

SERAF RAPPORT 1/2017

NK-TSB rapport 1/2017

Heroinassistert behandling – Et svar på dagens utfordringer i Norge?

Helge Waal

SERAF - Senter for senter for rus- og avhengighetsforskning og
Nasjonal kompetansetjeneste TSB

Christian Ohldieck

Avdeling for rusmedisin, Haukeland universitetssykehus, Helse Bergen

Thomas Clausen

SERAF - Senter for rus- og avhengighetsforskning

Innhold

Forord	3
Hva er det med heroin?.....	3
Særlige farmakologiske egenskaper	4
Er det noe spesielt med heroinassistert behandling (HAT)?	4
En ultrakort HAT-historikk	5
Forskning	5
1. RCT studier samlet i metastudier	5
Retensjon.....	6
Mortalitet	7
Komplikasjoner og bivirkninger	7
Bruk av rusmidler -heroin.....	8
Bruk av andre rusmidler	8
Kriminalitet	8
Sosial funksjon (arbeid og familierelasjoner)	9
Helse	9
Konklusjoner fra metastudiene	9
2. Enkeltstudier	9
Sveits	9
Nederland	10
Tyskland.....	11
Andre land	11
Konklusjoner fra enkeltstudiene	12
3. Kohortstudier med før-under design	12
Sveits	12
Tyskland.....	12
Andre land	13
4. Nasjonale kohortrapporteringer	13
Sveits	13
Danmark	14
Oppsummering.....	16
Vurdering av HAT.....	17
Behov for overordnet strategi.....	19
Konklusjon	19
Litteratur.....	21

Forord

I følge partiprogrammene før Stortingsvalget ønsker Høyre «*forsøk med skadebegrensende tiltak som for eksempel heroinassistert behandling*». Venstre vil «*innføre heroinassistert behandling*». Arbeiderpartiet mener at «*helsetjenesten også må tilby heroinassistert helsehjelp. «Oppstart av heroinassistert behandling skal skje i en kontrollert studie*». SV ønsker «*å åpne for heroinassistert behandling for de aller mest utsatte brukerne*». Miljøpartiet De Grønne vil «*Åpne for at behandling av brukere av tunge rusmidler kan assisteres av stoffer som ellers er ulovlige, som heroinassistert behandling*». Bare to partier går klart i mot: Fremskrittspartiet «*sier nei til å inkludere heroinassistert behandling som en del av LAR*» og Kristelig Folkeparti vil gå mot «*utdeling av gratis heroin til rusavhengige*». Senterpartiet har lite i programmet om rusproblemene. Rødt har mye men omtaler ikke heroinassistert behandling spesielt.

Det er derfor tydelig at heroinassistert behandling er kommet høyt på den politiske agendaen i dette valgåret. Også mediene er tydelig interessert og involvert i rusdebatter. Dagsavisen, Aftenposten og Dagbladet har alle fremmet krav om heroinassistert behandling (HAT) på lederplass og har hatt en rekke innlegg med krav om et slikt tilbud; «På høy tid med heroin» (Sterri, 2016). Skepsis fra en av de få motstanderne, Actis, blir i stor grad omtalt som moralisme eller kunnskapsmangel.

Krav eller ønske om HAT har ikke kommet fra behandlingssektoren. Behandlingsstedene for legemiddelassistert rehabilitering (LAR-tiltakene) har drøftet HAT to ganger, sist i november 2016. Drøftingene har ikke vist noe ønske om HAT. Brukerorganisasjonene har vist ulike oppfatninger. Enkelte har fremmet ønske om forsøk, mens andre har vært skeptiske. Samlet er det riktig å si at kravet om HAT i første rekke kommer fra politisk nivå og fra media. *Fra fagfeltets side er vurderingen nokså unisont at det må være en medisinsk vurdering som ligger til grunn for hvilke medikamenter som brukes i helsehjelp til rusavhengige, ikke en politisk styring.* Denne rapporten er utarbeidet som kunnskapsgrunnlag for behandlingssektoren og sikter mot en vurdering av HAT i forhold til behandlingsbehov og prioriteringer i Norge. Den sikter derfor mot å svare på noen sentrale spørsmål:

1. Kan HAT bidra til at flere med heroin/opioid -avhengighet kommer i behandling?
2. Kan HAT bidra til at flere med heroin/opioid -avhengighet får en bedret livssituasjon?
3. Kan HAT bidra til redusert kriminalitet og/eller redusert dødelighet?
4. Er HAT et viktig/nyttig tillegg til eksisterende behandlingstilnærminger?
5. Er HAT en riktig og/eller viktig prioritering i dagens situasjon i Norge?
6. Er dagens kunnskapsgrunnlag adekvat om HATs effekt eller er det behov for ytterligere kunnskap?

Hva er det med heroin?

Heroin ble syntetisert fra morfin i 1898. Det ble brukt som smertestillende middel i Finland under vinterkrigen uten at dette førte til noen spesielle problemer. I England har leger alltid kunnet forskrive heroin uten særlige restriksjoner. Heller ikke dette landet hadde misbruksproblemer tidligere enn andre. Dette har sammenheng med at behandling av akutte smerter med opioider

relativt sjelden fører til rusavhengighet. Som smertelindrende preparat gitt som dråper eller tabletter er heroin av omtrent samme farlighetsgrad som morfin.

Særlige farmakologiske egenskaper

I England ble heroin ikke bare forskrevet til smertelindring men også som ledd i avhengighetsbehandling – igjen lenge uten spesielle problemer. De raskt økende misbruksproblemene på 1970- og 80-tallet førte imidlertid til restriksjoner for hvem som kunne forskrive (Hartnoll et al., 1980). Erfaringene var ikke spesielt gode og andelen leger som var villig til å drive behandlingen sank (Metrebian, Carnwath, Stimson, & Storz, 2002). Gevinsten sammenliknet med metadon var usikker.

Hvorfor har da heroin et særlig rykte? Heroin – diacetylmorfin – er uendret nærmest virkningsløst. Det omdannes etter inntak imidlertid i løpet av minutter til 6-monoacetylmorfin – 6 MAM. Dette er et hypotent stoff som svært raskt kan passere fra blodomløpet og inn til celler i hjernen og gir en kortvarig intensiv stimulering av morfinreseptorene. Dersom man drikker eller spiser heroinholdige medikamenter, blir imidlertid 6 MAM brutt ned før det når blodkretsløpet slik at man nesten ikke kan påvise det i blodet etter inntak (første passasje metabolisme). Det man da påviser er morfin glukuronat i to varianter. Den – ene morfin – 6 glukuronat - har identisk virkning med morfin tatt på annen måte og gir en helt vanlig morfinvirkning som varer i 4-6 timer. Det andre – morfin 3 glukuronat – er uten virkning på reseptor. Injeksjon og sniffing/røyking av heroin gir imidlertid en nærmest umiddelbar tilgjengelighet og virkning av 6-MAM som varer i 15-20 minutter før vanlig morfineffekt overtar. Gir man heroin i injeksjon og når det røykes/sniffes får man derfor en sterkt attraktiv og raskt innsettende effekt. Heroinmisbruk er derfor i særlig grad assosiert med intravenøs bruk og med røyking. Abstinensreaksjonene er knyttet til minkende nivå av morfin, etter langvarig bruk og med det tilvenning. Heroinabstinens er derfor prinsipielt det samme som morfinabstinens og kan fullstendig lindres med alle effektive opioider i adekvat dosering.

Er det noe spesielt med heroinassistert behandling (HAT)?

HAT er en behandling der medisinsk heroin gis til personer med heroinavhengighet. HAT består grunnleggende sett i å stabilisere avhengighet med et opioid på samme måte som alle former for LAR er det. Det spesielle med HAT er på den ene siden at behandlingen baseres på injeksjoner eller inhalasjon av et morfinstoff. Det andre er at den stabiliserende virkningen er relativt kortvarig og varer i rundt 4-6 timer. Etter 4-6 timer kommer det økende abstinensplager. Medikamentet må derfor tilføres flere ganger i døgnet om en vil unngå abstinensplager og med det gi en stabiliserende effekt. HAT er derfor i dag bygget opp som dagsentra hvor pasienten må komme 2 til 3 ganger daglig, 7 dager i uken for å sette heroininjeksjoner under tilsyn. Noen steder kan en også røyke heroin. I tillegg får pasienten i HAT-program metadon i en middels dosering, enten sammen med siste sprøyte eller til å ta med hjem. HAT behandlingsprogram som det er gjort forskning på viser med andre ord resultater fra en behandling som består av 2-3 heroindoser kombinert med 1 dose metadon utdelt ved daglig fremmøte. Behandlingen er ikke kurativ, og ingen blir mindre avhengige.

HAT sikter altså mot å stabilisere pasienten i en tilværelse hvor pasienten skal komme to ganger til et senter hver dag, dag ut og dag inn, alle ukens 7 dager. Dette er derfor en behandlingsform som stiller høyere krav til fremmøte og evne til å leve med mer struktur enn vanlig LAR-behandling forutsetter og vil også gripe vesentlig mer inn i brukerens liv. Det er likevel vanskelig å se at HAT representerer noe prinsipielt nytt. Det kan heller sees på som et nytt «medikament» inn i samme

behandlingstradisjon som annen vedlikeholdsbehandling. Spørsmålet blir da om HAT gir fordeler eller ulemper som man ellers ikke har i LAR.

En ultrakort HAT-historikk

Med England som unntak, var bruk av heroin i behandling lenge forbudt. Endringen begynte i Sveits som gjennomlevde en svær nasjonal stoffkrise fra 1980- til 1990-tallet. Det var store åpne stoffscener i flere byer med sterkt økende kriminalitet og mortalitet tross økt satsning på flere typer hjelpetiltak. Krisen førte til en nasjonal satsning utformet som en politikk med 4 hovedelementer: forebygging, kontroll, behandling og skadereduksjon. Innenfor rammen av en massiv sammensatt satsning valgte en også å prøve ut heroin som middel i skadereduksjon (Uchtenhagen, 1997). De kliniske erfaringene ble bedømt så vidt positive at det ble iverksatt større forsøk. Dette vakte interesse i Nederland og deretter i Tyskland og så i flere andre land som Canada, Belgia, Spania og Danmark.

