

Behandling av opioiddominert ruslidelse: et prøveprosjekt med heroinassistert behandling

En gjennomgang av kunnskapsbasen for heroinassistert behandling og anbefalinger for et prøveprosjekt på oppdrag fra Helsedirektoratet

Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF)

Desiree Eide, Ashley Muller, Anne Bukten, Thomas Clausen

Forord

SERAF og forfatterne takker for tilliten vi ble gitt i forbindelse med å utvikle et forslag til et prøveprosjekt for heroinassistert behandling i Norge.

I arbeidet med prosjektutviklingen har vi fått innspill fra mange kolleger og aktører i inn og utland som hver og en har gitt viktige bidrag.

Rapporten ble i første omgang skrevet på engelsk for deretter å bli oversatt til norsk. Noen setninger kan derfor bære preg av at de er oversatt, men vurderingen er at denne versjonen fungerer godt språklig.

Vi har hatt ambisjoner om å anbefale en behandlingsmodell som kan gjøre en forskjell og som kan nå en gruppe personer som tidligere ikke har oppnådd tilfredsstillende effekt i behandling for sin opioide avhengighet. Vi anbefaler i denne rapporten en sammensatt modell, der både nye medikamenter og forsterkede psykososiale metoder i sum skal brukes der hvor standardforløpet i LAR ikke har gitt tilfredsstillende stabiliserende effekt.

Vi ser en stor mulighet for å gjennomføre en ambisiøs forsknings- og evalueringssatsning knyttet til prøveprosjektet og en slik anbefaling av en sammensatt og tverrfaglig koordinert forskningsinnsats er del av denne rapporten. Slik SERAF vurderer det vil det være en tapt mulighet dersom en slik omfattende forskningssatsing ikke inkluderes som integrert del av prøveprosjektet.

Oslo; 9.5.19

Thomas Clausen

Professor og senterleder ved SERAF, UiO

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Utviklingsprosessen	5
Kort sammendrag	6
1 Introduksjon	9
2 Behandling av opioiddominert ruslidelse	10
2.1 Bakgrunn for rusbehandlingen i Norge	10
2.2 Farmakologisk behandling og «continuum of care»-modellen	10
2.3 Diacetylmorfin	14
2.4 Bakgrunnen for de eksisterende heroinbehandlingsprogrammene	14
2.5 Den danske modellen	15
3 Prosjekt mål	17
4 Prosjektutforming	18
4.1 Rekruttering av deltakere	18
4.1.1 Målgrupper	18
4.1.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	18
4.1.3 Rekrutteringsplan	21
4.2 Varighet og gjennomføring av studien	22
4.3 Behandling i prosjektet	23
4.3.1 Beskrivelse av behandling med opioidagonister	23
4.3.2 Inntaksmåter	26
4.3.3 Dosering og tidsplan for utdeling av medikamenter	29
4.3.4 Observasjonsperiode	31
4.3.5 Avslutning, nedtrapping eller pausing av behandlingen	33
4.3.6 Pasientansvarlig ruskoordinator (Case manager)	34
4.3.7 Behandling av komorbide tilstander og kontakt med psykososiale tjenester	36
4.3.8 Andre sosial- og velferdstjenester	37
4.4 Implementering	37
4.4.1 Prosedyrer for opplæring av personell	37
4.4.2 Operasjonelle krav	38
4.5 Dokumentasjon	45
4.5.1 Medisinske forhold	45
4.5.2 Spørreskjemaer	45
4.6 Sikkerhetsmomenter	45

4.6.1	Risikoprofil	45
4.6.2	Rapportering av uønskede hendelser	46
4.7	Finansiering	46
5	Forskning	51
5.1	Fremtidig forskning og muligheter	51
5.2	Formidling av funn og relevans for andre	54
5.3	Potensielle nasjonale og internasjonale forskningssamarbeid	54
6	Kostnadseffektivitet	56
7	Mottakelse.....	57
7.1	Forventet kritikk	57
8	Juridiske og etiske aspekter.....	58
8.1	Lovlighet	58
8.2	Etiske vurderinger	58
8.3	Etisk godkjenning.....	59
8.4	Informasjon til og samtykke fra pasienten.....	59
8.5	Pasientrettigheter	59
9	Tillegg	60
	Vedlegg A: Oppsummering av anbefalinger.....	61
	Vedlegg B: Mandat	67
	Vedlegg C: Helseøkonomi og kostnad-nyttestudier.....	69
	Vedlegg D: Prosedyrer og håndtering av medikamenter.....	71
	Vedlegg E: Korrespondanse med SLV.....	72
10	Forkortelser	74
11	Kilder.....	75

Utviklingsprosessen

Dette dokumentet er utarbeidet av Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF) på oppdrag fra Helsedirektoratet. Det belyser ulike problemstillinger knyttet til mulig implementering av et prosjekt for heroinassistert behandling (HAB) i Norge. Synspunktene som formidles i dette dokumentet, er utelukkende forfatterens egne.

