

PROSJEKTOPPGAVE I MEDISIN:

MULIGE NYE STRATEGIER FOR REDUKSJON AV OVERDOSER I NORGE

EN LITTERATURSTUDIE



Oslo 28.11.14

Medisinstudent: Camilla Bølviken, 11. semester, kull H09.

Veileder: Professor Thomas Clausen, SERAF (Senter for Rus- og Avhengighetsforskning).

Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	3
1. Innledning.....	4
1.1 Bakgrunn.....	4
1.2 Risikofaktorer for overdoser.....	5
1.3 Vedlikeholdsbehandling med heroin.....	6
1.4 Nalokson neseppray til brukerne.....	6
1.5 Utdeling av røykeutstyr for heroin.....	7
2. Metode.....	8
2.1 Søkestrategi.....	8
2.2 Vedlikeholdsbehandling med heroin.....	9
2.3 Nalokson neseppray til brukerne.....	10
2.4 Utdeling av røykeutstyr for heroin.....	11
3. Resultat.....	12
3.1 Vedlikeholdsbehandling med heroin.....	12
3.2 Nalokson neseppray til brukerne.....	14
3.3 Utdeling av røykeutstyr for heroin.....	15
4. Diskusjon.....	17
4.1 Resultatdiskusjon.....	17
4.2 Vedlikeholdsbehandling med heroin.....	18
4.3 Nalokson neseppray til brukerne.....	19
4.4 Utdeling av røykeutstyr for heroin.....	21
4.5 Metodediskusjon.....	22
4.6 Samlet vurdering.....	23
Litteraturhenvisninger.....	24

Sammendrag

Innledning: Norge har et høyt antall registrerte overdoser sammenlignet med andre europeiske land. Nasjonal overdosestrategi kom våren 2014 og denne ønsker å sette i gang tiltak for å redusere antallet overdoser. Det ses på evidensen for mulige tiltak i Norge for overdosereduksjon, noen nevnt i Nasjonal Overdosestrategi. Tiltakene som undersøkes er vedlikeholdsbehandling med heroin, nalokson neseppray til brukerne og utdeling av røykeutstyr for heroin.

Metode: Det ble foretatt et søk i databasene Embase, MEDLINE og PsycINFO for hvert av de tre tiltakene. Etter et sett med inklusjons- og eksklusjonskriterier ble det selektert 17 artikler som la grunnlaget for resultatdelen.

Resultat: Vedlikeholdsbehandling med heroin kunne være effektivt for heroinavhengige som hadde mislykkes i ordinær behandling. Det var økt retensjon i behandling og redusert sidebruk av gateheroin. Derimot var det flere uheldige legemiddelreaksjoner blant dem som mottok heroin vedlikeholdsbehandling. Nalokson neseppray kunne ikke vises at var fullt jevn god med andre administrasjonsformer for nalokson, men forskjellen var svært liten. Studier hvor det ble delt ut og gitt opplæring i nalokson neseppray viste oppmuntrende resultater, hvorav en viste opptil omtrent halvering i overdosedødsfall i byer med slikt tilbud sammenlignet med andre. Røyking av heroin reduserer mest sannsynlig forekomsten av overdoser i forhold til injisering. Studier gjort på utdeling av røykeutstyr til injiserende heroinavhengige, har vist oppmuntrende resultater.

Diskusjon: Heroin vedlikeholdsbehandling kan være effektivt for behandlingsresistente opioidavhengige, men krever et omfattende og trolig nokså kostbart behandlingsapparat. Størrelsen på gruppen i Norge er av ukjent størrelse, men trolig nokså beskjeden. Det vurderes at midlene heller burde brukes på optimalisering av ordinær vedlikeholdsbehandling. Nalokson neseppray har vist oppmuntrende resultater og er i gang med implementering i Norge, dette virker som en hensiktsmessig bruk av midler. Heroinrøyking reduserer mest sannsynlig antall overdoser ift. injisering, og det burde av helsepersonell og andre i opioidavhengiges nærmiljø tilbys utdeling av utstyr og opplæring.

1. Innledning

1.1 Bakgrunn

Norge har et høyt antall registrerte overdoser sammenlignet med andre europeiske land. De siste ti årene har det vært ca. 250 overdosedødsfall årlig her i landet. Antall injiserende heroinavhengige er i Norge anslått til et sted mellom ca. 8000-12000, og 4 av 5 overdoser skyldes inntak av opioider ved injeksjon (1). De som rammes er gjerne unge, og problemet er utbredt i landet, og finnes i alle landets fylker. Dette er dermed et nasjonalt folkehelseproblem, som regjeringen nå ønsker å gjøre noe med.

Våren 2013 ble det utarbeidet en stortingsmelding av regjeringen ved navn «Se meg!» (2). Denne omhandlet rusproblemet i Norge og hovedmålene var forebygging og tidlig innsats, samhandling mellom tjenester, økt kompetanse og kvalitet, hjelp til tunge avhengige for å redusere overdosedødsfall, og en innsats for pårørende.

Stortingsmeldingen ble vedtatt mars 2013, og våren 2014 ble det publisert et dokument fra regjeringen som het «Nasjonal overdosestrategi 2014-2017» (1). Strategien legger opp til å innføre en rekke tiltak for å redusere antall overdoser, bl.a. nalokson nes spray til brukerne, oppmuntring til bytte fra injeksjon til røyking av heroin, og andre tiltak som mer helhetlig oppfølging i kommunene og bedre støtte til pårørende. Regjeringen har i dokumentet satt seg en nullvisjon for antall overdosedødsfall, noe som tyder på at det er noe som vil prioriteres fremover. En nullvisjon er et signal om at vi alltid skal ha som mål å forbedre tiltakene og situasjonen for de som er under risiko for overdoser. Dette er foreløpig en fireårig strategi som er bevilget 10 millioner kroner årlig, altså 40 millioner kroner til sammen.

I Norge er behandlingstilbudet som i dag allerede ytes rusmiddelavhengige mangfoldig, og spenner fra skadereduserende tiltak til medikamentfri institusjonsbehandling. For personer med opioid avhengighet (heroinavhengighet), så er likevel LAR den behandlingen som er sentral (3). Felles for disse tiltakene er at de har som mål å bedre livene til rusavhengige personer, og å redusere antallet overdoser. Siden 1998 har man tilbudt vedlikeholdsbehandling i form av metadon eller buprenorfin i LAR i Norge (4). Det finnes også utdeling av sprøyter i sprøyterom og ambulante overdoseteam. I denne oppgaven utforskes enda noen tiltak som kan tenkes å være nyttige.

1.2 Risikofaktorer for overdose

Grunnen til at det er så mange overdosedødsfall i Norge er ukjent, men noen av forklaringene er at heroinbrukere i Norge injiserer, benytter opioider i kombinasjon med andre rusmiddel, og at vi har en aldrende gruppe heroinavhengige som har mange samtidige somatiske sykdommer (1). I Norge domineres overdoser av opioider og tradisjonelt har det vært heroinoverdoser som har dominert, men den senere tiden har forekomsten av metadonoverdoser tiltatt (5).

For å finne ut hvor man skal sette inn tiltak for å redusere overdoser, er det hensiktsmessig å se på hvilke risikofaktorer for overdoser vi kjenner til. Disse faktorene kan man forsøke dele inn i tre kategorier: De som er på politisk nivå (dvs. tilbud og tilgjengelighet av rusomsorg), de som er på behandlingsnivå (hvilken behandling og kvalitet på behandlingen), og til slutt personkjennetegn ved den avhengige selv (slik som bruksmønster, alder, kjønn osv.)

Det er vist en rekke risikofaktorer for overdose. Å stå utenfor vedlikeholdsbehandling er en av dem (6). Tidligere overdoser gir en betydelig økt risiko for at det skal forekomme igjen (7). Toleranseutvikling har betydning, dvs. at etter lengre perioder med nedsatt inntak eller abstinens er det høy risiko for overdose (8). Risikoen øker også jo høyere inntak av opioider (9). Injeksjon som administrasjonsmetode (10) er en risikofaktor, det samme med samtidig bruk av flere rusmidler samtidig eller økt generell somatisk sykkelighet.

For å finne ut av hvilke tiltak som er aktuelle å sette inn, kan man se på hvor man vil gå inn med i forhold til disse risikofaktorene. De tre tiltakene som studeres, rettes mot ulike nivå av «risikofaktorer for overdoser».