Forskning

Vi har i dag kunnskapsgrunnlag i forskning og kliniske erfaringer fra 8 land. Det er i hovedsak fire typer metodikk som ligger til grunn; 1. Metastudier, 2. RCT-studier, 3. Kliniske studier med før-under perspektiv og 4. Nasjonale rapporter fra land som har et etablert tilbud.

1. RCT studier samlet i metastudier

RCT regnes ofte som den fremste metodetilnærmingen i behandlingsforskning og bygger på at en gruppe pasienter randomiseres, dvs. loddtrekkes, til to ulike typer behandling og siktemålet er å måle hvilke som gir størst positiv bedring. Om det er mulig skal RCT utformes som «blindstudier» hvor verken pasienter, behandlere eller forskere vet hvem som får hvilken behandling. Dette er bare mulig om pasienten og behandlerne i realiteten kan holdes uvitende. Forskningen om HAT er ikke blindet, fordi pasientene nokså umiddelbart etter inntak vil forstå hvilken medisin; heroin eller metadon, de har fått.

Det typiske for RCT med HAT er at pasienter som har «mislykkes» i metadonassistert behandling (MAT) og er villig til å delta i et forskningsprosjekt blir randomisert til behandling med HAT eller MAT. I HAT-gruppen kommer de to-tre ggr daglig 7 dager i uken mens de i MAT-gruppen kommer en gang og gjerne ikke alle ukens dager. I HAT-gruppen får de to-tre daglige injeksjoner (noen steder valgfritt røyking) og i tillegg 50-60 mg metadon utlevert for natten. I MAT-gruppen får de oftest et tilpasset nivå av metadon (60-90 mg) til bruk på stedet. Samtidig er psykososiale tiltak i varierende grad tilgjengelig – i noen studier særlig i HAT-gruppen som tilbys i dagsentra med et helse- og sosialfaglig personale, blant annet av sikkerhetshensyn. Det er gjort slike studier i Sveits (Perneger, Giner, Rio del, & Mino, 1998), Nederland (Brink van den, Hendriks, Blanken, Huijsman, & Van Ree, 2002; Brink van den et al., 2003), Tyskland (Haasen et al., 2007), Spania (March, Oviedo-Joekes, Perea-Milla, & Carrasco, 2006), Canada (March et al., 2006; Symington, 2008; Team, 2009) og Belgia (Demaret et al., 2015).

RCT-studier er kompliserte og får ofte relativt lave antall deltagere slik at den matematiske styrken i sammenlikningene kan bli lav. Det er dessuten vanskelig å unngå nasjonale særtrekk, som inngår som del av kontekst eller intervensjon. Disse forholdene kan motvirkes om man kan slå sammen RCT-studiene og summerer resultatene. Dette forutsetter at utvalgskriteriene er sammenliknbare og at resultatmålene kan summeres. To metastudier av HAT er særlig omfattende, en fra Cochrane

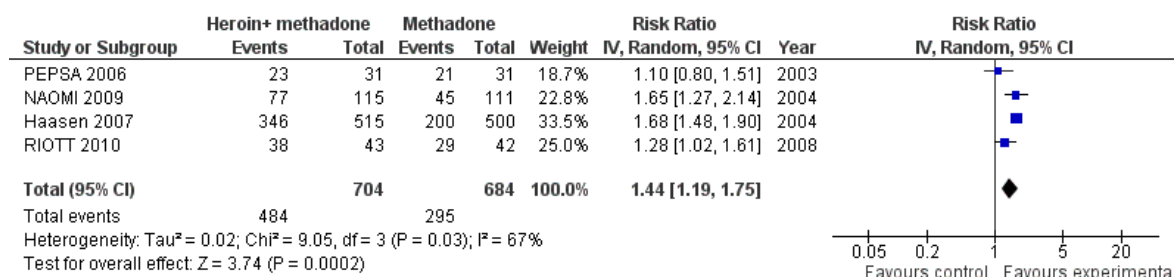
gruppen (Ferri, Davoli, & Perucci, 2011) og en fra en internasjonal forskergruppe publisert i Br J Psychiatry (Strang et al., 2015). Ferri fant 8 studier med tilsammen 2007 pasienter, hvorav 1003 deltok i den tyske studien. Strang-gruppen inkluderte 6 studier og utelot 2 tidlige (før 1995) av metodiske grunner.

De viktigste parameterne er retensjon i behandling, bruk av illegalt kjøpt heroin, bruk av andre rusmidler, selvrappert kriminalitet, endring i psykiske og somatiske vansker og i livskvalitet. Ingen av RCT studiene er dimensjonert til å måle om det forekommer endring i dødelighet. Noen av studiene inneholder et generelt «bedringsmål». I den nederlandske studien er slik bedring definert som 40 % ønsket endring i forhold til minimum ett av kriteriene som f.eks. bruk av heroin uten forverring på andremål. Det nødvendige antallet for å oppnå en større slik bedring i HAT enn i MAT, «numbers needed to treat – NNT er 4,2 pasienter i denne studien. Man må altså behandle 4,2 pasienter med HAT for å kunne se større bedring enn den gjennomsnittlige i MAT. Denne forskjellen må vurderes på bakgrunn av at MAT ble behandlet med relativt lav gjennomsnittsdosering av metadon (60-90 mg, mot norsk gjennomsnitt i metadonbehandling i LAR på ca 100mg). I den tyske studien er bedring definert som minst 20 % redusert bruk av illegale stoffer og/eller tilsvarende bedring på en skala for mental helse (GSI) uten forverring på andre områder. Forsøket viste en sikker bedring men i vesentlig mindre grad (OR=1,54, CI 1,02-2,34, NNT=16,7). Denne studien var særlig stor og med spesielt omhyggelig metodikk. De andre studiene har brukt litt ulike målestokker og har funn mellom den nederlandske og den tyske studien.

Det er altså et gjennomgående funn at bedringen er noe større i HAT enn i MAT men litt ulikt hvor tydelig forskjellen er. Det er viktig å være klar over at dette er blant personer som tidligere er vurdert å være mislykket i MAT, som kriterium for å delta i prosjektene. I den største og beste studien må en behandle minst 16 pasienter for å se sikker forskjell på gruppene. De generelle bedringskriteriene er imidlertid både ulike og uklare. Det er enklere å se på de enkelte vurderingsmålene.

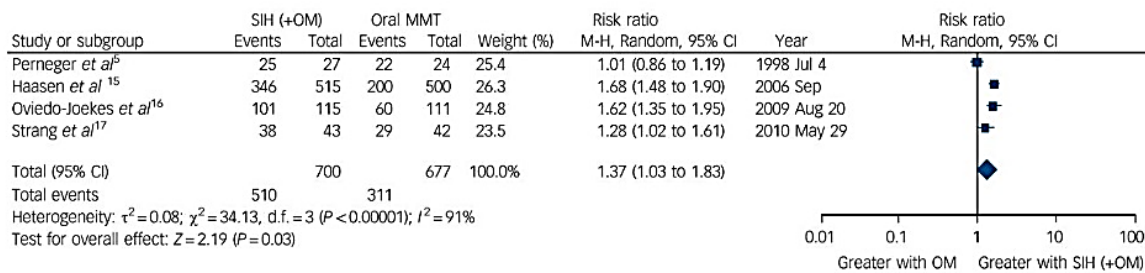
Retensjon

Av tekniske årsaker er bare 4 studier inkludert. Disse viser noe bedre retensjon i HAT slik det fremgår av figur 1. Figuren sammenlikner forsøksgruppen med kontrollgruppen. Skalaen viser relativ risiko og er denne 1 har gruppene like resultater illustrert ved den vertikale skillelinjen. Hver studie er plassert i forhold til denne med en horisontal linje for konfidensintervallet som er det området for tilfeldige variasjoner. Dersom den horisontale linjen ikke når frem til den vertikale 1-linjen, regnes funnet for å være sikkert. Den ruteformete markeringen svarer til det beregnete samlede resultat, og som vi ser er funnet sikkert om enn ikke dramatisk.



Figur 1. Retensjon i behandlingen (Ferri et al 2011)

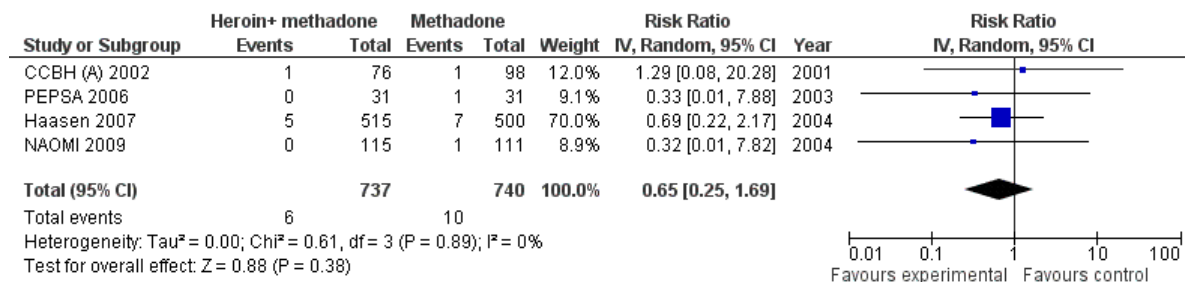
Figur 2 viser retensjonen slik den er beregnet i den engelske metastudien som bygger på noe litt andre studier. Her ser vi at forskjellen er noe mindre sikker. Enkelte av de inkluderte studiene viser ikke sikker forskjell og metafunnet berører nesten 1-linjen.



Figur 2. Retensjon i behandlingen (Strang et al 2015)

Mortalitet

Forskjellene i forhold til mortalitet er usikker fordi antallet i studiene er for lavt (figur 3). Tendensen går i retning av lavere mortalitet i HAT, men antallet dødsfall i begge grupper er lavt og forskjellen er ikke sikker. Dette gjelder dødsfall i behandlingen og brukere med alvorlige somatiske lidelser er utelukket fra studiene. Funnene gjelder derfor først og fremst overdosedødsfall og voldsomme dødsfall.