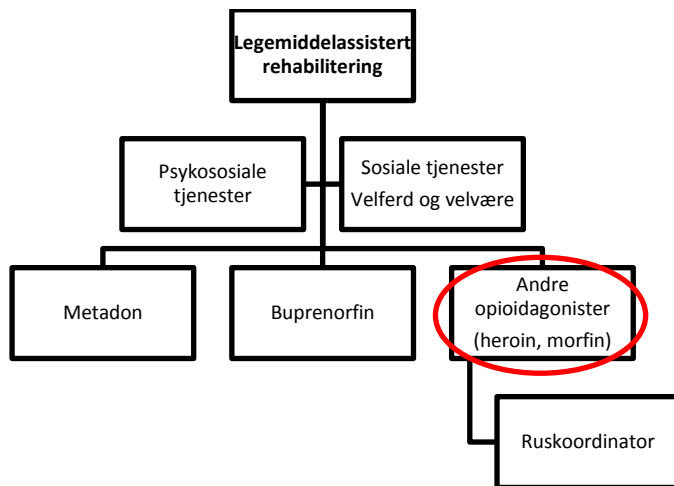
Dokumentet er basert på undersøkelser av underlagsmateriale fra eksisterende HAB-prosjekter, med særlig fokus på erfaringene fra Danmark, og har som formål å beskrive momenter knyttet til eventuell implementering av et HAB-prøveprosjekt. Forfatterne tar sikte på å belyse mange av de kliniske, operasjonelle og forskningsmessige aspektene knyttet til implementering av et slikt prosjekt. Dokumentet utgjør imidlertid i seg selv ikke et utfyllende sett med kliniske retningslinjer, men drøfter funnene fra andre HAB-programmer, og presenterer konkrete anbefalinger knyttet til eventuell implementering av et HAB-prosjekt i Norge (Vedlegg A). Det forelå spesifikke parameter som skulle belyses (oppdragsbeskrivelsen) før dokumentet ble utarbeidet; disse er inkludert i vedlegget; oppdragsbeskrivelsen (Vedlegg B).

Arbeidsgruppen bestod av en bredt sammensatt gruppe som ga veiledning og tilbakemeldinger i løpet av arbeidet med dokumentet, og omfattet representanter fra SERAF (Thomas Clausen, Desiree Eide, Ashley Muller og Anne Bukten), ProLARNett (Ronny Bjørnstad), Foreningen for human narkotikapolitikk (Arild Knutsen), LAR Oslo (Kari Bussesund), LAR Bergen (Christian Ohldieck), Bergen kommune (Rønnaug Frøiland og Nina Husum) samt Oslo kommune (Linda Couessurel Wüsthoff og Stian Biong). I tillegg har Ivar Sønbo Kristiansen ved HELSAM, UiO gitt innspill og bidratt ifm. forslag til helseøkonomiske tilnærminger for HAB prosjektet. Medlemmene i arbeidsgruppen har fortløpende mottatt utkast i løpet av prosessen, og har gitt viktige tilbakemeldinger med hensyn til formen, innholdet og det samlede omfanget av anbefalingene. Gruppen besøkte klinikkene i Danmark sammen, og har hatt tre samarbeidsmøter. De har kommet med forslag med praktisk rettede tilbakemeldinger om hvordan det foreslåtte prosjektet kan implementeres i Norge på en realistisk måte. Deres betydning i arbeidet med dette dokumentet kan ikke understrekes nok. Det var stor grad av samstemthet og felles enighet om hovedtrekkene i det som er gjort av utredningsarbeid og anbefalinger. Det vil likevel kunne være slik at medlemmer i arbeidsgruppen vil kunne være uenig i deler av eller enkeltanbefalinger som til slutt ble utarbeidet som anbefalinger i denne rapporten.

Kort sammendrag

Dette dokumentet bruker continuum of care-modellen / CoC (eller «behandlingsforløpsmodellen») som en illustrasjon på hvordan de ulike tilnærmingene til behandling av opioiddominert ruslidelse (ODR) kan plasseres langs et kontinuum med varierende grader av intensitet. Heroinassistert behandling representerer behandlingen med høyest intensitet. Det betyr at behandlingen i hovedsak bare er egnet for dem som ikke har oppnådd god nok effekt med de mindre intensive alternativene. Med denne modellen anbefales det at HAB skal introduseres som en del av legemiddelassistert rehabilitering (LAR) (figur 1). Dette vil utvide LAR til å omfatte nye injiserbare og orale medikamenter

Figur 1: Andre opioidagonister i den eksisterende LAR-strukturen



som kan gjøre det mulig å tiltrekke seg og behandle personer hvor standardforløpet i LAR ikke har oppnådd tilfredsstillende stabiliserende effekt. I løpet av prosjektet kan det forekomme at pasienten må trappe ned eller ta en pause fra behandlingen, eller tas ut av HAB-programmet.