Tilgjengelighet av heroin-vedlikeholdsbehandling handler om tilgjengelighet på en behandling på et overordnet politisk nivå, og vil derfor forsøke å gripe inn i nivå 1 av overdoserisikofaktorer. Tiltaket utdeling av nalokson neseppray forsøker også å gripe inn i første nivå av risikofaktorene, nemlig tilgjengelighet av behandling/utstyr hos en gruppe som ofte er vitne til overdoser. Utdeling av røykeutstyr til brukerne vil forsøke å gripe inn i nivå tre av overdoserisikofaktorer, nemlig personkjennetegn og bruksmåte. Man kan håpe at ved å tilby utstyr og opplæring, at man kan modifisere deres bruksatferd i en gunstig retning.

Målet med denne oppgaven er å undersøke, gjennom litteraturstudier, et utvalg «nye» strategier for forebygging av overdoser. Med nye strategier menes tiltak, som ikke har vært introdusert i stor skala i Norge til nå, men som det finnes litteratur for at er forsøkt eller implementert i andre land eller settinger, med det formål å redusere skadevirkninger av opioidbruk. Evidensgrunnlaget for de utvalgte temaene gjennomgås og det oppsummeres på bakgrunn av denne gjennomgangen om disse tiltakene bør være en del av rusomsorgen i Norge. Tiltakene som gjennomgås er vedlikeholdsbehandling med heroin, intranasal nalokson til brukerne og utdeling av røykeutstyr, med det formål å endre deres brukeratferd til en mindre risikofylt atferd. Av disse er det altså intranasal nalokson og heroinrøyking som

allerede er nevnt i overdosestrategien. Bakgrunnen for valget av disse tiltakene var Nasjonal Overdosestrategi og et orienterende søk om emnet.

1.3 Vedlikeholdsbehandling med heroin

Siden 1998 har man tilbudt metadon, og siden 2001 buprenorfin i vedlikeholdsbehandlingen av heroinavhengige i form av LAR i Norge. I flere andre land har man også valgt å bruke heroin som medikament i en slik behandling, men Norge har per dags dato ikke valgt å ta i bruk dette.

Bakgrunnen for denne metoden er at man begynte å se at det var en del av brukerne som var refraktære mot vedlikeholdsbehandling med metadon eller buprenorfin. Dermed begynte man å tenke at vedlikeholdsbehandling med medisinsk heroin kanskje kunne vært et alternativ for denne gruppen. I 1994 startet Sveits med de første randomiserte kontrollerte forsøkene hvor man sammenlignet metadon- og heroin vedlikeholdsbehandling (11).

En utfordring med heroinbehandling er at farmakokinetikken er svært forskjellig mellom de forskjellige morfinderivatene. Heroin har en kortere halveringstid (ca. 30-60 min) enn metadon (ca. 24 t) og buprenorfin i kroppen, og må derfor tilføres med kortere intervaller. Det er estimert at heroin må tilføres hver 4-6 time for å unngå abstinenssymptomer (12).

Det er vist i en rekke studier at vedlikeholdsbehandling med tradisjonelle preparater gir lavere overdoserisiko mens personer er i opioid vedlikeholdsbehandling, sammenlignet med å ikke være i behandling (13). Men gjelder det samme for vedlikeholdsbehandling med heroin? Evidensgrunnet for vedlikeholdsbehandling med heroin vil i denne oppgaven ble gjennomgått.

1.4 Nalokson neseppray til brukerne

Nalokson er et kjemisk stoff som virker som en opioidantagonist. Stoffet har lenge blitt brukt av helsepersonell for å reversere overdoser forårsaket av opioider. Det har tradisjonelt blitt administrert intravenøst eller intramuskulært. I de senere år har det imidlertid blitt introdusert en ny administrasjonsform, nemlig intranasalt i form av en spray.

Mye av argumentasjonen for å prøve ut denne administrasjonsmåten gikk på at det kan være en sikrere metode for den som administrerer i stedet for å injisere, pga. risiko for stikkskader og smitterisiko. Dette er ekstra viktig å tenke på i denne gruppen som har en høyforekomst av hepatitt C og også HIV-infeksjon, sammenlignet med gjennomsnittsbefolkningen. Intranasal administrasjon har også et potensiale til å være et godt alternativ hvis man ikke lykkes i å få en intravenøs tilgang. Dette siste kan gjelde spesielt de som har injisert i lang tid, og dermed har dårlig venøs tilgang, men også i situasjoner der personer med overdoser ligger i en vanskelig tilgjengelig posisjon, eller har på seg mange lag med klær eller er overvektige, som alle kan vanskeliggjøre tilgang med injisert nalokson fremfor nasal applikasjon.

Det har blitt tenkt at siden det ofte er lekfolk, både heroinmisbrukere og andre, som ofte er de første til å oppdage en overdose, hadde det vært hensiktsmessig at disse kunne administrere motgift uten bruk av nåler. Dette la grunnlag for å se om det hadde noen effekt å levere ut nalokson nesepærer til denne målgruppen.

Nalokson har få eller ingen virkninger eller bivirkninger dersom man ikke har inntatt opioide stoffer. Nalokson har relativt få bivirkninger også for de som har brukt opioider, bortsett fra en akutt påført abstinensreaksjon, og dermed er det en nokså lav terskel for at lekfolk kan administrere dette legemiddelet i en akutt overdosesituasjon for å redde liv.

Spørsmålet som undersøkes er om det kan være et alternativ å gi ut og opplære opioidavhengige selv i bruk av nalokson nesepærer. Evt. kan man også tenke seg å dele de ut til andre som jobber i nær relasjon med dem, og venner og familie. Spørsmålet er om en utdeling blant brukerne selv vil kunne ha en effekt på reduksjon av overdoser. De opioidavhengige selv er ofte vitne til overdoser. Her vil man kunne tro man har gode muligheter til å sette inn raske, effektive tiltak.

Dette spørsmålet består av to deler. Det første blir å undersøke om bruk av nalokson nesepærer er et fullgodt alternativ til de andre administrasjonsmåtene (delmål 1). Det andre blir å undersøke hvordan administrasjon av nalokson til brukerne arter seg når de deles ut i praksis (delmål 2).

1.5 Utdeling av røykeutstyr for heroin

Det er en oppfatning at røyking av heroin gir en lavere risiko for overdose da oppfatningen er at man vil bli såpass sløvet og sovne før man vil innta en dose som er høy nok til å forårsake full respirasjonsstans og dermed død. Dette vil forsøkes undersøkt i oppgaven.

I nasjonal overdosestrategi står det beskrevet at bytte av administrasjonsmetode til røyking skal oppfordres til av helsearbeidere som er i kontakt med brukerne. I oppgaven vil det undersøkes hva slags resultater man har fra utdeling av røykeutstyr i gatenære tiltak, hvor man også vil gi med informasjonsmateriell og opplæring.

Oppgaven vil bestå av to deler. Første del tar for seg om det finnes et evidensgrunnlag for at røykingen gir en redusert risiko for overdose i forhold til injeksjon (delmål 1). Videre vil det undersøkes hvordan det vil fungere å dele ut røykeutstyr direkte til brukerne, og om dette vil kunne ha noen effekt på reduksjon av overdoser (delmål 2).

2. Metode

2.1 Søkestrategi

Dette er en litteraturbasert studie. Litteraturkildene er hentet fra søk i databasene Embase, MEDLINE og PsycINFO, samt relevante kilder som fantes i referanselister i gjennomgått litteratur, og andre relevante dokumenter, blant annet fra SERAF og SIRUS sine publikasjoner.

Pasientgruppen som undersøkes er opioid-avhengige rusmiddelbrukere. Intervensjonen er en av de tre tiltakene, enten vedlikeholdsbehandling med heroin, nalokson til brukerne eller utdeling av røykeutstyr. Utfallsmål vil i første omgang være overdose/intoksikasjon. Dette er dermed et effektspørsmål, og jeg vil i første omgang lete etter randomiserte kontrollerte forsøk.

Generelle inklusjonskriterier: Kvantitativ forskning, humane studier, norsk/engelsk litteratur. Generelle eksklusjonskriterier: Studier som omhandler ungdom under 18 år. Studier som omhandler de som sitter inne i fengsel. Case-studier.

På bakgrunn av kriteriene som var satt ble overskrifter og evt. sammendrag/fulltekst gjennomgått, og det ble plukket ut relevante artikler for å danne grunnlag for resultatdelen. Referanselisten for de aktuelle artiklene ble gjennomgått for å se om det kunne være flere relevante artikler.

Søkene i databasene Embase, MEDLINE og PsycINFO ble gjort separat. Til sammen ble det ni søk, en for hver av de tre metodene, og innenfor hver database for hver av disse igjen. Dato for søkene var 10.11.14.