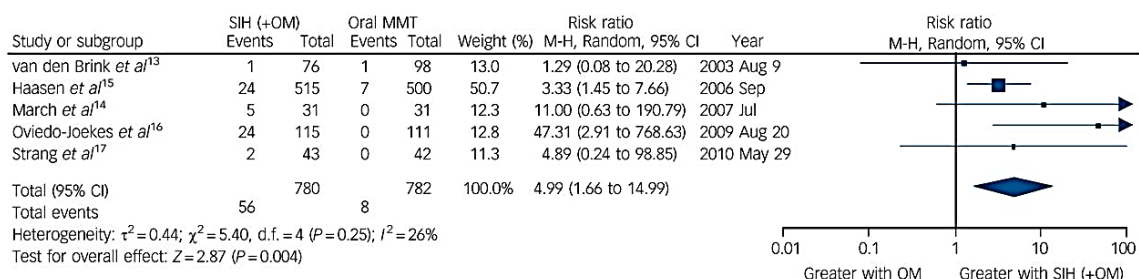
Figur 3. Mortalitet under behandlingen vurdert i Cochrane-studien (Ferri et al 2011)

Den engelske metastudien hadde omtrent samme funn. Mortalitet under behandlingen er antakelig noe lavere i HAT med relativ risiko på 0.65 og konfidensintervall 0.25 to 1.69, bedømt samlet til p-verdi 0,38 (Strang et al 2015). Konklusjonene kan representere en tendens til lavere mortalitet, men funnene er usikre. Det er ikke grunnlag for å hevde at HAT «redder liv».

Komplikasjoner og bivirkninger

HAT bygger på daglige injeksjoner under observasjon med sterilt utstyr og farmasøytisk produsert heroin. Likevel vil flere daglige injeksjon kunne medføre komplikasjoner i form av overdoser, nedsatt kognisjon og ulike komplikasjoner til injeksjonene. I Cochrane-studien ble tre studier inkludert (likartete mål og utvalg). Den relative risikoen for komplikasjoner ble vurdert helt klart høyere (RR 13.50 [CI 95% 2.55-71.53] (Ferri et al 2011) Dette gjaldt både komplikasjoner sikkert relatert til selve medikasjonen og alle typer komplikasjoner sammenlagt.

Det samme fant den engelske gruppen (fig 4).



Figur 4 Komplikasjoner i behandlingen. HAT sammenliknet med MAT (Strang et al)

Relativ risiko er her bedømt til å være 4.99 med konfidensintervall 1.66-14.99 og er derfor noe lavere enn det høyeste og høyere enn den lavest funnet av Ferri-gruppen. Konklusjonen er at HAT har en vesentlig høyere forekomst av komplikasjoner, som antall overdoser og injeksjonsrelaterte hendelser. Forekomsten er ikke dramatisk høy (56 tilfeller i alle studiene til sammen), men studiene viser entydig at HAT behandling forutsetter personale med medisinsk kompetanse.

Bruk av rusmidler -heroin

Det primære målet for HAT er til syvende og sist først og fremst å redusere bruk av illegale rusmidler, spesielt illegalt heroin. Dette har vært vanskelig å vurdere i metastudiene fordi studiene har målt dette på ulike måter fra bruk av heroin i antall dager av siste 30 (selvrapport) til vurdering med urinkontrollprøver tilfeldig eller fast. Om en velger å bruke målet for «bedring» rapporterer Cochranestudien (Ferri et al 2011) at den engelske RIOTT studien fant en større sjanse for bedring på OR 7.42, (95% CI 2.69-20.46), den kanadiske gruppen fant en relativ risiko på RR 0.66 for fortsatt bruk av illegalt heroin (95% CI 0.53-0.83), den tyske gruppen rapporterer en bruksreduksjon med en OR 1.91 (CI 95% 1.30-2.79) og den nederlandske gruppen en reduksjon i antall dager brukt heroin siste måned på nesten 14 dager siste 30 (-12.96 (CI 95%-16.32-9.6)). Den engelske metastudien rapporterer også funnene enkeltvis for de ulike studiene på grunn av ulike mål og konkluderer med at det er en utvilsom forskjell til fordel for HAT, når det gjelder reduksjon i bruk av illegalt heroin, sammenliknet med metadonbehandling. Det er derfor grunn til å slå fast at HAT gir en større reduksjon i bruk av illegalt ervervete heroin enn metadonbehandling i en gruppe som har mislyktes i metadonbehandling. Redusert bruk av illegalt heroin medfører igjen redusert kriminalitet. Funnet må likevel sees i relasjon til forsøksgruppene og i relasjon til grad av oppfølging i /tilpasning til psykososial behandlingssentre.

Bruk av andre rusmidler

I følge Ferri er det typiske i studiene at de har rapportert heroin som illegalt stoff uten å skille ut andre stoffer spesifikt. En studie (Hartnoll 1980) fant ingen forskjell mellom gruppene mens en liten studie fra 1998 fant at HAT-gruppen hadde større reduksjon i bruk av benzodiazepin og THC (Perneger et al., 1998). Den engelske gruppen redegjør ikke for spørsmålet. Den tyske studien har som utfallsmål at illegal bruk av heroin er redusert uten økning i bruk av kokain. Metastudiene sier derfor ikke noe sikkert om dette.

Kriminalitet

Begge metastudiene finner sikker reduksjon i kriminalitet, oftest målt med selvrapport om antall kriminalitetsaktive dager. Bare den tyske studien har systematiske hentet inn data om antall siktelsler/domfellelser og fengslinger. Funnet var 15 % større reduksjon i siktelsler og 10 % i fengslinger. Det er sterk sannsynlighet for reduksjon også i de andre studiene, men det er ikke undersøkt. Siden det er påvist reduksjon i bruk av illegal heroin, er kriminalitetsreduksjon sannsynlig,

men det er usikkert om en finner det i samme grad, blant annet fordi den tyske studien utmerker seg med omhyggelig sosial oppfølging.

Sosial funksjon (arbeid og familierelasjoner)

Metastudiene rapporterer ikke på disse områdene fordi flere studier mangler fokus mot dette eller har svært ulike målemetoder. Man må derfor se på enkeltstudier og dette rapporteres i Cochrane (Ferri). Tre studier undersøker forholdet til *arbeid og sysselsetting*. Disse finner at begge grupper har bedring men bare én finner sikker forskjell mellom MAT og HAT. Det er derfor ikke grunnlag for å hevde at HAT har større effekt enn MAT på arbeidsevne. Forholdene er de samme i forhold til familierelasjoner. Studiene rapporterer ikke disse problemstillingene eller gjør det med ulike metoder. Der hvor observasjonene er sammenliknbare, finner man ingen sikker forskjell mellom gruppene.

Helse

Noen av studien har inkludert skalaer for måling av psykisk helse (SCL 90, eller GSI), for generell opplevd helse (OTI skala for fysisk helse) eller bruk av EuropASI delskalaer for dager med selvrapportert grad av helse. Det er vanskelig å se at mønsteret er entydig ut over at den største og beste studien som er gjort i Tyskland peker mot større bedring i HAT gruppen (Haasen et al., 2007).

Konklusjoner fra metastudiene

Det eneste absolutt sikre funnet er at brukere som har vansker i med å følge vanlig metadonbehandling, får sterkere reduksjon i bruk av illegal heroin om de behandles i HAT enn i MAT. Mindre kjøp av illegal heroin gir dessuten mindre kriminalitet. Antakelig holder de seg også noe lenger i behandling. Med 2 ggr daglig fremmøte i et senter bemannet med helsepersonell, følger mulighet til å bedre sosial situasjon og helseproblemer. Men det er ikke vist at overdosedødsfallene blir færre og usikkert om psykisk helse blir bedre og somatisk helse i gjennomsnitt bedres. Tendensene i studiene går i retning av slike positive endringer, men resultatene avhenger i stor grad av samtidige hjelpetiltak og med hvilke utgangspunkter gruppene har slik at funnene er usikre. Det er imidlertid entydig sikker at komplikasjonsfrekvensen øker og at dette er relatert til heroin som potent «medikament» og til inntaksmåten som vanligvis er injeksjon.

2.Enkeltstudier

Sveits

HAT i Sveits er først og fremst rapportert som en longitudinell ikke-kontrollert studie (Uchtenhagen 1999). Studien rekrutterte fra 1994 til 1996 1151 pasienter i 18 sentre, og disse ble fulgt i 18 mnd. og med vurdering etter 6, 12 og 18 mnd. 353 – noe over 30 % – pasienter hadde sluttet ved årsskiftet 1996/7. Det rapporteres svært positivt fra denne studien med bedring i helse, ordnete boforhold, bedret arbeidsevne og rask reduksjon i bruk av heroin og kokain, langsom reduksjon i bruk av benzodiazepin og ingen endring i bruk av cannabis eller alkohol. Retensjonen var etter 6 mnd. 89 % og 69 % etter 18 mnd. 34 pasienter var døde, dvs nær 3 %, noe som representerer en årlig mortalitet på 2 % (1,97 %)¹ Funnene er ikke sammenliknet med andre typer behandling men bedømmes på generelt grunnlag til å være vesentlig bedre på de fleste områdene (Uchtenhagen 1999). Det ble også gjort en cost-benefit-analyse som konkluderte med at HAT er en kostnyttig behandling (Gutzwiller &

¹ Norsk LAR som ikke ekskluderer personer med alvorlige somatiske eller psykiske lidelser har en årlig mortalitet på noe over 1 %, nesten ikke overdosemortalitet. Mortaliteten «på venteliste» var 2,4 %

Steffen, 2000). En liten RCT (Perneger 1998) sammenliknet HAT med MAT og fant sammenliknbare resultater.