Det er to ting som særlig differensierer pasienter i HAB-prosjektet fra pasienter i standard LAR: For det første vil de motta en annen type opioidmedikament (heroin eller annen

kortidsvirkende opioid), og for det andre vil hver pasient få utpekt en egen «case manager» eller personlig pasientansvarlig ruskoordinator. Ruskoordinatorens rolle vil være å gi pasientene ett samlet kontaktpunkt for helse- og sosialtjenestene, slik at ansvaret konsolideres i én felles ressurs/person. Tilbudet om en pasientansvarlig ruskoordinator skiller seg fra standardoppfølgingen i LAR, ettersom det forutsettes at HAB-pasientene gjennomgår svært intensiv behandling som krever tettere kontakt og oppfølging og som pasientgruppe forventes at HAB pasientene har en stor og sammensatt problemburde.

Det anbefales at prosjektet gjennomføres ved minst 2 (1+1) behandlingssteder i Oslo og Bergen, og at det tas sikte på å rekruttere mellom 150-300 pasienter totalt. Det foreslåtte prosjektet har en samlet varighet på fem år, med ett første oppstarts og opptrappings år, deretter 3 år med mer eller mindre ordinær drift, og opptil ett år i sluttfasen for å muliggjøre en etisk og hensiktsmessig overgang til annen egnet behandling / behandlingsformer av lavere intensitet, for eksempel metadonbehandling, dersom HAB skal avsluttes. Alternativt skal det i år 5 legges planer for fortsettelse og eventuell utvidelse av prosjektet og overgang til ordinær drift. Prosjektet foreslås i begge kommunene å fokusere på den samme målgruppen, det vil si dem som anses som «hard to treat» – personer som ikke fungerer stabilt i eller ikke er i behandling, men som har erfaring med å behandles for opioiddominert ruslidelse. Dette omfatter fortrinnsvis personer som har brukt heroin (primært intravenøst) i mange år, uten å ha oppnådd god nok effekt med tidligere forsøk på tradisjonell LAR-behandling. Prosjektet som beskrives i rapporten kan ha likheter med fase 4 i en klinisk utprøvningsstudie, som innebærer å prøve ut nye medikamenter i ordinær klinisk praksis (se vedlegg D). Etter at den fem år lange prøveperioden er avsluttet, og det foreligger nødvendig dokumentasjon for å kunne gjennomføre en metodevurdering

bør utprøvende behandling som ønskes tatt i bruk rutinemessig i spesialisthelsetjenesten integreres i systemet Nye metoder (vedlegg D).

Som i Danmark anbefales det at pasientene selv skal ha muligheten til å medvirke i bestemmelse av hvordan preparatene skal inntas (oralt eller ved injeksjon), men i motsetning til i Danmark bør det også være mulig å velge mellom ulike opioidpreparater (f.eks. for injiserbare preparater; heroin, hydromorfon eller morfin). Brukernes preferanser kan variere over tid, og det kan være nyttig for pasientene å ha mulighet til å kunne veksle mellom de ulike preparatene underveis i behandlingen. Behandlingen består også av en langtidsvirkende agonist (metadon eller langtidsvirkende morfin) som en overgangsdose/nattdose mellom dagens siste dose og den neste dosen påfølgende dag.

Legemiddelkomponenten er imidlertid bare én del av den totale behandlingen, og må ses i sammenheng med dette. Med tanke på den svært intensive strukturen i HAB-programmer (oppmøte for 2 doser hver dag) er det flere muligheter for interaksjon og kontakt med pasientene på en daglig basis. Denne strukturen bør anses som en terapeutisk komponent og brukes til kontaktskapende arbeid (James Bell, Waal, & Strang, 2017). Forslaget om involvering av pasientansvarlig ruskoordinatorer innebærer at hver av pasientene i prosjektet får utvidet individuell hjelp til å kobles opp mot omsorgstjenester og få behandling for komorbide tilstander. Dessverre er personer med opioiddominert ruslidelse ofte belastet med en rekke komorbide somatiske og psykiske lidelser, og ruskoordinatorer ved HAB-klinikken skal bistå pasientene til å få nødvendig behandling for hele sitt sammensatte sykdomskompleks.