2.2 Vedlikeholdsbehandling med heroin

Spesielle inklusjonskriterier: Randomisert kontrollert studie. Effektmål er overdose, evt. andre effektmål som kan ha indirekte innvirkning på overdose som behandlingsretensjon eller illegal sidebruk av opioider.

Søkeordene i Embase var: «substitution/drug substitution/opiate substitution treatment/substitution therapy», «maintenance/maintenance therapy/maintenance drug dose», «assisted» eller «prescription/prescription drug». Dette ble kombinert med «heroin», «diamorphine» eller «diacetylmorphine». Til slutt ble det kombinert et søk på «overdose/drug overdose», «drug toxicity/intoxication», «poisoning», «adverse/adverse drug reaction/adverse outcome» eller «mortality». Resultatet ble avgrenset til «clinical trial» og personer over 18 år. Dette ga 152 treff. Ved gjennomgang av overskrifter ble 136 artikler utelukket. Det ble da tilbake 16 artikler, hvorav 3 i fulltekst la grunnlag for resultatdelen på bakgrunn av kriteriene.

Søkeord i MEDLINE: «substitution/drug substitution/opiate substitution treatment», «maintenance», «assisted» eller «prescription/Prescription Drugs/Drugs Prescription» ble kombinert med «heroin/Heroin», «diamorphine» eller «diacetylmorphine». Dette ble tilslutt kombinert med «overdose/Drug Overdose», «intoxication», «poisoning», «adverse/Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions» eller «mortality/Cause of Death». Resultatet ble avgrenset til «clinical trials» og til personer over 18 år. Det kom 51 artikler ut av søket, hvorav 40 ble utelatt på bakgrunn av overskrift. Det ble da tilbake 11 artikler, og 4 av disse la i fulltekst grunnlaget for resultatdelen på bakgrunn av kriteriene.

Søkeord i PsycINFO: «substitution/Drug Therapy/Drug Rehabilitation», «maintenance/Maintenance therapy», «assisted» eller «prescription/Prescription Drugs» ble kombinert med «heroin/Heroin», «diamorphine» eller «diacetylmorphine». Dette ble tilslutt kombinert med «overdose/Drug Overdose/Death and Dying», «intoxication», «poisoning» eller «adverse/Side Effects (Drug)/Side Effects (Treatment)». Etter en avgrensning på «treatment outcome/clinical trial» og personer over 18 år ble det tilbake 167 artikler. Etter gjennomgang av overskrifter ble 142 utelatt. Da ble det tilbake 25 artikler, og 3 la i fulltekst grunnlag for resultatdelen.

Det ble lagt til 2 artikler etter undersøkelse av kildehenvisninger. Totalt var det 6 artikler i fulltekst som la grunnlag for resultatavsnittet.

2.3 Nalokson neseppray til brukerne

Spesielle inklusjonskriterier delmål 1: Randomiserte kontrollerte studier som sammenligner intranasal administrering av nalokson versus intravenøs/intramuskulær administrasjon. Utfallsmål er forskjellige mål for klinisk respons.

Spesielle inklusjonskriterier delmål 2: Studier som omhandlet utdeling/opplæring av nalokson neseppray til brukere, pårørende eller personell som jobber nært med brukere.

Spesielle eksklusjonskriterier delmål 2: Studier hvor man undersøker utdeling av nalokson som ikke er i form av neseppray.

I Embase ble disse søkeordene brukt: «nose/Nose Mucosa/Nose Spray», «nasal» eller «intranasal/Intranasal Drug Administration». Disse ble kombinert med «spray», «aerosol», «nebulizer/Nebulization», «administration/Intranasal Drug Administration/Submucosal Drug Administration/Drug Administration Route/Drug Administration» eller «application». Dette igjen ble kombinert med «naloxone/Naloxone» eller «narcan». Til slutt ble søket kombinert med «overdose/Drug Overdose», «intoxication/Drug Intoxication/Drug Toxicity», «poisoning» eller «adverse/Adverse Drug Reaction/Adverse Outcome». Etter avgrensning til «therapy» var det tilbake 38 treff. På bakgrunn av overskrift ble 27 artikler utelatt og det sto igjen 11. Av disse møtte 3 inklusjonskriteriene og la i fulltekst grunnlag for resultatdelen.

Søkeord i MEDLINE: «nose», «nasal/Nasal Mucosa» eller «intranasal/Administration, Intranasal» ble kombinert med «spray/Nasal Sprays», «aersol/Aerosols», «nebulizer/Nebulizers and Vaporizers», «administration» eller «application». Dette igjen ble kombinert med «naloxone/Naloxone» eller «narcan». Til slutt ble alt kombinert med «overdose/Drug Overdose», «intoxication», «poisoning», «adverse/Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions» eller «mortality/Cause of Death». Søket genererte 27 treff, hvorav 11 ble utelatt på bakgrunn av overskrift. Det sto tilbake 16 artikler, hvorav 4 artikler i fulltekst la grunnlag for resultatavsnittet.

Søkeord i PsycINFO: «nose», «nasal/Nasal Mucosa» eller «intranasal» ble kombinert med «spray», «aerosol», «nebulizer», «administration/Drug Administration Methods» eller «application». Dette ble kombinert med «naloxone» eller «narcan». Søket genererte 15 artikler, hvorav 9 ble utelatt på bakgrunn av overskrift. Da ble det tilbake 4 artikler. På bakgrunn av kriteriene la 2 artikler grunnlag for resultatdelen.

Det ble lagt til 1 artikkel etter undersøkelse av kildehenvisninger. Totalt la 6 artikler i fulltekst grunnlag for resultatavsnittet.

2.4 Utdeling av røykeutstyr for heroin.

Søkeordene i Embase var: «smoke/Smoking», «inhalation/Inhalational Drug Administration» eller «insufflation» ble kombinert med «heroin/diamorphine/diacetylmorphine». Resultatet ble igjen kombinert med «overdose/Drug Overdose», «intoxication/Drug Toxicity», «poisoning», «adverse/Adverse Drug Reaction/Adverse Outcome» eller «mortality». Etter avgrensning til «therapy» ble det tilbake 120 artikler. 116 ble utelukket på bakgrunn av overskrift. Av 4 som ble tilbake, la 1 grunnlag for resultatdelen.

Søkeord i MEDLINE: «smoke/Smoking», «inhalation/Administration, Inhalation», «insufflation» eller «chasing» ble kombinert med «heroin/diamorphine/diacetylmorphine». Dette ble tilslutt kombinert med «overdose/Drug Overdose», «intoxication», «poisoning», «adverser/Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions» eller «mortality/Cause of Death». Resultatet ble avgrenset til «therapy» og personer over 18 år. Da ble det tilbake 68 artikler, hvorav 55 ble utelatt på bakgrunn av overskrift. Da var det igjen 13 artikler, hvorav 2 la grunnlag for resultatavsnittet.

Søkeord i PsycINFO: «smoking», «inhalation/Inhalant Abuse», «insufflation» eller «chasing» ble kombinert med «heroin/diamorphine/diacetylmorphine». Dette igjen ble kombinert med «overdose/Drug Overdoses», «intoxication», «poisoning», «adverse/Side Effect (Drug)/Side Effect (Treatment)» eller «mortality/Mortality Rate/Death and Dying». Resultatet ble avgrenset til «therapy» og personer over 18 år. Da sto det igjen 55 artikler, hvorav 40 ble utelatt på bakgrunn av overskrift. Av disse la 1 grunnlag for resultatdelen.

Det ble lagt til 3 aktuelle artikler etter undersøkelse av kildehenvisninger. Totalt ga 5 artikler i fulltekst grunnlaget for resultatdelen

3. Resultat

3.1 Vedlikeholdsbehandling med heroin

Siden 1994 har det blitt utført seks randomiserte kontrollerte forsøk hvor man har sammenlignet metadon- med heroin vedlikeholdsbehandling. Disse forsøkene har blitt utført i Sveits, Nederland, Spania, Tyskland, Canada og England. Hver av disse konkluderte med at heroinsubstitusjon viste en rekke signifikante bedringer i forhold til oral metadon når det gjaldt personer med alvorlig heroinavhengighet som var refraktære i forhold til tradisjonell behandling. Men bakkdelen er at noen av studiene viser at heroin vedlikeholdsbehandling har høyere risiko for alvorlige medikamentbivirkninger.