Sveits har også forsøkt peroral HAT (Frick, Rehm, Kovacic, Ammann, & Uchtenhagen, 2006; Frick, Wiedermann, Schaub, Uchtenhagen, & Rehm, 2010). 128 pasienter fra 21 HAT sentre fikk bare heroin tabletter (vanlig og slow release) mens 237 fikk tabletter og injeksjoner. Begge grupper kunne få tillegg av metadon for stabilitet. Etter 12 mnd. var retensjonen 70 % og etter 6 år 56 % i gruppen med bar peroral heroin og gruppen med kombinasjon med injeksjoner 50 %. I et langsiktig perspektiv var altså retensjonen like høy eller høyere ved bruk av bare tabletter som ved tabletter i kombinasjon med injeksjoner. Øvrige funn er ikke rapportert. Funnet er interessant fordi den aktive komponenten i heroin, 6-MAM, praktisk talt ikke når blodbanene ved bruk av tabletter. Forfatterne forklarer at heroin likevel har effekt ved at heroin tabletter oppsuges raskere og mer fullstendig enn morfin tabletter fra tarmen. De mener derfor at serumnivået av morfin øker raskere ved bruk av heroin enn ved morfin og at pasientene derfor foretrekker heroin tabletter selv om heroin ikke når blodbanene. Disse funnene er imidlertid ikke gjort i blindete RCT-studier, og pasientenes preferanse kan forklares ved forventningseffekter. Det er vanskelig å forstå hvorfor HAT tabletter skulle by på fordeler i forhold til morfin, som jo i tillegg er tilgjengelig i slow release form som kan innstilles med en gang i døgnet behandling. Forfatterne bemerker selv behovet for kontrollerte sammenlikningsstudier. Tatt helt alvorlig, reiser denne studien spørsmål om funnene ved HAT i stor grad er en representasjon av en forventningseffekt.

Nederland

HAT i Nederland er rapportert som en RCT med sammenlikning med metadon (Brink van den et al., 2002; Brink van den et al., 2003; Hansen & Grønæk, 2007) Alle ble rekruttert fra pågående metadonbehandling under forutsetning av vedvarende heroinbruk under behandlingen og tiltaksbehov for ett eller flere helse- og sosialproblemer. Individuer med aggressiv atferd eller alvorlige psykiske sykdommer (psykose) ble utelukket. 549 personer ble randomisert til en gruppe behandlet med røykeheroin (n = 375), en gruppe med heroininjeksjoner (n = 174) og en gruppe som fortsatte metadon i 12 mnd. Utfallet ble målt i forhold til fysisk helse, mental status og sosial funksjon. 94 % av hele gruppen gjennomførte studien. Retensjonen var høyere i metadongruppene enn i heroingruppene, og dette er forsøkt forklart ved at pasientene i denne gruppen ble lovet overgang til heroin om de fullførte. Metadon alene-gruppen fikk betydelig forbedring i sosial funksjon og helse men noe mindre enn i HAT-gruppene. Studien vurderes oftest etter det bedringskriteriet som er vist ovenfor, dvs. andel med minst 40 % bedring på minst ett mål uten forverring på noen andre mål. Konklusjonen var HAT med injeksjoner var signifikant mer effektivt enn MAT (responsrate 49.7 % vrs 26.9 %; differanse 22.8 %, 95 % konfidensintervall 11.0 -34.6 %). I gruppen med røykeheroin og (55.5 % v 31.2%; differanse 24.3 % (K.I 9.6- 39.0 %). Da studien var slutt, ble heroinforordningen avsluttet mens metadonbehandling var tilgjengelig. Resultat var rask forverring hos 94 av 115 pasienter. Studien konkluderer med at HAT er brukbart og antakelig mer effektivt enn bruk av metadon alene, for målgruppen som fortsatte å bruke illegalt heroin under MAT. Metadondoseringen både i metadon alene gruppen og sammen med heroin var lav. Styrken i studien er omfattende og systematiske vurderinger og oppfølging. Svakheten er at den pågående metadonbehandlingen var lavdosert og forble uendret under studien. Konklusjonene er først og fremst mest gyldige i forhold til vurdering av herointilskudd til en usikkert fungerende metadonbehandling hvor pasienten har tiltaksbehov. De med størst psykiske vanskeligheter ble utelukket.

Tyskland

HAT i Tyskland (Haasen 2007, Hansen 2007) er rapportert som et stort multisenterprosjekt med RCT-sammenlikning med 1015 pasienter i 8 sentre. Gruppene var utvalgt enten som a) dårlig fungerende i MAT eller b) Hard to reach, dvs pasienter man ikke fikk til å begynne i eller bli i MAT. Studien er spesielt grundig med optimalisering av MAT til adekvat metadonnivå og aktiv oppfølging, og 3 ggr dgl heroininjeksjoner med 60 mg metadon til natten. I tillegg ble begge hovedgruppene randomisert til å få vanlig case management eller til gruppebasert psykoedukasjon med individuell rådgivning. Det var to faser; en første studiefase på 12 mnd. og deretter en frivilling oppfølgingsfase på 12 mnd. hvor kontrollgruppen fikk tilbud om å gå over i HAT og evt. endring ble vurdert. Resultatmålene var bedring i bruk av rusmidler og bedring i forhold til helseparametrene. 12 mnd. retensjonen i studien var relativt høy (HAT 67 % versus MAT 39 %) og 24 mnd. HAT 55 %. 90 deltakere i MAT skiftet over til HAT i fase 2. Bedring ble definert som helsebedring målt ved minst 4 poeng reduksjon på OTI-skalaen og/eller 20 % bedring på GSI uten forverring på andre parametere og på bedring i rusbruk ved reduksjon i heroinbruk (urinprøver siste måned før kontroll) uten økning i kokain (hårprøver), alternativt ved selvrapporert rusbruk i henhold til ASI. Funnet var at HAT-gruppene fikk større bedring enn MAT både i forhold til bruk av illegale rusmidler og i forhold til helseparametre. Det var imidlertid et funn at MAT også hadde betydelig bedring. Type psykososiale oppfølging skilte ikke mellom gruppene første år men annet år hadde gruppene med psykoedukasjon og individuell oppfølging bedre resultater. Forskjellen mellom MAT og HAT var mindre i denne studien enn i den nederlandske med $NN = 16,7$. En må derfor behandle mer enn 16 pasienter for å finne sikkert større bedring i HAT enn i MMT. Optimal metadondosering sammen med adekvat fungerende sosial oppfølging vil altså i seg selv også gi bedre resultater. Tyskland har også en RCT-studie som sammenlikner MAT med HAT til pasienter som ikke tidligere hadde vært i behandling (Haasen, Verthein, Eiroa-Orosa, Schafer, & Reimer, 2010). Dette er altså ikke et utvalg hvor pasientene har mislyktes i MAT først. Også her ble det funnet større bedring i HAT gruppen.

Andre land

I tillegg til dette er det RCT-studier i Spania, Canada, England og Belgia. Den spanske PEPSA-studien (March et al., 2006) viste sikkert større reduksjon i heroinbruk og kriminalitet ved HAT enn ved MAT men ingen sikker forskjell i reduksjon av andre illegale rusmidler eller bedret sosial funksjon. Den kanadiske studien (Gartry, Oviedo-Joekes, Laliberte, & Schechter, 2009; Oviedo-Joekes et al., 2008) viste foruten redusert bruk av heroin og mindre kriminalitet i særlig grad et bedret samarbeid med marginaliserte brukere. I en sidestudie med blindet RCT-design viste de dessuten at intravenøs bruk av hydromorfon er likeverdig med heroin. Hverken brukerne eller forskerne kunne skille mellom heroin og et syntetisk opioid som hydromorfon i injeksjon (Oviedo-Joekes et al., 2016; Oviedo-Joekes et al., 2010). Opioidene ble også funnet likeverdige i klinisk effekt. Hydromorfon er imidlertid dobbelt så potent slik at man halverer doseringen i en sammenlikning (Oviedo-Joekes, Marsh, Guh, Brissette, & Schechter, 2011). England hadde den første RCT-studien (Hartnoll et al., 1980) som ga litt sammensatte resultater men bekrefter hovedfunnet med redusert heroinbruk. Den andre og siste, RIOTT, (Strang et al., 2010) sammenliknet i tillegg HAT med metadon i injeksjon. Hovedmålet var retensjon i behandlingen og reduksjon i heroinbruk. HAT var signifikant bedre enn både peroral og intravenøs MMT. Det var liten forskjell mellom de to siste. Studien fra Belgia (Demaret et al., 2015) er en liten studie som i hovedsak bekrefter funnene fra de andre landene.

Konklusjoner fra enkeltstudiene

Ser man studiene hver for seg støtter disse som naturlig er funnene i metastudiene. Når utvalget er pasienter som ikke bedres nok av MAT, vil HAT gi større reduksjon i bruk av illegal heroin og der hvor dette er undersøkt, også i grad av kriminalitet. De fleste gir også sikker men ikke sterk støtte til økt retensjon i behandlingen, men dette varierer noe med kvaliteten av MAT. Funnene er langt mer varierende når det gjelder andre resultater. Den sveitsiske studien finner i tillegg en vesentlig bedring i helseforhold og sosial funksjon, men dette funnet er ikke sammenliknet med noen kontrollgruppe slik at det usikkert om optimalisert MAT ville gitt liknende funn. Den nederlandske studien peker mot at det også finnes reduksjon i bruk av en del andre rusmidler, men her er sammenlikningen med lavt dosert MAT. For å få en sikker forskjell i primærmålet – redusert heroinbruk – er NNT mellom 16,7 og 2,2 avhengig av forsøksopplegg.

3. Kohortstudier med før-under design

I tillegg til disse studiene er det gjort en rekke kliniske studier i behandlingspopulasjoner med før-under design uten kontrollgrupper. Behandlingen ikke er kurativ, og formålet med studiene er å sammenlikne tilstanden før med tilstanden etter varierende tidsforløp. Noen av de mest interessante beskrives nedenfor.