I det foreslåtte prosjektet finnes det unike muligheter for videre forskning. Utformingen av forskningsprosjektet bør omfatte en tverrfaglig forskningsplan med en rekke viktige emner som kan og bør undersøkes nærmere. Ved å integrere HAB i eksisterende LAR-programmer slik det her foreslås, kan Norge få en unik mulighet til å evaluere og utvide kunnskapsgrunnlaget – ikke bare når det gjelder medisinerer med heroin, men også i en større sammenheng innen behandling av opioiddominert ruslidelse (ODR). Prosjektet som beskrives i dette dokumentet belyser viktigheten av både farmakologiske og ikke-farmakologiske elementer i ODR-behandling, og forskningen som bør gjennomføres vil ha som mål å evaluere flere områder. Forskningsmessig er et av de sentrale kjennetegnene med dette foreslåtte prosjektet at det omhandler en integrering av HAB som del av ordinære behandlingstjenester og forskningsspørsmålene kan derfor nettopp være omkring hvordan fungerer denne behandlingen i praksis, og ikke bare under de strenge forsøksituasjonene som stort sett tidligere har vært forsket på. Ved å etablere HAB som en del av klinisk praksis, og ikke bare som et frittstående prøveprosjekt med medikamentutprøvningsfokus, kan forskningsutfallene herfra få et bredere og mer klinisk relevant nedslagsfelt som går ut over de mer legemiddelfokuserte forskningsprosjektene som tidligere er gjennomført. Det foreslåtte prosjektet gjør det mulig å evaluere resultatene som oppnås med behandlingen i ordinær klinisk bruk, og kan også gi oss viktig informasjon om hvordan behandlingen passer inn i continuum of care-modellen, eller i en større helhet av behandling for personer med ODR.

Prosjektet inneholder altså forslag knyttet til en ny behandlingstilnærming i Norge, innenfor et eksisterende system, med et uttalt mål om å nå ut til dem som ikke tidligere har oppnådd god nok effekt av de mindre intensive alternativene i LAR-behandling. Forslagene tar hensyn til erfaringene fra andre HAB-programmer, og tar sikte på å integrere dette i en norsk kontekst. Prosjektet slik det er beskrevet omfatter en rekke unike muligheter til å gi et mer mangfoldig behandlingstilbud og dermed

et vesentlig styrket kunnskapsgrunnlag omkring nytten av et slikt utvidet tilbud i tjenestene gjennom forskning.

1 Introduksjon

Opioiddominert ruslidelse (ODR) forstås ofte som en kronisk, tilbakevendende tilstand forbundet med en rekke fysiske, sosiale og psykiske problemer som medfører en betydelig belastning på individet med hensyn til morbiditet og dødelighet. Til tross for det ofte kroniske forløpet kan pasienter med ODR dra nytte av behandling. Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) omfatter bruk av medikamenter, som oftest metadon og buprenorfin. Disse anses som standardpreparater innen ODR-behandling, og effektiviteten av dem er grundig dokumentert. Generelt er LAR forbundet med redusert risiko for dødelige overdoser, infeksjoner og kriminell atferd (Blanco & Volkow, 2019; Bukten et al., 2017; Clausen, Anchersen, & Waal, 2008; Skeie et al., 2011).

Selv om disse behandlingsformene generelt har vært svært vellykkede, oppnår ca. en av ti personer med ODR ikke tilstrekkelig gode resultater fra standard LAR-behandling, noe som kan ha fatale konsekvenser. Heroinassistert behandling (HAB) tar sikte på å nå ut til denne gruppen for å gi dem en forbedret livssituasjon og redusere belastningen ruslidelsen påfører dem, ved å tilby et alternativ med mer intensiv behandling enn det som er tilgjengelig per i dag.

Heroinassistert behandling har blitt prøvd ut i ulike sammenhenger i over 25 år, og ettersom det nå foreligger en rekke oppdaterte metaanalyser av HAB-prøveprosjekter, kan behandlingsformen nå anses som en evidensbasert tilnærming til «hard to treat»-pasientgruppen. HAB er en kostbar og intensiv behandlingsform, og andre mindre intensive og mindre kostbare behandlingalternativer bør som hovedregel være forsøkt før man forsøker HAB.