Den første randomiserte kontrollerte studien av vedlikeholdsbehandling med heroin ble publisert i 1998 i Sveits (11). Brukerne som ble rekruttert her hadde falt ut av minst 2 tidligere tradisjonelle vedlikeholdsbehandlinger, og var vurdert til å være sosialt marginaliserte og i dårlig helsetilstand. 51 brukere ble inkludert, hvorav 27 ble randomisert til intravenøs administrering av medisinsk heroin, og 24 ble randomisert til konvensjonell vedlikeholdsbehandling, de fleste med metadon. Forsøket varte i seks mnd. Studien målte bl.a. retensjon i behandling og selvrapportert bruk av gateheroin. 25/27 i heroin-gruppen fullførte behandlingen. I gruppen som mottok medisinsk heroin var det 1 som rapporterte bruk av gateheroin, mens i metadon-gruppen var det 10, dette tilsvarte en forskjell på 44 % (konfidensintervall 16 % - 71 %). Studien viser altså statistisk signifikant forskjell i bruk av gateheroin. Svakheten med studien er at den inkluderer forholdsvis få brukere.

Van den Brink et al. publiserte i 2003 en randomisert kontrollert studie fra Nederland hvor man sammenlignet heroin vedlikeholdsbehandling med metadon mot kun metadonbehandling alene (14). Studien inkluderte 549 behandlingsresistente heroinavhengige. Noen av de relevante utfallsmålene her var retensjon i behandling, og her ble det vist en signifikant litt høyere andel retensjon i gruppen som ble behandlet med metadon alene. Studien målte også antall «adverse events» eller uheldige medikamentbivirkninger, og klarte ikke få frem noen forskjell her. En svakhet med studien er at den eksperimentelle gruppen her ikke ble vedlikeholdsbehandlet med kun heroin.

I en RCT fra Spania 2006 sammenlignet man intravenøs heroin/oral metadon sammenlignet med oral metadon som vedlikeholdsbehandling (15). Det ble inkludert 62 behandlingsresistente heroinavhengige i forsøket, hvor det ble randomisert 31 til hver gruppe. 50 av brukerne ble analysert. I heroin-gruppen fikk de administrert heroin to ganger daglig, pluss oral metadon en gang daglig. Kontrollgruppen mottok oral metadon en gang daglig. Gruppen som mottok heroin hadde en nedgang i inntak i gateheroin fra gjennomsnittlig 25

dager pr mnd. til 8 dager pr mnd. Forbedringen var 2,1 ganger bedre enn i kontrollgruppen med kun metadon ($p=0.004$). Retensjonen var her 23/31 i heroin-gruppen og 21/31 i metadon-gruppen ved studieslutt. Det var 5 uheldige medikamenteffekter i gruppen som mottok heroin. Denne studien har også en svakhet med at det ikke er kun heroin-behandling i den ene gruppen

I en RCT fra Tyskland 2007 av Haasen et al. (16) ble 1015 heroinavhengige randomisert til enten injisering av heroin ($n=515$) eller oral metadon ($n=500$) som vedlikeholdsbehandling i 12 mnd. Deltakerne som her ble inkludert var personer som tidligere hadde fungert dårlig i tradisjonell vedlikeholdsbehandling med et stort illegalt forbruk, eller personer som ikke hadde vært i behandling siste seks måneder. Retensjonsraten for behandling var høyere i heroin-gruppen (67,2 %) enn i metadon-gruppen (40,4%) etter ett år, men hele 28,8 % av deltakerne som ble randomisert til metadon-gruppen startet ikke engang opp med behandlingen. Det ble funnet en signifikant forskjell i nedgang av illegal bruk av heroin med en OR på 1,85 (konfidensintervall 1,43-2,40) i favør av heroin-vedlikeholdsgruppen. Flere uønskede alvorlige tilfeller som kunne eller sannsynligvis var knyttet til vedlikeholdspreparatet ble funnet i heroin-gruppen (58 stk.) enn i metadon-gruppen (15 stk.).

I 2009 publiserte Oviedo-Joekes et al. en RCT fra Canada (NAOMI) (17). De inkluderte personer med alvorlig avhengighetsproblematikk som man anså som refraktære mot behandling, og randomiserte de i to forskjellige grupper. 111 personer ble randomisert til oral metadon og 115 ble randomisert til injisert heroin under oppsyn i 12 mnd. I denne studien var det en relativt stor signifikant forskjell i behandlingsretensjon, med 87,8 % i heroin-gruppen mot 54,1 %. Dette gir en relativ risiko på 1,4 (konfidensintervall 1,11-1,77). Når det gjaldt reduksjon i bruk av gateheroin var denne 22,6 % i heroin-gruppen og 13,5 % i metadon-gruppen. Det forekom her en del «uheldige hendelser», og i heroin-vedlikeholdsgruppen var 24 slike tolket til å være knyttet til studiepreparatet, mot ingen i metadongruppen. 11 av disse ble klassifisert som overdoser og det ble administrert nalokson motgift, ingen av disse døde eller fikk sekveler. Noen ulemper med denne studien er at det var såpass stort frafall i metadon-behandlingsgruppen..

Fra England ble det i 2010 publisert en RCT av Strang et. al (18). 127 personer ble her inkludert i studien som løp over 26 uker. Utfallsmål var om det var 50 % eller færre negative ukentlige urinanalyser for illegalt heroin. Det ble funnet en signifikant forskjell mellom gruppene, med en odds ratio på 7,42 (konfidensintervall 2,69-20,46) i favør av heroin-gruppen.

3.2 Nalokson neseppray til brukerne

For delmål 1 var det en rekke artikler som sammenligner intranasal og intravenøs/intramuskulær administrasjon av nalokson i en prehospital setting, av disse noen randomiserte kontrollerte studier som er velegnet til å gi noen svar om effekt.

En RCT av Kelly et al fra Australia fra 2005 (19) randomiserte 177 pasienter mistenkt for opioid overdose til intranasal (IN) (n=84) eller intramuskulær (IM) (n=71) administrasjon av nalokson. Dosen som ble administrert var 2 mg i begge grupper. Hovedutfallsmålet var responstid til å oppnå en respirasjonsrate høyere enn 10 per minutt. For dette utfallet fant man at det var en raskere respons i gruppen som mottok intramuskulær nalokson enn i intranasal-gruppen. Man fant en gjennomsnittlig tid til respirasjonsrate over 10 på 6 min. (5-7 min konfidensintervall) i IM-gruppen, mot 8 min. (7-8 min konfidensintervall) i IN-gruppen. Studien konkluderer med at intranasal administrert nalokson er en effektiv behandlingsmetode, men ikke fullt så effektiv som intramuskulært administrert nalokson.

Kerr et. al gjennomførte i 2009 en randomisert kontrollert studie hvor man sammenlignet også sammenlignet intranasal med intramuskulær administrasjon (20). 172 pasienter ble randomisert til å motta enten 2 mg intranasal (n=83) eller intramuskulær (n=89) nalokson. Hovedeffekt mål var klinisk respons innen 10 min etter administrert nalokson. I gruppen som mottok IN administrasjon ble dette oppnådd i 72,3 % (60/83) av tilfellene, mens det ble oppnådd i 77,5 % (69/89) i gruppen som fikk IM-administrasjon. ARR var her -5,2 %, med et 95 % - konfidensintervall på -18,2 – 7,7 %. Det er med andre ord en ikke-signifikant forskjell mellom gruppene på dette utfallsmålet. Det ble heller ikke observert noen signifikant forskjell i gjennomsnittlig responstid, IM var her 7,9 min og IN 8,0 min med forskjell på 0,1 (-1,3 – 1,5 konfidensintervall). En ulempe med studien er at de måler tiden fra administrasjon av nalokson, ikke fra ankomst på stedet.

En randomisert kontrollert studie av Sabzghabae et al. fra 2014 sammenligner intravenøs med intranasal administrasjon i prehospital setting (21). 100 forsøkspersoner ble inkludert, 50 i hver gruppe. Begge gruppene her mottok 0,4 mg nalokson. Det ble funnet en signifikant effekt på at intranasal nalokson ga en bedre effekt når det gjaldt bevissthetsnivå vurdert ved GCS ($p < 0.001$). Det ble funnet en signifikant forskjell i tid til klinisk respons med 2,56 min (1,92-3,20) i IN-gruppen, og 1,48 min (0,90-2,06) i IM-gruppen.

Det var også noen av studiene som gikk på delmål 2; hvordan det fungerer når man deler ut nalokson neseppray og opplærer de i bruk.

I en studie fra 2009 fra USA ble det delt ut nalokson nesepryer til og opplært 385 personer, av disse rapporterte 74 stykker at de hadde benyttet nesepryen på en person som hadde tatt overdose. (22). Opplæringen ble her utført av ikke-medisinsk personell ved sprøyteutdelingsprogrammet. Av disse brukerne var det 303 (92 %) som tidligere hadde vært

vitne til overdose, og median antall overdoser de hadde sett var 5. Denne studien ble ansett som så vellykket at prøveprosjektet ble videreført til 5 nye sprøyterom.