Sveits

En sveitsisk etterundersøkelse av 1969 pasienter inkludert i HAT viste at korttidsretensjonen var høy 86 % etter 3 mnd. og 70 % etter 12 mnd. Men deretter falt den nokså raskt til 50 % etter 2,5 år og 34 % etter 5 år. Mange gikk tilbake til MAT, noen til abstinensorientert behandling og noen til misbruk. Guttinger (Guttinger, Gschwend, Schulte, Rehm, & Uchtenhagen, 2003) fant at etter 6 år var 11.7 % døde. 46 % av de klientene som fortsatt levde, var i HAT, noe under halvparten. Det var liten forskjell i livsvilkår mellom de som hadde sluttet og de som var i behandling. Begge grupper hadde likevel tydelig reduksjon i bruk av illegale rusmidler og kriminalitet sammenliknet med før de startet. De hadde imidlertid økt arbeidsløshet og var mer avhengig av sosial støtte. I en studie av alle som noen gang hadde vært inkludert i HAT (3155) pasienter, fant Frick et al en median behandlingstid på 11.4 år med 299 positive og 463 negative avslutninger (Frick et al., 2010). Negative avslutninger var assosiert med HIV, kriminalitet og mistenksomhet. (Nordt & Stohler, 2006) gjorde en studie av klientregistrene for pasienter i vedlikeholdsbehandling (MAT og HAT) fra til 2005. De fant at heroinbruken i Zürich økte drastisk fra 1975 med toppantall nye brukere i 1990. Den sterke satsningen mot heroinkrisen kom i begynnelsen av 90-tallet, HAT begynte i 1994. Insidensen falt gradvis fra 1990 til 150 nye brukere i 2002. Totalpopulasjonen sank gradvis og konklusjonen er at skadereduksjonspolitikken – inklusive HAT – har redusert tiltrekningen av nye brukere. Det er ikke noe som tyder på at utviklingen med inklusjon av HAT i tiltaksapparatet har skapt flere brukere – tvert imot mener forfatterne at heroin nå fremstår som et «taperstoff», med lavere rekruttering.

Tyskland

Det er også en rekke oppfølgingsstudier fra Tyskland. Vertheim og medarb (2013) fant i en omhyggelig studie med særlig god oppfølging at majoriteten av 156 pasienter hadde en positiv utvikling ved langvarig behandling. Dette gjaldt alle parametre, og helt spesielt funn var at antallet i arbeid økte med en faktor på 3 slik at 40 % var i arbeid etter 4 år. Dette skiller denne studien fra alle andre. Forklaringen er antakelig både knyttet til særlig aktive og engasjerte behandler og en utvalgsfaktor. Bedringen samvarierte med en tidligere positiv arbeidsanamnese (Vertheim, Schafer, & Degkwitz, 2013).

Andre land

Det er også beskrevet før/understudier fra Nederland, England og Canada. Det gjennomgående funnet er bedring særlig i heroinbruk og kriminalitet, og noen bedring også i helseparametrene, mens arbeidsevne og den sosiale funksjonen ellers er mindre endret. En studie viste redusert alkoholbruk. Dette var en studie hvor pasienten kommer 2 ggr daglig til HAT-senter og blir avvist om de er alkoholpåvirket. Mange av endringene synes knyttet til at pasienten blir engasjert i en ordnet livsstil med daglig fremmøte i en støttende men også kontrollerende setting.

4. Nasjonale kohortrapporteringer

Et problem med behandlingsforskning er at forsøkene ofte samler spesielt interesserte pasienter og behandlere. Dette skaper entusiasme både blant pasienter og behandlere. Studiene har ofte kort tidsperspektiv. Hvordan utvikler behandlingen seg over tid når hverdagen kommer? Fortsetter bedringen og forblir pasienten i behandlingen når hverdagen kommer slik som de gjør i prosjektene hvor alle er ekstra engasjerte? Her spriker funnene fra studiene en del. Det typiske funnet er at fra halvdelen til en tredel er falt ut før det er gått ett år. De fleste er tilbake i vanlig metadonbehandling, noen er i fengsel, noen er tilbake i illegalt heroinbruk, noen er døde. Noen få er i medikamentfri behandling og kanskje er også noen uten bruk av opioider utenfor skjermet miljø. Få studier viser bedring i arbeidsevne eller sosial funksjon, men en stabilisering med økt bruk av trygd og minsket bruk av sosial støtte er vanlig. Endringene i bruk av andre rusmidler varierer mellom studiene. Helsebedring er vanlig men om den er vesentlig bedre enn ved god MAT er mer usikkert, og enkelte studier har funnet en økt somatisk sykkelighet. For å kunne vurdere HAT innen behandlingsapparatet er det behov for større longitudinale nasjonale studier. Dette finner vi i Sveits og Danmark.

Sveits

Det sveitsiske rusforskningsinstituttet i Zürich gir ut årlige rapporter om HAT i Sveits. Rapporten om pasientene til og med 2014 (Hiltebrand D, 2015) viser at antallet i behandling har steget gradvis men også at det har vært nokså stabilt de to siste årene med 1649 pasienter i behandling med 148 inn- og 148 utskrivninger. Snittalder for inntakene var 38,5 år og for alle i behandling 43,6 år. Oversikten viser jevnt økende snittalder. Samlet var noe under 10 % av alle behandlede heroinavhengige i HAT og utvalget i snitt 5 år yngre enn i OMT. Forløpsundersøkelse viste at 40 % var i behandling 4 år etter inntak mens 20 % var i behandling etter 15 år. 89,3 % - ikke alle - hadde tidligere OMT slik at målgruppen synes å ha endret seg noe. Hele 47,4 % av nyinntakene kom uten profesjonell henviser og dette ser ut til å bety at pasientene hadde henvist seg selv. Hele 77,7 % hadde en stabil bosituasjon ved inntak og 16,9 % selvstendig arbeidsinntekt. Bare 1,3 % oppga illegal inntekt som livsunderhold. Rusbruken ved inntaket var heroindominert med noe bruk av alkohol og kokain men lite cannabis og benzodiazepiner (6-7 dager/30 siste). Rapporten sier ikke noe om bruk eller bruksreduksjon i behandling og heller ikke noe om endringer i sosial funksjon men beskriver at av de 148 som sluttet dette året, søkte 48,6 % seg til annen behandling, 14,5 % døde. 3,6 % ble fengslet og 10,9 % ble borte fra behandling eller avbrøt uten videre oppfølging.

Bedømt med norske LAR-erfaringer, er det vanskelig å se at utvalget er spesielt mere belastet enn den typiske LAR-klient og utskrivningsgrunnene er nokså likartet. Mortaliteten (alle typer) tilsvarer 1,2 % per år, og dette er den typiske i LAR slik den er observert i Norge. Det ble ikke rapportert doseøkning av HAT. Mange søker seg etter hvert til annen behandling eller faller ut eller dør. Flere rapporterer om misnøye med kontroll og disiplinkrav. Det er verd å merke seg at flere ser ut til å komme direkte til HAT uten MAT på forhånd. Kriteriet om mislykkethet i MAT er altså falt bort. Det

ser altså ut som om det blir en glidning over tid i inntakskriterier. Mange ser også ut til å komme uten henvisning, og det er nærliggende å konkludere at det er store vansker med å opprettholde de strenge inklusjonskriteriene som gjør HAT til en tredjelinjebehandling. Dersom HAT introduseres i et behandlingssystem vil det altså over tid kunne bli en utvikling i retning av større aksept for tiltaket og kanskje mindre restriktive inntakskriterier. Dette bør man være klar over ved oppstart av programmer og ta med i «beregningen» mht behov for fremtidens kapasitet og med det kostnader for tiltaket.

Danmark

Danmark er et interessant eksempel. Initiativene til og beslutning om HAT kom fra det politisk miljøet. Sosialstyrelsen fulgte opp og gjorde blant annet en litteraturstudie (Hansen & Grønabæk, 2007) og i forhåndsvurdering ble det avgjort at det var tilstrekkelig dokumentasjon til å beslutte HAT i Danmark uten prøveprosjekt, og 5 større bykommuner besluttet å opprette sentre (Sundhetsstyrelsen, 2007). Situasjonen likner noe på Norge og det er grunn til å se noe nærmere på opplegg og resultater som finnes i en evaluering (Sundhetsstyrelsen, 2013).

Inntakskriterier er vist i tabell 1.

Tabell 1. Inntakskriterier for HAT i Danmark

- Alder over 18 år
- Ingen tung ubehandlet psykiatrisk lidelse (psykose o.l.)
- Ingen alvorlig somatisk lidelse som kan gi kontraindikasjon
- Fravær av alvorlige alkoholproblemer. Pasienten skal kunne møte uten påvirkning eller abstinens
- Fravær av benzodiazepinbruk som forstyrrer, men stabil behandling med bz kan godtas
- Ingen graviditet eller planer om graviditet
- Forhåndsaksept av regelmessig fremmøte og selvadministrering av injeksjonene.

Pasientene skal møte til behandling om morgenen og om ettermiddagen. De får derfor heroininjeksjoner 2 gg. dgl og dessuten i tillegg peroral metadon til natten, enten sammen med siste injeksjon eller ved 'ta-med-hjem-dose'. Heroin gis aldri med hjem. Heroinsentrene er åpne 8-10 timer daglig året rundt.

Frem til slutten av 2012 hadde 252 pasienter blitt inkludert i sentrene, derav 128 i København. 70 – 27,8 % var utskrevet igjen. Om man fordeler dette på perioden 2010- 2012 gir dette et frafall på ca. 10 % pr år – nokså likt norsk LAR. Dette viser at utskrivningene – behandlingsavslutninger - er relativt hyppige.

Tabell 2 gir en oversikt over grunnene.

Tabell 2. Grunner til utskrivning fra HAT

- | | |
|-------------------------------------|----|
| • Overgang til vanlig OMT | 14 |
| • Abstinensorientert døgnbehandling | 9 |
| • Annen døgnbehandling | 3 |
| • Vold og aggresjon | 10 |
| • Mestret ikke hyppige fremmøter | 8 |
| • Fengsling | 6 |
| • For mye rusing (sidemisbruk) | 6 |

- Somatisk sykdom 5
- Dødsfall 3
- Innleggelse i sykehus 1
- Allergisk reaksjon på heroin 1
- Personlige årsaker 4

Tabellen viser at 24 % av de som sluttet, ønsket seg tilbake til vanlig substitusjonsbehandling (LAR), mens 13 % ville til abstinensorientert døgnbehandling. 14 % av utskrivningene var forårsaket av aggresjon eller vold mens nesten like mange valgte å slutte fordi fremmøtene ble for hyppige eller falt ut på grunn av for mye rusing. Slår vi sammen vold, fremmøteproblemer, rusmiddelbruk, fengsling og dødsfall finner vi 47 % negative utskrivninger i betydningen lite tilfredsstillende resultat.

