullivan L, Ali R. Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(2):CD004145.
36. Hedrich D, Alves P, Farrell M, Stover H, Moller L, Mayet S. The effectiveness of opioid maintenance treatment in prison settings: a systematic review. *Addiction*. 2012 Mar;107(3):501-17.
37. Buster MC, van Brussel GH, van den Brink W. An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam. *Addiction*. 2002 Aug;97(8):993-1001.
38. Tait RJ, Ngo HT, Hulse GK. Mortality in heroin users 3 years after naltrexone implant or methadone maintenance treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2008 Sep;35(2):116-24.
39. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction*. 2009 Jun;104(6):993-9.
40. Vieweg WV, Hasnain M, Howland RH, Clausen T, Koneru JN, Kogut C, et al. Methadone, QTc interval prolongation and torsade de pointes: Case reports offer the best understanding of this problem. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2013 Aug;3(4):219-32.
41. Andresen MA, Boyd N. A cost-benefit and cost-effectiveness analysis of Vancouver's supervised injection facility. *The International journal on drug policy*. 2010 Jan;21(1):70-6.

42. Alex Wodak AC. Effectiveness of sterile needle and syringe programming in reducing HIV/AIDS among injecting drug users. 2004.
43. Kerstin Kall UH, Ellen J. Amundsen, Klas Ronnback, Sten Ronnberg. The Effectiveness of Needle Exchange Programmes for HIV Prevention· A Critical Review. *The Journal of Global Drug Policy and Practice*. 2007;1(3).
44. Darke S, Williamson A, Ross J, Mills KL, Havard A, Teesson M. Patterns of nonfatal heroin overdose over a 3-year period: findings from the Australian treatment outcome study. *J Urban Health*. 2007 Mar;84(2):283-91.
45. Darke S, Mills KL, Ross J, Teesson M. Rates and correlates of mortality amongst heroin users: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS), 2001-2009. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Jun 1;115(3):190-5.
46. Stoove MA, Dietze PM, Jolley D. Overdose deaths following previous non-fatal heroin overdose: record linkage of ambulance attendance and death registry data. *Drug and alcohol review*. 2009 Jul;28(4):347-52.
47. Oliver P, Keen J. Concomitant drugs of misuse and drug using behaviours associated with fatal opiate-related poisonings in Sheffield, UK, 1997-2000. *Addiction*. 2003 Feb;98(2):191-7.
48. Gossop M, Griffiths P, Powis B, Williamson S, Strang J. Frequency of non-fatal heroin overdose: survey of heroin users recruited in non-clinical settings. *BMJ*. 1996 Aug 17;313(7054):402.
49. Swift W, Maher L, Sunjic S. Transitions between routes of heroin administration: a study of Caucasian and Indochinese heroin users in south-western Sydney, Australia. *Addiction*. 1999 Jan;94(1):71-82.
50. Darke S, Ross J, Zador D, Sunjic S. Heroin-related deaths in New South Wales, Australia, 1992-1996. *Drug Alcohol Depend*. 2000 Aug 1;60(2):141-50.
51. Darke S, Hall W. Heroin overdose: research and evidence-based intervention. *J Urban Health*. 2003 Jun;80(2):189-200.
52. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Sep 1;125(1-2):8-18.
53. White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction*. 1999 Jul;94(7):961-72.
54. Bartu A, Freeman NC, Gawthorne GS, Codde JP, Holman CD. Mortality in a cohort of opiate and amphetamine users in Perth, Western Australia. *Addiction*. 2004 Jan;99(1):53-60.
55. Quaglio G, Talamini G, Lechi A, Venturini L, Lugoboni F, Mezzelani P. Study of 2708 heroin-related deaths in north-eastern Italy 1985-98 to establish the main causes of death. *Addiction*. 2001 Aug;96(8):1127-37.
56. Odegard E, Amundsen EJ, Kielland KB. Fatal overdoses and deaths by other causes in a cohort of Norwegian drug abusers--a competing risk approach. *Drug Alcohol Depend*. 2007 Jul 10;89(2-3):176-82.
57. Hickman M, Carnwath Z, Madden P, Farrell M, Rooney C, Ashcroft R, et al. Drug-related mortality and fatal overdose risk: pilot cohort study of heroin users recruited from specialist drug treatment sites in London. *J Urban Health*. 2003 Jun;80(2):274-87.
58. Darke S, Ross J, Hall W. Overdose among heroin users in Sydney, Australia: I. Prevalence and correlates of non-fatal overdose. *Addiction*. 1996 Mar;91(3):405-11.