En studie fra 2013 av Walley et. al beskriver hvordan man deler ut nesespray blant brukere og lærer de opp i bruken av disse (23). Her delte man ut nalokson nesespray til metadonbrukere. I denne studien mottok 1553 personer nalokson nesespray og opplæring i bruken av den. Det ble rapportert 92 tilfeller av overdoserendringer. Denne studien peker også på at det er de under metadonbehandling som har den største risikoen for å ta overdose, eller å være vitne til at en overdose skjer. Settingen brukerne mottok dette i var svært forskjellige, men felles for dem alle var at de var under metadon-behandling.

I en annen studie av Walley et al. Fra 2013 har man gjennomført en studie på intranasal nalokson med interrupted-time-series-analyse (24). Her sammenlignet de overdosestatistikken i 19 byer i Massachusetts som hadde fått innført tiltak med utdeling av nalokson nesespray med byer hvor dette ikke hadde blitt gjennomført. Sprayene ble utdelt til personer i fare for overdose og personer i deres nærmiljø, og de fikk opplæring i hvordan gjenkjenne overdose, kontakte helsepersonell, gi førstehjelp og administrere intranasal nalokson. Programmene delte ut sprayer til 2912 potensiell overdosevitner, og det ble rapportert 327 bruk av nalokson nesespray. Det ble funnet en signifikant reduksjon i overdosedødsfall i byene hvor man delte ut intranasal nalokson i forhold til dem hvor man ikke gjorde det. I byer hvor man inkluderte og delte ut sprayer til 1-100 personer per 100.000 innbyggere, fant man at den relative risikoen var 0,73 (0,57 til 0,91 konfidensintervall), og i byer hvor man inkluderte mer enn 100 personer per 100.000 fant man at den var 0,54 (0,39-0,76 konfidensintervall).

I Norge ble det i 2011 publisert en gjennomgang av aktuell litteratur på om nalokson nesespray kunne redusere dødelige overdoser (25). Her ble de identifisert ni relevante studier, hvorav to var RCT. Her fant man at ved sammenligning av dagens praksis med injisert nalokson peker funn mot nesten like rask normalisering av åndedrett ved bruk av nesespray. Denne studien peker på at det foreløpig foreligger for få studier av høy kvalitet til å si med full sikkerhet av behandlingen er likeverdig, og anbefaler at det gjennomføres flere forsøk på dette i Norge.

3.3 Utdeling av røykeutstyr for heroin

Det er få studier som måler en direkte sammenheng mellom utdeling av røykeutstyr for heroin og en nedgang i antall overdoser. Det undersøkes dermed i første omgang om heroinrøyking har en lavere risiko i forhold til heroininjeksjon. I andre omgang gjennomgås studier hvor man ser på resultater knyttet til utdeling av røykeutstyr.

En observasjonsstudie av Gossop og Waal fra 1996 undersøker faktorer relatert til overdosedødsfall (10). 438 opioidavhengige ble i løpet av et år intervjuet. I studiepopulasjonen ble det rapportert at nesten alle overdoser som ble målt (96/98) forekom hos hovedsakelig injiserende brukere. Det ble målt en frekvens på 31 % overdoser hos injiserende brukere, mot 2 % hos ikke-injiserende brukere. Det var en signifikant forskjell i antall injiserende brukere mellom gruppen hvor det forekom overdoser i undersøkelsesperioden (98%) mot gruppen hvor det ikke forekom overdoser (65 %), p-verdi <0,001. Ulempen med denne studien er at det ikke spesifiseres hva som er hovedadministrasjonsmetode ved ikke-injiserende forbruk.

En studie av Stewart et. al fra 2001 fulgte opp 753 opioidavhengige personer i løpet av et år. Før studien ble det rapportert en forholdsvis overdoserate, på 15 %. Etter 1 års oppfølging hadde denne raten falt til 6 %. Reduksjonen i overdoser ble linket til lavere rater med injeksjon og bedre informasjon om administrasjonsfrekvens.

I en kasus-kontroll-studie fra 2002 (26) tar man for seg 2556 brukere som blir behandlet for heroinavhengighet på 164 polikliniske lokasjoner rundt om i Spania. Det man så på var akutte overdoser som involverte prehospitale tjenester i et 12 måneders intervall før de entret behandlingen. Den generelle prevalensen av overdoser ble her målt til ti prosent. Her fant man at det var en mye lavere andel av de som primært brukte røyking som administrasjonsmåte som hadde hatt overdose enn de som var primært injiserende brukere. Denne studien peker i retning av at røyking gir en lavere risiko for overdose. Svakheten med denne studien er at det er en kasus-kontroll studie.. Det kan være systematiske andre forskjeller mellom de to gruppene som ikke går på administrasjonsmåte for heroin. En randomisert kontrollert studie hadde vært bedre egnet til å svare på et slikt spørsmål, men også mye mer krevende å gjennomføre.

Den andre delen av spørsmålet gikk på hva slags resultater man kunne få hvis man delte ut røykeutstyr med informasjon til de avhengige. Her ble det funnet 2 relevante artikler.

I den ene studien fra England fra 2008 delte de ut røykeutstyr for heroin med informasjonsmaterieell (27). I studien hadde man tilgang på 320 brukere gjennom sprøyteutdelingsprogrammer, og røykeutstyr ble lagt frem lett tilgjengelig og informert om at de kunne ta med seg. Av de 320 brukerne var det 54 % som benyttet seg av tilbudet. I etterkant av utdelingen ble det gjennomført en spørreundersøkelse. Der kom det frem at 85 % av de som hadde tatt med seg røykeutstyret svarte at de hadde benyttet seg av det, og at dette hadde foregått når de ellers ville injisert. Det kom også frem at 32 ikke-injiserende brukere som ikke tidligere hadde vært i kontakt med programmet, tok kontakt for å få utdelt røykeutstyret.

Den andre studien fra Tyskland fra 2014 (28) undersøkte også utdeling av røykeutstyr til brukere. Brukerne her mottok røykeutstyr i tillegg til informasjon om inhalasjonsbruk. I denne informasjonen fikk også brukerne opplysninger om at røyking av heroin gir en betydelig nedsatt risiko for overdose. Av de 165 respondentene svarte 82,5 % at de foretrakk å bruke utstyret de hadde fått utdelt. På bakgrunn av et spørreskjema svarte en tredel at de hadde brukt utstyret de hadde fått til å inhalere heroinen i stedet for å injisere den. En tredjedel av de som

svarte på undersøkelsen sa at grunnen til at de brukte røykeutstyret var at det var mindre sannsynlighet for å ta overdose.

4. Diskusjon

4.1 Resultatdiskusjon

Når det gjelder heroin vedlikeholdsbehandling ble det funnet at de fleste studiene hadde en signifikant høyere retensjon i den eksperimentelle gruppen enn i kontrollgruppen med metadon. Studien var da utført på heroinavhengige som var vurdert behandlingsrefraktære i ordinær behandling. Det var også for de fleste en signifikant reduksjon i bruk av gateheroin i tillegg til den medisinske vedlikeholdsbehandlingen. Derimot fant noen studier at heroinbehandling hadde en høyere andel alvorlige følgetilstander som følge av studiepreparatet, som f.eks. «overdose» etter preparatadministrering.

Studiene om nalokson neseppray viste at intranasal administrasjon tok noe lenger tid fra administrasjon av medikament til klinisk respons i forhold til intramuskulært/intravenøst, men at forskjellen i praksis ikke var stor. En av studiene viste at effekten på GCS-score var bedre enn ved intravenøs administrasjon. Studien som undersøkte utdeling av neseppray var oppmuntrende, da en betydelig andel som deltok i opplæring benyttet nesepprayen og det de fikk opplært. En av studiene viste med interrupted-time-series design at i byer som det ble utdelt nalokson neseppray med opplæring, var det opptil omtrent en halvering av antall overdosedødsfall.

Angående utdeling av røykeutstyr for heroin var det ingen studier som direkte målte sammenheng mellom en slik utdeling og en nedgang i overdose og overdosedødsfall. Men det ble funnet at røyking av heroinen som administrasjonsmetode mest sannsynlig gir en reduksjon i antall overdoser. Og studiene som tok for seg utdeling av røykeutstyr i miljøer hvor heroinavhengige ferdes, var oppmuntrende.