HAT i Danmark er ikke lagt opp som et forsøk men har likevel en planlagt evaluering med måling av rustilstand og helse ved innkomsten og måling av endringer. Dette er blitt vanskelig både på grunn av utilstrekkelig egen evalueringsbevilgning og egne fagmiljø til å gjennomføre evalueringer og av et skiftende antall i behandling. Mange pasienter har kort behandlingstid eller flere kortere perioder. De pasienter som lot seg følge over tid fordi de var stabile, hadde også mindre bruk av illegale stoffer og mindre kriminalitet ved inntaket i behandlingen. De som klarer seg best er altså de som var minst belastet og med best funksjon. Funnet var ellers at selvurdert fysisk helse var blitt dårligere og opplevd energinivå uendret eller lavere enn typisk i befolkningen ellers.

Livssituasjonen var relativt dårlig ved inntaket og forandret seg lite i behandlingen. Ni bodde «på gaten ved inntaket og 6 ved evalueringstidspunktet. Ved starten hadde 64,3 % en selvstendig bolig og knapt 8 % var hjemløse. Av det utvalget som ble lenge i hadde 68,2 % selvstendig bolig ved starten. Ved oppfølgingen gjaldt dette 74,8 %. Fire var i arbeid ved inntak og tre ved avslutningen av oppfølgingen. En hadde mistet jobben.

Evalueringen bemerker at endringer i en slik gruppe tar tid og videre at ikke alt oppleves positivt. Mange kommer i kontakt med fysiske begrensninger, mere fysisk smerte, en dårligere allmenn helbred, mindre energi og flere psykiske betingete begrensninger. Dette kan man eventuelt gjøre noe med, ved tilrettelagte tiltak. Den eneste forbedring evalueringen påviser gjelder generell psykisk velbefinnende. Denne moderate bedringen bør sees på bakgrunn av at det var 19 alvorlige overdosetilfeller med behov for motgift (nalokson) og flere hundre tilfeller av mildere overdoser uten behov for motgift, men hvor det likevel ble gitt surstoff. Overdosene forekom oftest hos pasienter som hadde brukt benzodiazepiner før behandlingen. Der var dessuten et par tilfeller av kramper hos pasienter med som brukte sentralstimulerende stoffer og noen førte til innleggelse.

Rapporten konkluderer med at HAT i Danmark har vært en suksess, men begrunner det lite overbevisende:

”en succes i forhold til at forbedre stofmisbrugerens sociale situation, begrænse misbruget af illegale stoffer, nedsætte kriminaliteten og reducere risikoadfærden. Det psykiske velbefindende ser ud til at forbedres, mens flere får konstateret fysiske sygdomme som følge af, at de kommer under mere ordnede forhold med daglig kontakt til sundhedspersonale og regelmæssige lægesamtaler, undersøgelse og behandling. Dette ser ud til at påvirke det selvurderede fysiske helbred i negativ retning. Energieniveauet er langt lavere end for befolkningen generelt og ændrer sig ikke under behandlingen. Der er et relativt stort andel,

der udskrives igen, særligt på nogle af klinikkerne, og data kunne indikere, at det er de mere belastede misbrugere, der udskrives igen. Nogle af de udskrevne går tilbage til konventionel substitutionsbe-handling, enten permanent eller for en periode.

Ud fra den viden, der er tilgængelig om patienternes syn på ordningen, ser det ud til, at patienterne overordnet set er tilfredse med tilbudet. Patienterne oplever, at de gennem ordningen får en mulighed for at komme sig. Det påpeges, at sammenhængen til sociale tilbud er væsentlig.”

Kostnadene ved dansk HAT er relativt store, anslått til mellom 60 og 100 millioner danske kroner pr år. Om vi beregner 70 mill NK/år og anslår antallet i behandling til 300 vil dette si en årlig kostnad på rundt kr 230 000,- dvsen døgnpris på kr 630,- per behandlet pasient. Dette er vesentlig over kostnadsnivået i norsk LAR, og det er vanskelig å se at gjennomsnittspasienten er vesentlig annerledes enn den typiske LAR-pasient. Resultatene er heller ikke bedre. Den danske evalueringen vurderer stabiliteten i behandlingen som på linje med det som er funnet i HAT i Sveits, og vi kan føye til: som den man finner i vanlig norsk LAR.

Braanen Sterri (2017) som har betydelig innflytelse gjennom sin rolle som kommentator i Dagbladet, har beskrevet det danske prosjektet som suksess. Det er uklart hvordan Braanen Sterri gjør sine vurderinger og hvilke suksesskriterier han har brukt.

Oppsummering

HAT er i dag et vel dokumentert behandlingstilbud som er utprøvd i 8 land og med RCT i 7 land. Det er entydig vist at behandlingen kan tilpasses et behandlingsapparatet i mange land, men også at den må gjennomføres i dagåpne sentre hvor pasientene kommer 2 -3 ggr dgl og får overvåket inntak av heroin, oftest i injeksjon og noen steder som røyking. De må i tillegg bruke metadon om kvelden for å sikre mot nattlig abstinens. Behandlingsresultatene som oppnås er derfor resultater fra en kombinert heroin og metadonbehandling i alle tilfeller dette er gjennomført. Behandlingen er ikke kurativ og pasienten kommer derfor 7 dager i uken året rundt på ubestemt tid. Tar man vekk herointilbudet etter å ha startet et slikt tilbud, vil de fleste pasientene få tilbake tidligere problemnivåer selv om de har tilbud om fortsatt metadonbehandling. Det er en reelt økt komplikasjonsfrekvens slik at sentrene må ha medisinsk personell og tilgang til adekvate medisinske hjelpeinstanser i hele åpningstiden.

Forskningen har entydig vist at dersom en sammenlikner effekten av denne behandlingen med metadonbehandling til en gruppe pasienter som har tidligere lite vellykket metadonbehandling bak seg, vil bruken av illegal heroin gå mer ned med HAT enn med MAT. Kriminaliteten vil derfor reduseres mer, men også optimalisert og bedre tilrettelagt metadonbehandling vil gi bedring. Det må behandles mellom 2-16 personer med HAT før man har sikker forbedring sammenlignet med tilbud om MAT. Effekten på bruk av andre rusmidler varierer en del mellom de ulike prosjektene, og det er usikkert om det er større effekt enn ved optimalisert metadonbehandling. Behandlingen vil imidlertid regulere livsførselen i større grad og dette kan føre til bedring i helsetilstanden og bedret psykisk velvære. Funnene her er ikke entydig bedre ved heroinbehandling enn ved metadonbehandling, og den forskjellen som påvises i noen av prosjektene kan rimeligvis tilskrives langvarig tilbakevendende kontakt med godt bemannede dagsentre. Det er ingen gjennomgående

økt yrkesrettet rehabilitering og usikkert økt bedring av andre sosiale parametere bortsett fra økt tilpasning til sosiale støtteordninger.

Behandlingen er vesentlig mer kostbar enn vanlig rehabilitering med metadon eller buprenorfin, og har en rekke sider som gjør at man ingen steder anbefaler den annet enn til de som er særlig vanskelige å nå eller å behandle. Dette kan skje ved at heroin brukes som tilleggsmedisin til metadonpasienter med utilstrekkelig bedring, eller som nytt tilbud til de som ikke er stabile i vanlig behandling («hard-to-treat») eller ikke lar seg rekruttere til behandling («hard-to-reach»). Behandlingen med flere ganger daglig fremmøte skaper imidlertid en del forutsetninger i form av eksklusjonskriterier. Dette er tydeligst formulert i Danmark som forutsetter fravær av alvorlig somatisk eller psykisk sykdom som kan vanskeliggjøre fremmøtet og fravær av problempregnet alkoholbruk eller ruspreget bruk av benzodiazepiner. En del av disse momentene går igjen i de fleste prosjektene, og aggressiv eller ruspreget atferd medfører utelukkelse. Stabiliteten i behandlingen er god der hvor prosjektene starter med inkludering av motiverte pasienter som godtar betingelsene på forhånd på en ordnet måte og der hvor de som har for store psykiske eller somatiske vansker blir utelukket. I slike prosjekter kan retensjonen første år være høy mens den i andre populasjoner/prosjekter er vesentlig lavere. Retensjonen faller over tid slik en kan forvente av et så vidt krevende opplegg, og dette gjør at annen behandling, særlig metadonassistert rehabilitering, må være tilstrekkelig tilgjengelig. Det er ingen tegn noe sted til at pasientene blir borte fra andre tilbud og heller ikke til økt etterspørsel etter heroin utenfor behandling. Behandlingen bygger altså ikke ned motivasjon for annen behandling og heller ikke motforestillinger i befolkningen. Den påvirker imidlertid heller ikke mortalitet og morbiditet i ruspopulasjonen i vesentlig grad. HAT basert på injeksjon av heroin har et betydelig omfang av uønskede hendelser som injeksjonsrelatert skade og overdoser. Injeksjonsadferden blir dessuten opprettholdt og dette er en praksis som skiller HAT fra vanlig LAR som baserer seg på peroralt inntak av opioider. Inntak av heroin, som er et potent og hurtigvirkende stoff vil gi pasienter som vil svinge mer mellom å være sløvet/høy til gradvis mer abstinens 2-3 ganger gjennom dagen sammenlignet med inntak av vanlige LAR-medisiner som gir et mer stabilt stemningsleie gjennom døgnet.