2 Behandling av opioiddominert ruslidelse

2.1 Bakgrunn for rusbehandlingen i Norge

I Norge har behandlingen av ruslidelser vært organisert som en del av spesialisthelsetjenesten siden 2004, men fortsatt innenfor tverrfaglige team, og som regel i samarbeid med primærhelsetjenesten i kommunen. Behandlingen er en del av det offentlige helsevesenet, som finansieres av universell statlig støttet tilgang til helsetjenester, herunder behandling av ruslidelser. I Norge har opioidavhengighet blitt behandlet med perorale langtidsvirkende opioidagonister i det nasjonale behandlingssystemet siden 1998. Behandlingsmodellen ble i begynnelsen beskrevet som et 'høyterskeltilbud', og var basert på Dole- og Nyswander-modellen som ble utviklet i New York på 1960-tallet. Før dette var avholdenhetsorientert behandling normen. Siden 1998 har antallet personer i behandling økt jevnt og trutt, og omfatter nå mer enn 7800 pasienter i LAR. I starten var metadon den eneste tilgjengelige medisinen, men siden 2001 har også buprenorfin blitt integrert som et alternativ, enten til bruk alene eller i kombinasjon med nalokson. I dag behandles mer enn 60 % av pasientene med et av buprenorfin-preparatene. Behandlingen tilbys som en del av den nasjonale helsetjenesten og er basert på nasjonale retningslinjer for behandling, der kliniske vurderinger som også tar pasientens egne ønsker i betraktning, avgjør hvilken opioidagonist som skal brukes. Behandlingen igangsettes på spesialistnivå (sekundærhelsetjenesten). I de fleste tilfeller blir pasienten etter noen uker med stabilisering overført til oppfølging hos primærhelsetjenesten, der sosialtjenesten og fastlegen i pasientens bokommune følger opp pasienten og forskriver nødvendige legemidler.

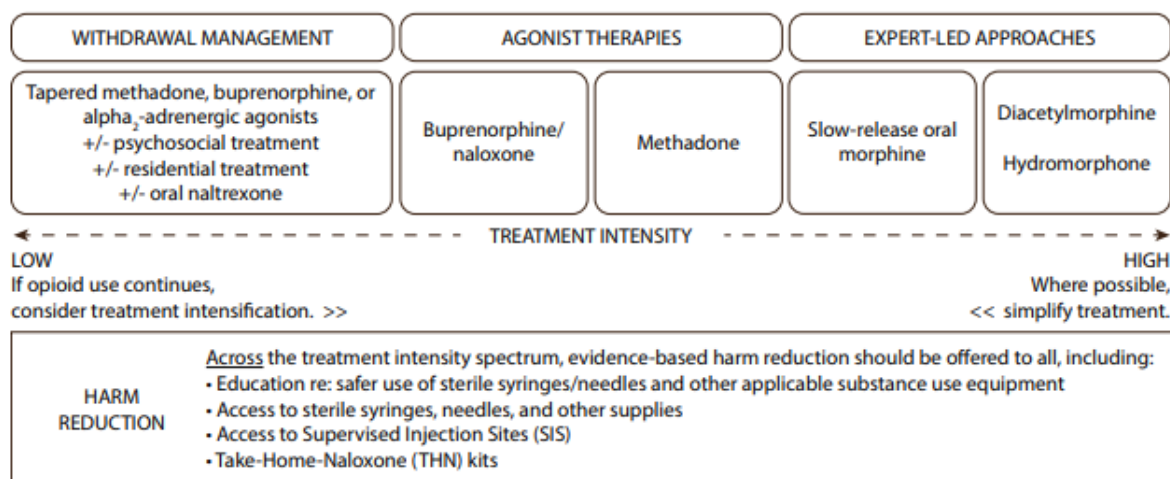
Gradvis, og særlig etter at dagens retningslinjer for behandling ble etablert i 2010, har det norske LAR-programmet i større grad også inkludert et lavterskeltilbud med vekt på skadereduksjon, der svært få pasienter blir utskrevet fra behandlingsopplegget – uavhengig av eventuell rusmiddelbruk i løpet av behandlingen. Den norske LAR-modellen har likevel et tydelig mål om rehabilitering som omfatter tilbud om psykososiale tjenester og har som mål at pasientene skal få bedre helse, livskvalitet og psykisk velbefinnende, slik at hver enkelt kan realisere sitt individuelle potensial. I de senere årene har det blitt diskutert hvorvidt flere medikamenter skal tas med i LAR-behandlingen. Langtidsvirkende morfin (SROM - Slow release oral morphine) med 24 timers varighet er et nytt tilskudd som er svært relevant, men ingen kommersielle aktører har så langt lansert legemidler av denne typen på markedet. Fra 2019 av forventes det imidlertid at nye langtidsvirkende (depot injeksjon) legemidler med buprenorfin lanseres på markedet og introduseres som et av standardalternativene i den kliniske pasientbehandlingen.

2.2 Farmakologisk behandling og «continuum of care»-modellen

Legemiddelassistert rehabilitering for ODR har vært den mest effektive tilnærmingen for behandling av heroinavhengighet (Mattick, Breen, Kimber, & Davoli, 2009). Behandlingen omfatter bruk av ulike legemidler i kombinasjon med rådgivning og atferdsterapi, noe som beskrives nærmere i del 1.2.1. Hvert av medikamentalternativene er forbundet med ulike fordeler og ulemper eller begrensninger, og kan være egnet i større eller mindre grad for ulike personer på ulike stadier av rehabiliteringsprosessen. Continuum of care-modellen (CoC), eller «behandlingsforløpsmodellen», illustrerer hvordan man kan se på behandlingsforløpet for opioiddominert ruslidelse som en del av et kontinuum (figur 2) (Taha, 2018). Figuren nedenfor viser at på samme måte som med andre kroniske sykdommer, kan opioiddominert ruslidelse kreve ulike behandlingsmåter med varierende intensitet i behandlingsforløpet. For enkelte kan det å holde seg til én bestemt behandlingsmåte være effektivt