4.2 Vedlikeholdsbehandling med heroin

I studiene som ble funnet er det lite av tallmaterialet som går direkte på om tiltaket gir en reduksjon av overdoser og overdosedødsfall. Siden overdosedødsfall tross alt er et relativt sjeldent fenomen, og studiene foreløpig ikke løper over så lange tidsrom, er det vanskelig å finne noen statistiske forskjeller som går på overdose eller dødsfall som utfallsmål

Andre utfallsmål som ikke går direkte på overdoser og overdosedødsfall, men som man kan se på, er f.eks. retensjon i behandlingen og illegalt sidebruk av opioider. Her viste studiene gode resultater med heroin-vedlikeholdsbehandling. Siden risikofaktorer for overdose inkluderer både det å stå utenfor vedlikeholdsbehandling, og innta økte doser med opioider, spesielt gateheroin, kan man tenke seg at heroin vedlikeholdsbehandling indirekte kan føre til en endring i disse parameterne og dermed en reduksjon i overdoser. Det er viktig å ha i mente at vedlikeholdsbehandling i form av LAR reduserer overdosedødeligheten betydelig mens man er i behandling sammenlignet med utenfor behandling (3). Dødeligheten blant ubehandlede opioidbrukere i Norge ligger på omlag 2-4 dødsfall per 100 per år. Det vil si at man må ha et stort antall i behandling for å oppnå en merkbar endring i overdosetallene nasjonalt, selv om behandlingen skulle gi f.eks. en halvering av dødelighet som resultat. Ved en relativt liten målgruppe, som for heroin-vedlikeholdsbehandling, vil man altså ikke kunne vente at det tiltaket skal kunne påvirke nasjonale overdosetall vesentlig.

Heroin-behandling viser en effekt på retensjon i gruppen som hadde mislykkes i ordinær LAR-behandling tilsvarende resultater som med metadonbehandling. Det er fortsatt uklart om denne behandlingen faktisk reduserer overdoseforekomst på samme nivå som ordinær LAR-behandling. Hvis man legger til grunn at vedlikeholdsbehandling med opioider gir en nedgang i overdoser, uansett preparat, kan man undersøke om man får med seg de som ellers ikke ville deltatt i en slik behandling ved å tilby heroin som preparat. Slik sett blir retensjon i behandlingen et viktig effektmål.

Noen av de inkluderte studiene viser at risikoen for uheldige reaksjoner og bivirkninger på vedlikeholdspreparatet er noe hyppigere i gruppene som har blitt behandlet med heroin. Brukere som blir behandlet med heroin vedlikeholdsbehandling trenger svært tett oppfølging for å redusere frekvensen av slike hendelser, gjerne i et nokså kostbart behandlingssystem.

Når er det man burde implementere bruken av heroin vedlikeholdsbehandling fremfor de andre tradisjonelle preparatene? I en oversiktsartikkel fra februar 2014 går man gjennom dette (29). Denne studien peker på at heroinsubstitusjon kan være aktuelt når man har å gjøre med «non-respondere, det vil si de som ikke klarer å følge opp behandling med tradisjonelle preparater. Ellers peker man på at det kan være et alternativ for «demoraliserte, sosialt ekskluderte» individer. Dette er det man har lagt til grunn i studiene som er inkludert i oppgaven.

Heroin har en kortere halveringstid enn de tradisjonelle substitusjonspreparatene. Dette vil kreve en mer regelmessig tilførsel og oppfølging. De fleste studiene har brukt et opplegg hvor heroin administreres tre ganger daglig. Hvordan det praktisk skal kunne løses med tilførsel av heroinen er et spørsmål som ikke er undersøkt i denne oppgaven. Men ingen heroinprogram gir «ta med hjem» dosering av heroin, og heroinen må alltid inntas observert på et utleveringssted, som må ha adekvat medisinsk personell tilstede. I tillegg er det betydelige sikkerhetssystemer som skal til under produksjon, transport og oppbevaring av medisinsk heroin på eventuelle utleveringssteder.

Konklusjonen er at heroin vedlikeholdsbehandling kan være et alternativ i Norge for de som ikke lykkes i tradisjonell vedlikeholdsbehandling. Men tiltaket krever en svært tett oppfølging og samarbeid med brukeren og nok et behandlingsapparat som per i dag ikke ligger helt til rette for heroinbehandling, grunnet både omfattende medisinsk oppfølging og sikkerhet knyttet til oppbevaring. I en situasjon der man har knapphet på ressurser, bør uansett midlene til vedlikeholdsbehandling fokuseres mot å gjøre ordinær LAR-behandling fullt ut tilgjengelig og optimalisert, før man velger å satse midler på heroinbehandling. Målgruppen for heroinbehandling, dvs. de som absolutt ikke fungerer i ordinær LAR, men fortsatt har et behandlingsønske må antas å være en liten gruppe, men likevel en gruppe av ukjent størrelse i Norge.

4.3 Nalokson neseppray til brukerne

Først ble det sett på en del studier som gikk på prehospital administrasjon av intranasal nalokson. Disse viste at det ikke var stor forskjell i klinisk respons mellom administrasjonsmetodene, og at nalokson neseppray i praksis burde kunne brukes på linje med f.eks. intravenøs eller intramuskulær injeksjon. Dette til tross for at alle studiene som undersøkte dette brukte suboptimale løsninger for nasal administrasjon. Studiene og prosjektene som per i dag benytter nasal administrasjon av nalokson benytter injeksjonsvæske typisk i 1 mg/ml konsentrasjon, som appliseres i nesene med en «spraytupp» påmontert. Ideelt sett bør medikamenter som skal administreres via neseslimhinnen ha et lavt væskevolum, med en nokså høy konsentrasjon for optimalt opptak via neseslimhinnen (30). Mange av studiene måler også tid fra administrasjon av medikament til respons, og her kan man argumentere for at tallene kanskje hadde kommet ut annerledes hvis tiden hadde blitt målt fra ankomst til overdosedstedet, da neseppray muligens er raskere å administrere.

Studiene har vist at ved utdeling av sprayer til brukerne er det en betydelig andel av sprayene som benyttes. Det skal nevnes at for hver gang en spray blir brukt, er det ikke sikkert at det er nettopp dette som fører til at brukeren overlever. En del overdoser er non-fatale, dvs. de vil gå over «av seg selv». Det er estimert at for hver fatale overdose, er det 10-20 non-fatale.

Det virker til å være en god investering å distribuere denne nalokson-sprøyten til brukerne, da det største flertallet av disse hadde vært vitne til overdose (22).

Når det gjelder den praktiske utformingen av dette, kan en f.eks. ta i bruk eksisterende fasiliteter som sprøyterom o.l. for å gjennomføre utdeling og instruksjon i bruk. Siden det ikke er en veldig avansert behandling, kan man tenke seg at man ikke trenger medisinsk personell til dette, men at det f.eks. kan gjøres av personalet på disse stedene. Disse vil også kunne ha nytte av å ha tilgjengelig slike sprayer selv, siden de oppholder seg i umiddelbar nærhet til brukerne. Ansatte i rusbehandlingsprogram og ved overnattingstilbud, familie og venner til heroinavhengige vil også kunne være målpersoner for utdeling. Man kan også tenke seg å utlevere disse sprayene under polikliniske kontroller/konsultasjoner, f.eks. blant LAR-pasienter, og ved løslatelse fra fengsel. En viktig gruppe, som særskilt bør forsøkes rekruttert er selvsagt de som ikke er i ordinær rusbehandling, men som likevel har risikoatferd med inntak av opioider. Disse kan ofte rekrutteres via gatenære lavterskel-tiltak.

I tillegg er det mulig å tenke at alle som får resept på sterke smertestillende opioider samtidig bør få en resept på nalokson neseppray. Dette ville også være med på å redusere stigma knyttet til utdeling av nalokson neseppray.

Ambulansepersonell tilkalles i et mindretall av tilfellene hvor det mistenkes heroinoverdose (22). Slik er situasjonen på nåværende tidspunkt uten utdeling av sprayer. Det er derfor viktig å understreke viktigheten av dette ved informasjon og opplæring som blir gitt i forbindelse med utdeling av nalokson-spray.

Utformingen og brukervennligheten av sprøyten er sentral. De norske «kit-ene» med nalokson neseppray består av ferdigfylte sprøyter uten nålespiss, og disse er det kun å skru på neseforstøveren på så er de klare (31). Dette er en optimalisert løsning i forhold til hva som er brukt andre steder.

Men hva synes så brukerne selv om å bruke denne nesepsprøyten på hverandre? Dette er jo svært viktig da det faktisk er de som skal utføre administrasjonen og livredningen. I en studie fra Australia fra 2008 ble det gjort en spørreundersøkelse blant 99 rusmisbrukere (32). Blant disse var det en overveiende stor andel som svarte at de hadde positiv holdning til nalokson neseppray (89 %). De fleste (92 %) svarte også at de var villige til å delta i opplæringsprogram.