59. Preti A, Miotto P, De Coppi M. Deaths by unintentional illicit drug overdose in Italy, 1984-2000. *Drug Alcohol Depend*. 2002 May 1;66(3):275-82.
60. Darke S, Hall W, Kaye S, Ross J, Duflou J. Hair morphine concentrations of fatal heroin overdose cases and living heroin users. *Addiction*. 2002 Aug;97(8):977-84.

61. Tagliaro F, De Battisti Z, Smith FP, Marigo M. Death from heroin overdose: findings from hair analysis. *Lancet*. 1998 Jun 27;351(9120):1923-5.
62. McGregor C, Darke S, Ali R, Christie P. Experience of non-fatal overdose among heroin users in Adelaide, Australia: circumstances and risk perceptions. *Addiction*. 1998 May;93(5):701-11.
63. Ochoa KC, Davidson PJ, Evans JL, Hahn JA, Page-Shafer K, Moss AR. Heroin overdose among young injection drug users in San Francisco. *Drug Alcohol Depend*. 2005 Dec 12;80(3):297-302.
64. Seaman SR, Brette RP, Gore SM. Mortality from overdose among injecting drug users recently released from prison: database linkage study. *BMJ*. 1998 Feb 7;316(7129):426-8.
65. Lynskey MT, Hall W. Cohort trends in age of initiation to heroin use. *Drug and alcohol review*. 1998 Sep;17(3):289-97.
66. Yin L, Qin G, Ruan Y, Qian HZ, Hao C, Xie L, et al. Nonfatal overdose among heroin users in southwestern China. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007;33(4):505-16.
67. Evans JL, Tsui JI, Hahn JA, Davidson PJ, Lum PJ, Page K. Mortality among young injection drug users in San Francisco: a 10-year follow-up of the UFO study. *Am J Epidemiol*. 2012 Feb 15;175(4):302-8.
68. Green TC, McGowan SK, Yokell MA, Pouget ER, Rich JD. HIV infection and risk of overdose: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012 Feb 20;26(4):403-17.
69. Wang C, Vlahov D, Galai N, Cole SR, Bareta J, Pollini R, et al. The effect of HIV infection on overdose mortality. *AIDS*. 2005 Jun 10;19(9):935-42.
70. Kielland KB, Skaug K, Amundsen EJ, Dalgard O. All-cause and liver-related mortality in hepatitis C infected drug users followed for 33 years: a controlled study. *J Hepatol*. 2013 Jan;58(1):31-7.
71. Thomas Clausen HW. Dødsfallene kan ikke aksepteres - <http://www.bt.no/meninger/kronikk/Dodsfallene-kan-ikke-aksepteres-3132225.html>. Bergens tidene. 2014.
72. Chris Ford KH, Euan Lawson, Elsa Browne. Guidance for the use of substitute prescribing in the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General Practitioners. 2011.
73. Heyerdahl F, Hovda KE, Bjornaas MA, Nore AK, Figueiredo JC, Ekeberg O, et al. Pre-hospital treatment of acute poisonings in Oslo. *BMC Emerg Med*. 2008;8:15.
74. Lise Grønnerud MM, Svetlana Skurtveit, Thomas Clausen, Jørgen G. Bramness. SERAF RAPPORT 2/2014 - Bruk av benzodiazepiner og z-hypnotika blant pasienter i LAR før og etter innføringen av nasjonal retningslinje i 2010. 2014.
75. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines--side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician*. 2000 Apr 1;61(7):2121-8.
76. Antall registrerte personer med HIV-infeksjon - <http://statistikk.sirus.no/sirus/>.
77. SSB. Voldsomme dødsfall - <http://www.ssb.no/a/histstat/tabeller/4-11.html>.
78. Rossow I, Lauritzen G. Balancing on the edge of death: suicide attempts and life-threatening overdoses among drug addicts. *Addiction*. 1999 Feb;94(2):209-19.
79. Gjersing L, Jonassen KV, Biong S, Ravndal E, Waal H, Bramness JG, et al. Diversity in causes and characteristics of drug-induced deaths in an urban setting. *Scandinavian journal of public health*. 2013 Mar;41(2):119-25.
80. Lobmaier PPK, Dalsbo TK, Clausen T. Nasal naloxone may reduce the risk of death from heroin overdose
Nalokson neseppray kan redusere risikoen for dødelige heroinoverdoser. *Norsk Epidemiologi*. 2011;21(1):107-11.