på sikt, mens for andre er det nødvendig å gjøre justeringer og tilpasninger underveis for å oppnå ønsket rehabiliteringsnivå. I et slikt paradigme representerer behandling med injiserbare hurtigvirkende opioider som diacetylmorfin (heroin) eller hydromorfon den mest intensive behandlingsmåten på continuum of care-skalaen, og skal forstås på bakgrunn av dette. Slik behandling skal forbeholdes dem som har særlig alvorlig opioiddominert ruslidelse, og som har gjennomgått forsøk med mindre intensive behandlingsmåter uten ønsket resultat. Uansett hvilken behandlingsform pasienten står overfor, vil målene for behandlingen være å oppnå forbedret helse, livskvalitet og evne til å **leve et selvstyrt liv** i størst mulig grad.

Figur 2: Continuum of care-modellen



(Taha, 2018)

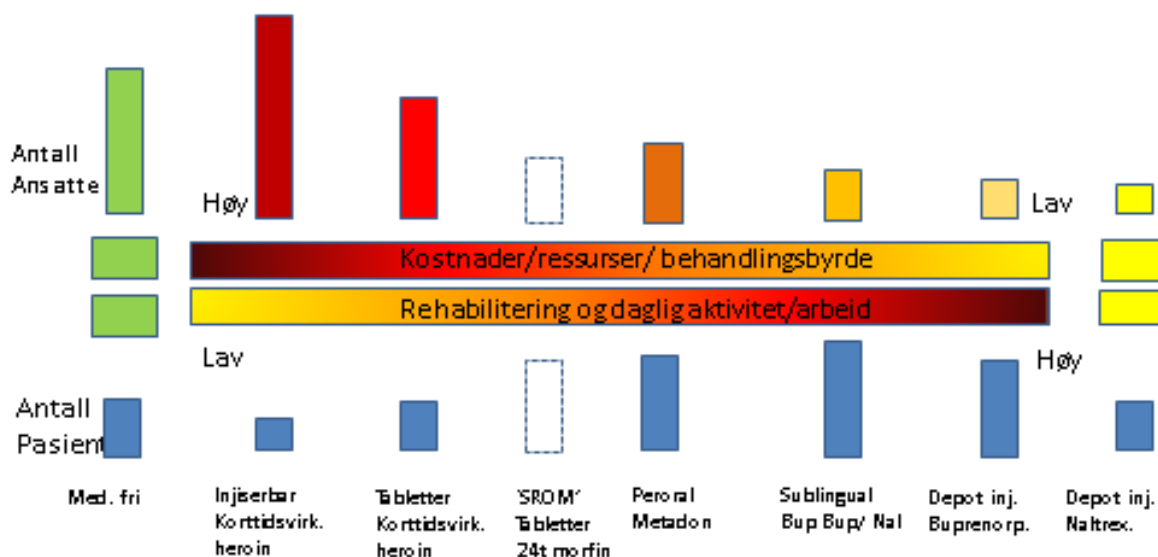
For å kunne innlemme et større antall pasienter i behandlingen av ruslidelser, bør HAB-prosjektet (som et prøveprosjekt i to byer) utformes med sikte på å integrere injiserbare opioider som alternative medikamenter i LAR-behandlingen. Behandling med injiserbare opioider er primært et alternativ av høy intensitet som må tilbys av svært spesialiserte dagsentre, for brukere med alvorlig grad av opioidavhengighet som ikke tidligere, eller over tid, ikke har oppnådd god nok effekt av tradisjonell LAR-behandling.

Heroinassistert behandling anses som en svært intensiv behandlingsform som er ressurskrevende både for pasienten og behandlingsinstitusjonen, ettersom den innebærer at et injiserbart opioid inntas under tilsyn to ganger om dagen, i tillegg til at pasienten får en moderat dose av et langtidsvirkende opioid (f.eks. metadon). Klinikken må derfor utformes både som et trygt og forsvarlig medisinsk miljø (både for pasienten og de ansatte), og som et hyggelig miljø for pasientene som må møte opp der flere ganger om dagen. Samtidig er det sannsynlig at medikamentet, som er et injiserbart hurtigvirkende opioid, vil fordre et høyere sikkerhetsnivå med ekstra sikkerhetstiltak. I resten av dette dokumentet drøfter vi flere problemstillinger knyttet til denne formen for høyintensiv behandling.