Det er hensiktsmessig å identifisere hvilke grupper som har økt risiko for overdose, og sette inn tiltaket i hvertfall spesielt for dem. En av studiene (23) nevner noen risikofaktorer for dette, nemlig tidligere overdose, avrusning/fengsling osv. Man kan tenke seg at man kunne implementert det i den daglige rutinen på noen av stedene som har med disse gruppene å gjøre, f.eks. fengsel/avrusningsklinikker, og gitt ut og lært opp brukerne i dette.

Konklusjonen er at utdeling av nalokson neseppray ser ut til å være et godt alternativ, på tross av at det per i dag ikke finnes endelig eksperimentelt design baserte studier som bekrefter dette. Imidlertid trengs det mer forskning på området for å virkelig slå fast at utdeling blant brukere og evt. andre i nærmiljøet har en direkte effekt på reduksjon av overdoser. For

utdeling i Norge kan man benytte eksisterende fasiliteter som sprøyterom, oppholdssteder, overnattingstilbud osv. og de ansatte her. Det vil kreves en viss opplæring av de ansatte. Ved opplæring av brukerne må man passe på at denne blir adekvat slik at nesprayen ikke kommer i veien for andre tiltak som hjerte-lungeredning og det å få fått i ambulanse. Det er også lovende at studier som er gjort på holdninger blant brukerne selv angående tiltaket er positive, siden det er de som ser flest overdoser og evt. skal benytte sprayen.

4.4 Utdeling av røykeutstyr for heroin

I litteraturen ble det funnet at det gir lavere overdoserisiko hvis man røyker fremfor å injisere heroinen (10). Og det er lovende resultater når det gjelder studiene som går på utdeling av røykeutstyr til brukerne. Men det finnes ingen direkte konklusjon fra at utdeling av røykeutstyr blant brukerne fører til en faktisk reduksjon av overdoser i målgruppen. Dette ville vært en vanskelig studie å få i stand. Spørsmålet er om man med rimelighet kan trekke slutningen at utdeling av røykeutstyr vil føre til en nedgang i antall overdoser.

Om heroinavhengige velger å ta med seg og bruke røykeutstyret vil avhenge av brukerkulturen. De studiene som er funnet, er foretatt på heroinavhengige i England og Tyskland. I Norge finnes det muligens en kultur på å ville oppnå en mer hurtigvirkende tilstand av eufori (33).

For å forstå noe av bakgrunnen for hvorfor noen velger den ene administrasjonsmåten fremfor den andre, kan man se på noen av forestillingene brukerne har. I denne studien fra Spania har man intervjuet 900 brukere for å se på de bakenforliggende motivene for valg av administrasjonsmåte (34). Den hovedsakelige grunnen de oppga for at de hadde gått over til injiserende forbruk var at de mente at injeksjon var en mer effektiv administrasjonsmåte enn røyking og sniffing. Hovedgrunnen de oppga for å bruke røyking som metode var redsel for overdose og spredning av smittsomme sykdommer, fortrinnsvis de virale blodbårne som HIV og hepatitt.

I en annen studie er det også oppgitt at grunnen til at mange går over fra røyking til injisering er ruseffekt og oppfattet kostnadseffektivitet (35). Det kan se ut som en del svarer de velger injisering ut fra et kost-nytte perspektiv, at de føler de får mer «ut av» heroinen hvis de injiserer den i.f.t. f.eks. å røyke den.

Hvis man skulle innført dette tiltaket I Norge, så burde man hatt fokus på informasjonsmateriellet som følger med utstyret. Dette er antakelig en viktig del av prosessen da det finnes studier som peker på grunner til at brukere er villige til å bytte fra den ene administrasjonsformen til den andre (34). Disse grunnene er bl.a. pga. fare for overdose og

smittespredning, så det er hensiktsmessig å legge vekt på dette i et medfølgende informasjonsmateriell.

I Norge kunne man startet et pilotprosjekt hvor man delte ut røykeutstyr på noen få lokasjoner, f.eks. allerede eksisterende fasiliteter slik som sprøyterom og andre gatenære tiltak. Dette kunne følges opp med et spørreskjema som gikk på hvor ofte og i hvilke situasjoner man hadde benyttet seg av utstyret.. Hvis et slikt prosjekt var vellykket, kunne man utvidet det til flere steder hvor heroinavhengige ofte oppholder seg. Per i dag deles det sporadisk ut utstyr i regi av bl.a. Foreningen for Human Narkotikapolitikk (FHN), men dette er ikke ledsaget av noen forskning.

Konklusjonen for dette tiltaket er at det ikke er noe direkte evidensgrunnlag for at utdeling av røykeutstyr for heroin skal redusere antall overdoser. Men det er etablert i studier at røyking av heroin gir en mindre overdoserisiko. De foreløpige studiene som har blitt gjort på utdeling av røykeutstyr er lovende, med tanke på at et flertall av brukerne som ble tilbudt utstyr valgte å benytte seg av det. Ettersom det er nokså gode holdepunkter for at en brukeratferd dominert av inhalering gir en lavere overdoserisiko enn injisering, så virker det som en rimelig god og fornuftig skadereduserende strategi å tilby brukertstyr og informasjon/opplæring i tryggere brukerpraksis.

4.5 Metodediskusjon

Når det gjelder utvelgelsesprosessen av kilder til denne oppgaven kan det ikke utelukkes at det kan oppstå en viss skjevhet, ettersom faglig skjønn er en del av utvelgelsesprosessen. Imidlertid ble det forsøkt satt klare kriterier for inklusjon og eksklusjon på forhånd slik at denne skulle minimeres. Det vil også alltid være en publikasjonsbias med publikasjon av positive resultater, og dette er et generelt fenomen for studier som studerer effekt av intervensjoner. Litteraturlister til aktuelle artikler ble også undersøkt og det ble utvalgt flere artikler etter skjønn, og dette vil jo også kunne bidra til en viss skjevhet. Derimot er det svært vanskelig å få med alle relevante artikler i et søk, så dette var nødvendig.

I denne oppgaven er designet til mange av studiene randomiserte kontrollerte studier. Svakheter ved slike studier er at de ikke er særlig egnet til å studere relativt sjeldne fenomener, slik som overdoser og overdosedødsfall er. For at man skal kunne fange opp noen signifikante effekter på sjeldne fenomener må man enten ha svært mange inkluderte eller svært lang oppfølgingstid. Observasjonsstudier og kohortestudier er derfor viktige kilder til kunnskap om fenomen som overdosedødsfall.

Noen av kildene er kasus-kontroll studier, da det ikke var mulig å finne randomiserte kontrollerte studier om noen emner. En generell svakhet ved slike studier er at det ikke er noen randomisering mellom gruppen, og at det dermed kan finnes systematiske forskjeller mellom gruppen når det gjelder andre faktorer enn det man vil måle. Men noen ganger er dette det nærmeste man kommer, hvor det ikke er mulig eller hensiktsmessig å gjennomføre en RCT.

Interrupted-time-series analyse er også et design som har blitt brukt i resultatdelen. Svakheten ved denne er at det kan være andre faktorer som har kunnet påvirke resultatet enn det tiltaket man har innført. Ellers så er designet hensiktsmessig for å finne resultater som ikke er så lett tilgjengelig.

Ingen av studiene er utført i Norge, og man må tenke seg om før man overfører resultater fra et land til et annet, da det kan være systematiske forskjeller i populasjonen som studiene beskriver.

Det har her i resultatavsnittet blitt valgt å fokusere på den medisinske delen av tiltakene, og mindre på f.eks. økonomiske og praktisk sider, som også er svært viktig når det gjelder om et tiltak skal innføres eller ikke i en politisk sammenheng.

Til tross for begrensninger er funnene i oppgaven en gjennomgang av relevant litteratur, som ikke viser store avvik fra tidligere kunnskap. Disse virker til å ha et solid grunnlag om evidens, og som vi kan benytte i avgjørelser om et tiltak skal innføres.

4.6 Samlet vurdering

I lys av Nasjonal Overdosestrategi har det i denne oppgaven blitt studert noen tiltak som kunne tenkes å innføres for å redusere antall overdoser i Norge. Av tiltakene som er studert, er det utdeling av nalokson nesepriper som nok har det største potensialet til å kunne redusere overdoser på nasjonalt nivå, dersom det deles ut tilstrekkelig antall sprayer. Dette vil bli undersøkt nærmere gjennom pilotprosjektet i de to byene Oslo og Bergen og den ledsagende evalueringen.