Vurdering av HAT

HAT er en form for opioid vedlikeholdsbehandling som hverken prinsipielt eller farmakologisk er noe grunnleggende nytt eller annerledes enn andre former. Grunnlaget for valg av denne behandlingen bør derfor i første rekke være forskningsbasert, spesielt i form av kunnskapsoppsummeringer. Dette er tidligere gjort i Norge og utarbeidet til en konsensuskonferanse arrangert av Kunnskapsenteret for helsetjenesten (Dalsbø TK, 2010; Norges forskningsråd, 2011). Konklusjonen den gang var at kunnskapsgrunnlaget var for svakt til å anbefale HAT som tiltak. Siden er det imidlertid kommet flere oppsummeringer. Den samlede konklusjonen er i dag at HAT ikke lenger er en eksperimentell behandling men har «come off age»(Farrell & Hall, 2015) med dokumentert nytteverdi. Dette er også konklusjonene i en oppsummering fra EMCDDA (Strang, Groshkova, & Metrebian, 2012).

Denne nytteverdien er imidlertid i første rekke knyttet til at kontrollert tilførsel av medisinsk heroin tilstrekkelig ofte og tilstrekkelig mye, gir reduserte bruk av illegal heroin og tilknyttet dette mindre kriminalitet. Dette funnet er ikke overraskende. Strukturen i behandlingen er slik at pasientene blir knyttet til et dagsenter med daglige besøk på en måte som regulerer livsførsel og kan medføre bedre

psykososial oppfølging. En del av disse gevinstene kan oppnås på annen måte, ikke minst i ordinær LAR, og behandlingen er så vidt ressurskrevende at gevinstene bør være tydelige om valget skal være berettiget. Behandlingen er også krevende for pasientene, og utvalgsriteriene vil kunne utelukke mange av de vanskeligste pasientene som er preget av sammensatt misbruk og store psykiske og somatiske vansker. Behandlingen vil kunne tiltrekke en del av de pasientene som ellers holder seg borte, men noen vil reagere på struktur og krav og en del av disse vil kunne nås med oppsøkende lavterskeltiltak innenfor eksisterende LAR. Det er ikke undersøkt i noe land om HAT reduserer andelen heroinavhengige som ikke nås med annen behandling, altså andelen ubehandlede av de heroinavhengige.

Et betydelig problem er at det hyppige fremmøtet vil forhindre behandling av alle som ikke bor geografisk nær til. Dette gjør at tiltakene vil få begrenset effekt, særlig fordi den ikke er kurativ men forutsetter mangeårig behandling. Det vil kunne bli et problem å opprettholde de strenge inntaks- og strukturkravene. Dette kan medføre utvikling mot mindre sikre tiltak over tid.

Heroinbehandling kan ikke begrunnes med noen farmakologiske særstilling eller med noen helt spesiell gevinst, men med en gevinst av en noe uklar størrelse for en lite avgrenset målgruppe. Heroinbruk er imidlertid for mange et symbol på «den narkomane» og på samfunnsproblemet »narkomani». For de som er tilhengere av en restriktiv politikk av typen «krigen mot narkotika» vil bruk av heroin i behandling lett fremstå som et symbol på oppgivelse av kampen. For de som misliker en restriktiv kontrollpolitikk vil HAT lett fremstå som en viktig endring i positiv retning. I Strangs kunnskapsoppsummering advares det mot den første gruppen som kalles «heroinfobikere» og mot den andre som kalles «kampanjegrupper» (Strang et al., 2015). I Norge synes den offentlige debatt å bli dominert av en liberalt orienterte «kampanjegruppe».

Det er i dag lite behov for flere forsøk med heroinassistert behandling i Norge eller andre steder, men viktig å gjøre en nøktern vurdering av eksisterende forskning og erfaring fra mange land. Spesielt vil det være naturlig å vurdere de danske erfaringene nærmere, både fordi forholdene der er relativt lik de norske og fordi evalueringene bygger på en ordinær drift heller enn forsøksprosjekter. Det fremstår da naturlig å prioritere optimalisering av LAR med styrking av somatiske, psykologiske og sosiale tjenester. Det er vanskelig å se at et HAT drevet mer rutinemessig slik rapportene fra Sveits og Danmark beskriver, gir noen kvalitativt bedre behandling.

Det er mulig og sannsynlig at noen av de som behandles lite vellykket med hyppige avbrudd og vedvarende rusbruk i LAR, kan ha nytte av HAT. En del av disse vil imidlertid ha kompliserende ruslidelser og psykiske sykdommer som ville forhindrer deltakelse i HAT, og andre vil ha problemer på grunn av hjerneskader med redusert kognitiv funksjon eller vanskelig personlighet. Det er derfor usikkert hvor stor den reelle målgruppen er. En del av de som opplever utfordringer i dagens LAR ville kunne oppleve forbedring også i et styrket LAR som i større grad gav rom for individuelt tilpassede løsninger. Dette siste er forbedringspotensialet som bør utnyttes innenfor eksisterende LAR. I internasjonal sammenheng er retensjonen i norsk LAR høy.

Dersom målsettingen med HAT skal være å redusere overdosemortalitet eller mortalitet knyttet til somatiske sykdommer, er det lite holdepunkt i kunnskapsstatus for at HAT gir slik effekt.

Behov for overordnet strategi

Generelt er målsettingen med LAR i Norge å nå flest mulig i målgruppen og å holde pasientene i behandling med høy kvalitet. Dette vet vi vil motvirke overdosedødsfall og nyrekutting, og det vil gi økt livskvalitet for de som er i behandling. Vi har fortsatt et vesentlig stykke vei å gå før vi har nådd disse målene.

Situasjonen i Norge i dag er fortsatt den at det er en relativt stor andel heroinavhengige vi ikke har nådd med ordinær LAR - behandling. Dette skyldes for det meste ikke legemidlenes begrensninger, men heller at det fortsatt i deler av landet er for mange terskler før opioidavhengige klarer å komme i behandling. Dette gjelder gruppen av pasienter som ofte omtales som «hard-to-reach». Å fjerne terskler betyr å fjerne krav om rusfrihet og urinprøver før oppstart, at tilbudet er sentralt beliggende og lett tilgjengelig, at pasienter bør kunne oppsøke behandlingen uten henvisning. Dette forutsetter egne sentre eller andre spesielle ordninger. Dersom man tar i bruk det eksisterende utvalget av legemidler i LAR også i slike lavterskelsettinger, vil de nå frem til flere. Innenfor LAR er det i dag bare i Bergen at man også tilbyr metadon i slike lavterskeltiltak. Brukerorganisasjoner er tydelige på at disse tersklene gjør at mange i målgruppen ikke kommer i behandling. De etterspør også langtidsvirkende morfin som en mulighet for behandling av pasienter som er «hard-to-treat». Helseforetakenes bruk av slike legemidler begrenses i dag av særlig høy innkjøpspris.

Rehabiliteringstilbudet og dermed kvaliteten i LAR varierer også i stor grad. Generelt opplever en stor andel av pasientene utilstrekkelig tilgang på psykiatrisk og somatisk helsehjelp. Egenandeler hos fastleger og i polikliniske spesialisthelsetjenester hindrer dem i å oppsøke nødvendig behandling. En for stor andel av pasientene mangler tilfredsstillende boforhold.

Det er liten grunn til å være prinsipiell motstander av heroinassistert behandling, men tiltaket fremstår i dag som prematurt og vil i alle fall medføre feil prioritering av sparsomme ressurser. Vi trenger en overordnet nasjonal strategi for LAR som sikter mot å nå målsettingene nevnt over; å nå flest mulig som er «hard-to-reach», å utvide tilfanget av rimelige langtidsvirkende opiater som morfin for å lykkes i å behandle de som er «hard-to-treat», og ikke minst å investere tilstrekkelig med ressurser til å sikre god kvalitet i rehabiliteringen generelt.

Slike forbedringer bør prioriteres fremfor HAT som er vesentlig mer kostnadskrevende enn LAR. HAT bør først vurderes etter at et optimalt fungerende og tilstrekkelig finansiert LAR-system er opparbeidet.

Konklusjon

Konklusjonen er at forsøksprosjekt med HAT frarådes. Kunnskapsgrunnlaget er tilstrekkelig som det er. Det er nærliggende å se et forsøksprosjekt som en «lett vei» til å innføre behandlingen og kan fremstå som ruspolitisk motivert. Det tilrådes en grundig utredning av hvilke problemer heroinassistert behandling skal løse eller lindre i Norge, og hvordan behandlingen eventuelt kan tilpasses eksisterende behandlingsapparatet og finansieres i et langsiktig perspektiv. Ikke minst anbefales det en nøye vurdering av om ikke målsetningene bedre og billigere kan nås med en utvidelse og videreføring av dagens LAR, i tråd med den faglige tenkningen skissert over. Det bør også vurderes hvilke geografiske områder de enkelte HAT - tiltakene skal dekke sett i lys av rett til lik behandling uavhengig av bosted. Denne utredningen bør avgjøre om HAT skal tas i bruk i Norge og i hvilken form.

For å oppsummere spørsmålene fra innledningen til rapporten;

1. Kan HAT bidra til at flere med heroin/opioid avhengighet kommer i behandling?

Det er uklart om HAT bidrar til at flere av de som ellers er ubehandlet vil komme i behandling, men HAT synes å gi noe høyere retensjon i behandling av personer som har mislykket metadonbehandling bak seg sammenlignet med en middels høyt dosert metadonbehandling. HAT har potensial til å rekruttere noen «hard-to-reach» pasienter, men av ukjent omfang og i usikkert tidsperspektiv.

2. Kan HAT bidra til at flere med heroin/opioid avhengighet får en bedret livssituasjon?

Det synes som om sosial funksjon stabiliserer seg og gir tendens til bedring i HAT sammenlignet med en middels høyt dosert metadonbehandling, men dette gjelder i første rekke pasienter som ikke har for store problemer og bare i de HAT sentrene som har særlig ressursrik bemanning. Optimalisering av LAR kan gi mye av samme effekt.