En annen måte å visualisere CoC på er å se på spekteret av LAR-behandlingsformer sammen med ressursene som kreves og utfallene av behandlingen. Figur 3 nedenfor illustrerer dette spekteret, der HAB er behandlingen med høyest intensitet, som er forbundet med et stort behov for ressurser (ansatte, kostnader) og en betydelig medisineringsbyrde for pasientene. Samtidig medfører denne intensive behandlingens art i seg selv en redusert mulighet for sysselsetting og reintegrering i samfunnet. Fra et slikt perspektiv er det klart at dette alternativet ikke vil kunne erstatte eksisterende

behandlingsmåter, men snarere tar sikte på å nå ut til en avgrenset målgruppe med personer hvor standardforløpet i LAR ikke har oppnådd tilfredsstillende stabiliserende effekt. I tillegg illustrerer det behovet for å vurdere HAB-tilnærmingens rolle opp mot CoC-skalaen, der pasienten ideelt sett går over til en mindre intensiv behandlingsform når dette er mulig.

Figur 3: Spekteret av opioidagonistbasert behandling i LAR



Som vi ser av denne modellen, er behandlinger med bruk av perorale langtidsvirkende agonister (metadon og buprenorfin) behandlingsformer av moderat intensitet, som også er standardtilnærmingen til behandling per i dag. Disse behandlingsformene anses også som den kliniske standarden for behandling av opioidavhengighet i Norge. Selv om de har en rekke likheter, er det også en del som gjør at de skiller seg fra hverandre. Det er et ønske at 24timers morfin tabletter (SROM) blir tilgjengelig som et mulig medikamentvalg i LAR i fremtiden (merket med stiplet linje i figuren, ettersom det ikke er tilgjengelig for LAR i Norge per i dag). Tabell 1 nedenfor gir en oversikt over de to eksisterende alternativene for farmakologisk behandling av opioiddominert ruslidelse, samt fordeler og ulemper ved hver av dem (*Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet* 2010; Timko, Schultz, Cucciare, Vittorio, & Garrison-Diehn, 2016; Whelan & Remski, 2012).

Tabell 1: Alternativer for farmakologisk behandling av opioiddominert ruslidelse

	Metadon	Buprenorfin
Eksempler på merkenavn	N/A	Subutex® Suboxone® (med nalokson)
Farmakologi	<ul style="list-style-type: none"> • Full opioidreseptoragonist • Langsom virkning • Lang eliminasjonstid (halveringstid på 24–36 timer) 	<ul style="list-style-type: none"> • Partiell opioidagonist og blandet opioidagonist/-antagonist • Langsom virkning • Lang effekt (36–48 timers halveringstid)

Inntaksmåte	<ul style="list-style-type: none"> • Oral løsning (typisk 80–150 mg daglig) • Orale tabletter 	Resoriblett (sublingval tablett), maks. 24 eller 32 g per dag Sublingval film eller Espranor: frysetørret (lyofilisat til oralt inntak)
Doseringshyppighet	<ul style="list-style-type: none"> • En gang om dagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Pasienten må unngå inntak av opioider minst 6 timer før oppstart for å unngå abstinenssymptomer • Daglig dosering basert på klinisk effekt (dosering annenhver dag er også mulig)
Ramme for behandlingen	<ul style="list-style-type: none"> • Døgnpasientklinikker • Dagsentre 	<ul style="list-style-type: none"> • Lavterskelklinikker • Døgnpasientklinikker • Dagsentre
Ulemper	<ul style="list-style-type: none"> • Økt potensial for misbruk • Ingen overdosebegrensende faktorer • Risiko for hjertesykdom (forlenget QT-intervall) • Påvirkning av sentralnervesystemet kan ha sederende effekt • Akkumulering 	<ul style="list-style-type: none"> • Partiell agonisme kan begrense den maksimale effekten • Tilgjengelig maksdose er kanskje ikke tilstrekkelig høy for enkelte pasienter • Pasientpreferanse for metadon
Fordeler	<ul style="list-style-type: none"> • Gunstigere for pasienter med angst, sterk uro og psykotiske reaksjoner • Enkelt tilsyn med inntak (oral mikstur) • Færre risikoer (oralt inntak) • Redusert bruk av illegale opioider og økt retensjon (særlig med doser >60 mg og fleksibel dosering) • Bedre retensjon enn med buprenorfin/nalokson 	<ul style="list-style-type: none"> • Redusert overdoserisiko • Lavere potensial for misbruk • Lavere risiko ved injisering (i kombinasjon med nalokson) • Dosering daglig eller annenhver dag • Færre abstinenssymptomer ved seponering av behandling • Redusert risiko for hjertesykdom

Selv om disse medikamentene har vært gunstige for mange, finnes det fortsatt grupper som ikke oppnår tilfredsstillende effekt i behandlingen med dem. Forebygging av tilbakefall er en løpende problemstilling, og mange pasienter som starter på metadonbasert behandling, avslutter behandlingen og faller tilbake til bruk av illegale opioider (Nosyk et al., 2010; Reisinger et al., 2009; Timko et al., 2016). En norsk studie fant at en tredjedel av en kohort av pasienter avbrøt behandlingsopplegget i løpet av de første 18 månedene (Bukten, Skurtveit, Waal, & Clausen, 2014). Mer eksperimentelle behandlingstilbud som depotinjeksjoner med naltrexon, depotinjeksjoner med buprenorfin, langtidsvirkende morfin, injiserbar hydromorfon samt diacetylmorfin (heroin) kan være gunstig for dem som tidligere har falt utenfor eksisterende behandlingstilbud.