Røykeutstyr bør nok også gjøres tilgjengelig, sammen med informasjon om farene ved injeksjon, og de mulige skadereduserende effektene av å røyke i stedet. Dette er ettersom administrasjonsform av opioider er en av de potensielt modifiserbare risikofaktorene på brukernivå vi kjenner til.

Når det gjelder vedlikeholdsbehandling med heroin er dette delvis et kost-nytte spørsmål, og det er per i dag usikkert om man får «sparte liv» igjen for en eventuell investering i

heroinbehandling, ettersom det er rom for både kvalitetsforbedring og kapasitetsutbygging av ordinær LAR. Det er likevel viktig å stadig vurdere tiltak som kan gjøre adekvat rusbehandling tilgjengelig til en så stor andel av målgruppen, de som er avhengige av eller benytter opioider på en skadelig måte, som mulig. I Norge med en nokså god tilgang på LAR, også «lavterskel LAR» og andre rusbehandlingstilbud, antas det at målgruppen for evt. heroin-vedlikeholdsbehandling er relativt liten.

Disse tre undersøkte tiltakene forsøker gripe inn i forskjellige nivåer av risikofaktorer. De to tiltakene som i første omgang er mest aktuelt å inkludere, er også de som er nevnt i Nasjonal Overdosestrategi. Nalokson neseppray forsøker gripe inn i nivå 1, mens utdeling av røykeutstyr i nivå 3. De andre tiltakene som er nevnt i strategien kan også plasseres på et nivå for risikofaktorer for overdose, f.eks. bedret samhandling som er på nivå 1, og økt kvalitet og kompetanse innen rusomsorgen på nivå 2.

Det vurderes at av disse tre tiltakene som er studert i oppgaven, så har man i Nasjonal Overdosestrategi truffet godt med å satse ressurser mot et pilotprosjekt med utdeling av nasal nalokson i Oslo og Bergen, og med en anbefaling om at helsearbeidere skal oppmuntre injiserende opioidbrukere til å gå over til inhalasjon av opioider som et skadereduserende tiltak. Røykeutstyr sammen med adekvat informasjonsmateriell bør tilgjengeliggjøres på steder der injiserende opioidbrukere ferdes. Det er ingen evidens for at en eventuell innføring av heroin-vedlikeholdsbehandling ville kunnet påvirke nasjonal forekomst av overdosedødsfall, eller at målgruppen for slik behandling er særlig stor i Norge.

Litteraturhenvisninger

1. Helsedirektoratet. Nasjonal overdosestrategi 2014-2017. Tilgjengelig på <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-overdosestrategi-20142017/Publikasjoner/nasjonal-overdosestrategi-20142017.pdf>.
2. Stortingsmelding 30. Tilgjengelig på <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/stmeld/2011-2012/meld-st-30-20112012.html?id=686014>. 2011-2012.
3. Clausen T. Hvor godt virker LAR, og hva er utfordringene? Norsk Farmaceutisk Tidsskrift 2014; 10: 39-42.
4. M Riksheim MG, T Clausen. From methadone to buprenorphine: Changes during a 10 year period within a national opioid maintenance treatment programme. Journal of Substance Abuse Treatment.46(3):291-4.

5. SIRUS. Rusmiddelrelaterede dødsfall i Norge i 2012. Tilgjengelig på http://www.sirus.no/Rusmiddelrelaterede+d%C3%B8dsfall+i+Norge+i+2012.E2x322-8_Bp77BFv3TR9D6CJ1K1CohlVPL28nMhPLZB9MtlY05hRvK0I.ips.
6. Bartu A, Freeman NC, Gawthorne GS, Codde JP, Holman CDJ. Mortality in a cohort of opiate and amphetamine users in Perth, Western Australia. *Addiction*. 2004;99(1):53-60.
7. 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. *Journal of Urban Health*. 2007;84(2):283-91.
8. Tagliaro F, De Battisti Z, Smith FP, Marigo M. Death from heroin overdose: Findings from hair analysis. *Lancet*. 1998;351(9120):1923-5.
9. 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. *American Journal of Epidemiology*. 2012;175(4):302-8.
10. 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. *British Medical Journal*. 1996;313(7054):402.
11. Perneger TV, Giner F, Del Rio M, Mino A. Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *British Medical Journal*. 1998;317(7150):13-8.
12. Lobmaier P, Gossop M, Waal H, Bramness J. The pharmacological treatment of opioid addiction - A clinical perspective. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;66(6):537-45.
13. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): A national prospective cross-registry study. *Drug and Alcohol Dependence*. 2008;94(1-3):151-7.
14. van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MW, van Zwieten BJ, van Ree JM. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: Two randomised controlled trials. *BMJ: British Medical Journal*. 2003;327(7410):305-10.
15. March JC, Oviedo-Joekes E, Perea-Milla E, Carrasco F. Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2006;31(2):203-11.
16. Haasen C, Verthein U, Degkwitz P, Berger J, Krausz M, Naber D. Heroin-assisted treatment for opioid dependence: Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*. 2007;191(JULY):55-62.
17. Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Lauzon P, Guh D, Anis A, et al. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med*. 2009;361(8):777-86.
18. Strang J, Metrebian N, Lintzeris N, Potts L, Carnwath T, Mayet S, et al. Supervised injectable heroin or injectable methadone versus optimised oral methadone as treatment for chronic heroin addicts in England after persistent failure in orthodox treatment (RIOTT): a randomised trial. *The Lancet*. 2010;375(9729):1885-95.
19. Kelly AM, Kerr D, Dietze P, Patrick I, Walker T, Koutsogiannis Z. Randomised trial of intranasal versus intramuscular naloxone in prehospital treatment for suspected opioid overdose. *Medical Journal of Australia*. 2005;182(1):24-7.
20. Kerr D, Kelly AM, Dietze P, Jolley D, Barger B. Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction*. 2009;104(12):2067-74.
21. Sabzghabae AM, Eizadi-Mood N, Yaraghi A, Zandifar S. Naloxone therapy in opioid overdose patients: Intranasal or intravenous? A randomized clinical trial. *Archives of Medical Science*. 2014;10(2):309-14.

22. Doe-Simkins M, Walley AY, Epstein A, Moyer P. Saved by the nose: Bystander-administered intranasal naloxone hydrochloride for opioid overdose. *American Journal of Public Health*. 2009;99(5):788-91.
23. Walley AY, Doe-Simkins M, Quinn E, Pierce C, Xuan Z, Ozonoff A. Opioid overdose prevention with intranasal naloxone among people who take methadone. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2013;44(2):241-7.
24. Walley AY, Xuan Z, Hackman HH, Quinn E, Doe-Simkins M, Sorensen-Alawad A, et al. Opioid overdose rates and implementation of overdose education and nasal naloxone distribution in Massachusetts: Interrupted time series analysis. *BMJ (Online)*. 2013;346(7894).
25. Lobmaier PPK, Dalsbo TK, Clausen T. Nasal naloxone may reduce the risk of death from heroin overdose. *Norsk Epidemiologi*. 2011;21(1):107-11.
26. Brugal MT, Barrio G, De LF, Regidor E, Royuela L, Suelves JM. Factors associated with non-fatal heroin overdose: assessing the effect of frequency and route of heroin administration. *Addiction*. 2002;97(3):319-27.
27. Pizzey R, Hunt N. Distributing foil from needle and syringe programmes (NSPs) to promote transitions from heroin injecting to chasing: An evaluation. *Harm Reduction Journal* Vol 5 Jul 2008, ArtID 24. 2008;5.
28. Stover HJ, Schaffer D. SMOKE IT! Promoting a change of opiate consumption pattern - from injecting to inhaling. *Harm Reduct J*. 2014;11:18.
29. Bell J. Pharmacological maintenance treatments of opiate addiction. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):253-63.
30. Dale O. Nesen - mer enn til å snyte seg i! *Tidsskrift for Den Norsk Legeforening*. 2010(2010; 130:1326).
31. <http://stoppoverdoser.no>.
32. Kerr D, Dietze P, Kelly AM, Jolley D. Attitudes of Australian heroin users to peer distribution of naloxone for heroin overdose: Perspectives on intranasal administration. *Journal of Urban Health*. 2008;85(3):352-60.
33. Waal H, Gossop M. Making sense of differing overdose mortality: Contributions to improved understanding of European patterns. *European Addiction Research*. 2013;20(1):8-15.
34. Bravo MJ, Barrio G, De la Fuente L, Royuela L, Domingo L, Silva T. Reasons for selecting an initial route of heroin administration and for subsequent transitions during a severe HIV epidemic. *Addiction*. 2003;98(6):749-60.
35. 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;94(1):71-82.