3. Kan HAT bidra til redusert kriminalitet og/eller redusert dødelighet

HAT gir mindre forbruk av illegalt heroin i behandling, og med det også mindre kriminalitet. Det er ikke sikre holdepunkter for at HAT reduserer dødeligheten i målgruppen. Det er ikke holdepunkter for at HAT påvirker overdosedødeligheten i et land.

4. Er HAT et viktig/nyttig tillegg til eksisterende behandlingstilnærminger?

HAT synes å gi behandlingsresultater på linje med resultater slik de observeres i norske LAR på utfallsmålene retensjon og vil antakelig gi mer redusert bruk av illegalt heroin. Det er sannsynlig at HAT vil kunne rekruttere noen pasienter som ellers ikke finner seg til rette i dagens LAR. Det er på den annen side sannsynlig at et forbedret og mer fleksibelt LAR vil kunne ivareta behovene på en god måte til de fleste som ønsker HAT. Det er dessuten vist at en del pasienter ikke finner seg til rette innen rammen av HAT, og noen kan reagere både med rusbruk og med aggresjon.

5. Er HAT en riktig og/eller viktig prioritering i dagens situasjon i Norge?

I Norge i dag er LAR systemet under stress med svakere finansiering enn behovene og økningen i pasienter tilsier. Det er i en slik situasjon vanskelig å skulle anbefale en prioritering av HAT fremfor en forbedring av dagens LAR system.

6. Er dagens kunnskapsgrunnlag adekvat om HATs effekt eller er det behov for ytterligere kunnskap?

Det er ikke behov for at HAT skal innføres som et prøveprosjekt i Norge, ettersom kunnskapsgrunnlaget er tilstrekkelig mht dokumentert effekt på retensjon i behandling og reduksjon av bruk av illegalt heroin. Det er imidlertid behov for en systematisk vurdering av hvordan HAT fungerer som del i et ordinært behandlingssystem og hvilke problemer som HAT spesielt kan løse. Det bør søkes vurdert om HAT vil gi en sikker gevinst ut over det man kan oppnå med en optimalisert LAR.

Litteratur

- Brink van den, W., Hendriks, V. M., Blanken, P., Huijsman, I. A., & Van Ree, J. M. (2002). *Medical Coprescription of Heroin. Two Randomized Controlled Trials*. Utrecht: Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (CCBH), 2002.
- Brink van den, W., Hendriks, V. M., Blanken, P., Koeter, M. W., Zwieterman, B. J., & Van Ree, J. M. (2003). Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ*, *327*(7410), 310.
- Dalsbø TK, S. A., Hammerstrøm KT, Smedslund G. . (2010). *Heroinassistert substitusjonsbehandling for personer med kronisk heroinavhengighet. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 17-2010. Systematisk kunnskapsoversikt*. Oslo: Norsk kunnskapssenter for helsetjenesten, 2010
- Demaret, I., Quertemont, E., Litran, G., Magoga, C., Deblire, C., Dubois, N., . . . Anseau, M. (2015). Efficacy of Heroin-assisted Treatment In Belgium: A Randomised Controlled Trial. *Eur Addict Res*, *21*(4), 179-187. doi:10.1159/000369337
- Farrell, M., & Hall, W. (2015). Heroin-assisted treatment: has a controversial treatment come of age? *Br J Psychiatry*, *207*(1), 3-4. doi:10.1192/bjp.bp.114.160986
- Ferri, M., Davoli, M., & Perucci, C. A. (2011). Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. (Publication no. 10.1002/14651858.CD003410.pub4). Cochrane. (12). from John Wiley & Sons, Ltd
- Frick, U., Rehm, J., Kovacic, S., Ammann, J., & Uchtenhagen, A. (2006). A prospective cohort study on orally administered heroin substitution for severely addicted opioid users. *Addiction*, *101*(11), 1631-1639. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01569.x
- Frick, U., Wiedermann, W., Schaub, M., Uchtenhagen, A., & Rehm, J. (2010). [Prognostic factors from a long-term follow-up of heroin-assisted treatment in Switzerland 1994-2007]. *Psychiatr Prax*, *37*(4), 175-182. doi:10.1055/s-0029-1223424
- Gartry, C. C., Oviedo-Joekes, E., Laliberte, N., & Schechter, M. T. (2009). NAOMI: The trials and tribulations of implementing a heroin assisted treatment study in North America. *Harm.Reduct.J.*, *6*, 2. doi:1477-7517-6-2 [pii];10.1186/1477-7517-6-2 [doi]
- Guttinger, F., Gschwend, P., Schulte, B., Rehm, J., & Uchtenhagen, A. (2003). Evaluating long-term effects of heroin-assisted treatment: the results of a 6-year follow-up. *Eur Addict Res*, *9*(2), 73-79.
- Gutzwiller, F., & Steffen, T. (2000). *Cost-Benefit Analysis of Heroin Maintenance Treatment*. Bern: Karger.
- Haasen, C., Verthein, U., Degkwitz, P., Berger, J., Krausz, M., & Naber, D. (2007). Heroin-assisted treatment for opioid dependence: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, *191*, 55-62.
- Haasen, C., Verthein, U., Eiroa-Orosa, F. J., Schafer, I., & Reimer, J. (2010). Is heroin-assisted treatment effective for patients with no previous maintenance treatment? Results from a German randomised controlled trial. *Eur Addict Res*, *16*(3), 124-130. doi:10.1159/000313334
- Hansen, A., B, G., & Grønbaek, M. (2007). *Litteraturgjennomgang til redegjørelse om heroinordination*. Retrieved from København:
- Hartnoll, R. L., Mitcheson, M. C., Battersby, A., Brown, G., Ellis, M., Fleming, P., & Hedley, N. (1980). Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, *37*(8), 877-884.
- Hiltebrand D, D.-S. M., Bolliger H, Schaub M. (2015). *Heroingestützte Behandlung in der Schweiz. Resultate der Erhebung 2014*. Retrieved from Zürich:

- March, J. C., Oviedo-Joekes, E., Perea-Milla, E., & Carrasco, F. (2006). Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *J Subst. Abuse Treat.*, *31*(2), 203-211.
- Metrebian, N., Carnwath, T., Stimson, G. V., & Storz, T. (2002). Survey of doctors prescribing diamorphine (heroin) to opiate-dependent drug users in the United Kingdom. *Addiction.*, *97*(9), 1155-1161.
- Nordt, C., & Stohler, R. (2006). Incidence of heroin use in Zurich, Switzerland: a treatment case register analysis. *Lancet*, *367*(9525), 1830-1834. doi:10.1016/S0140-6736(06)68804-1
- Norges forskningsråd (2011). *Heroinbasert behandling. Rapport fra konsensuskonferanse 21 juni 2011*. Oslo: Norges Forskningsråd 2011.
- Oviedo-Joekes, E., Guh, D., Brissette, S., Marchand, K., MacDonald, S., Lock, K., . . . Schechter, M. T. (2016). Hydromorphone Compared With Diacetylmorphine for Long-term Opioid Dependence: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, *73*(5), 447-455. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0109
- Oviedo-Joekes, E., Guh, D., Brissette, S., Marsh, D. C., Nosyk, B., Krausz, M., . . . Schechter, M. T. (2010). Double-blind injectable hydromorphone versus diacetylmorphine for the treatment of opioid dependence: a pilot study. *J Subst Abuse Treat*, *38*(4), 408-411. doi:10.1016/j.jsat.2010.03.003
- Oviedo-Joekes, E., Marsh, D. C., Guh, D., Brissette, S., & Schechter, M. T. (2011). Potency ratio of hydromorphone and diacetylmorphine in substitution treatment for long-term opioid dependency. *J Opioid Manag*, *7*(5), 371-376.
- Oviedo-Joekes, E., Nosyk, B., Brissette, S., Chettiar, J., Schneeberger, P., Marsh, D. C., . . . Schechter, M. T. (2008). The North American Opiate Medication Initiative (NAOMI): profile of participants in North America's first trial of heroin-assisted treatment. *J. Urban. Health*, *85*(6), 812-825. doi:10.1007/s11524-008-9312-9 [doi]
- Perneger, T. V., Giner, F., Rio del, M., & Mino, A. (1998). Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *BMJ*, *317*(7150), 13-18.
- Sterri, A. B. (2016). På høy tid med heroin, Kommentarartikkel. *Dagbladet*. Retrieved from <http://www.dagbladet.no/kultur/pa-hoy-tid-med-heroin/63486325>
- Strang, J., Groshkova, T., & Metrebian, N. (2012). New heroin-assisted treatment. Recent evidence and current practices of supervised. Injectable heroin treatment in Europe and beyond [Press release]
- Strang, J., Groshkova, T., Uchtenhagen, A., van den Brink, W., Haasen, C., Schechter, M. T., . . . Metrebian, N. (2015). Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *Br J Psychiatry*, *207*(1), 5-14. doi:10.1192/bjp.bp.114.149195
- Strang, J., Metrebian, N., Lintzeris, N., Potts, L., Carnwath, T., Mayet, S., . . . Forzisi, L. (2010). 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. *Lancet*, *375*(9729), 1885-1895. doi:10.1016/S0140-6736(10)60349-2
- Sundhetsstyrelsen. (2007). *Ordination af injicerbar heroin til stofmisbrugere*. København: Sundhetsstyrelsen.
- Sundhetsstyrelsen. (2013). *Evaluering af ordningen med lægeordineret heroin til stofmisbrugere 2010-2012*. København: Sundhetsstyrelsen.

- Symington, A. (2008). Results of the first North American prescription heroin study are promising. *HIV/AIDS Policy Law Rev.*, 13(2-3), 11-12.
- Team, N. S. (2009). *Reaching the Hardest to Reach - Treating the Hardest-to-Treat. Summary of ythe Primary Outcomes of NAOMI*. Retrieved from Vancouver & Montreal: www.naomistudy.ca
- Uchtenhagen, A. (1997). The medical prescription of heroin to heroin addicts. *Drug Alcohol Rev*, 16(3), 297-298.
- Verthein, U., Schafer, I., & Degkwitz, P. (2013). [Social integration after 4 years of heroin-assisted treatment]. *Rehabilitation (Stuttg)*, 52(4), 243-250. doi:10.1055/s-0032-1323663