Langtidsvirkende peroral morfin (SROM – slow-release oral morphine), som hovedsakelig har blitt brukt innen smertebehandling, kan være et alternativt opioidmedikament i LAR. Gjennomgang av ikke-underlegenhetsstudier og ekvivalensstudier av SROM sammenlignet med LAR viser ikke store

forskjeller i resultater (M. Ferri, Minozzi, Bo, & Amato, 2013; Mosdøl, Ding, & Hov, 2017). Langtidsvirkende morfin er det ledende medikamentet innen LAR i Østerrike, der 55 % av pasientene bruker dette (*Austria Country Drug Report 2017*, 2017). Fra et farmakologisk synspunkt kan SROM være det foretrukne medikamentet i kombinasjon med hurtigvirkende injiserbare opioider i HAB, fremfor metadon.

I tillegg til farmakologiske behandlinger kan avholdenhet være ønskelig for noen i løpet av rehabiliteringsprosessen. Slik avholdenhetsorientert behandling må imidlertid brukes med varsomhet. Avgiftning uten påfølgende medikamentell behandling er forbundet med høy grad av tilbakefall og økt risiko for overdose på grunn av nedsatt toleranse (Clausen, 2015; Ravndal & Amundsen, 2010). Metadon er vist å være mer effektivt for behandling av heroinavhengighet enn ikke-farmakologiske tilnærminger (Mattick et al., 2009). Ulike kontrollerte studier, systematiske gjennomganger og epidemiologiske studier har vist at man med behandling med metadon eller buprenorfin oppnår enestående gode resultater på lang sikt når det gjelder behandlingsretensjon, redusert bruk av illegal heroin, redusert dødelighet og redusert kriminalitet, sammenlignet med brukerne som deltar i avholdenhetsbasert behandling (Srivastava, Kahan, & Nader, 2017).

Anbefaling

Injiserbare hurtigvirkende opioider som diacetylmorfin (heroin) og hydromorfon representerer den mest intensive behandlingsformen på continuum of care-skalaen, og bør forbeholdes dem som har alvorlig grad av opioiddominert ruslidelse, og hvor standardforløpet i LAR ikke har gitt tilfredsstillende stabiliserende effekt.

2.3 Diacetylmorfin

Diacetylmorfin, eller heroin, er en lipofil morfinester som har farmakologiske likheter med morfin. Stoffet har svært kort halveringstid, men har etter intravenøs injeksjon en nærmest umiddelbar virkning på sentralnervesystemet etter rask transport over blod-hjernebarrieren (Klous, Van den Brink, Van Ree, & Beijnen, 2005).

Det ble først utviklet som en hostedempende medisin på 1800-tallet, og de smertestillende egenskapene ble først kartlagt flere tiår senere. På grunn av de avhengighetsskapende egenskapene opphørte klinisk bruk av stoffet de fleste steder, unntatt i Storbritannia (Klous, Van den Brink, et al., 2005). Farmasøytisk heroin har blitt brukt til å behandle visse grupper av behandlingsresistente opioidavhengige grupper i flere tiår i en rekke europeiske land. Dette drøftes nærmere i del 2.2. De ulike måtene å innta farmasøytisk heroin på drøftes i del 4.3.2.

2.4 Bakgrunnen for de eksisterende heroinbehandlingsprogrammene

I over hundre år har heroin blitt foreskrevet for heroinavhengighet (J. Strang et al., 2015). På 1990-tallet lanserte den sveitsiske forbundsregjeringen en ny narkotikapolitikk, der HAB var inkludert som en innovativ behandlingstilnærming (Uchtenhagen, 2017). Den sveitsiske HAB-modellen ble senere brukt og tilpasset i Nederland, Tyskland, Spania, Canada og England (Uchtenhagen, 2017).

HAB tilbys i dag i minst 58 klinikker i 8 land (Canada, Danmark, England, Tyskland, Nederland, Spania, Sveits og Belgia), der fire av landene tilbyr HAB som en del av standardbehandlingssystemet (Uchtenhagen, 2017). Den totale kapasiteten som brukes på HAB i dag er relativt minimal, og omfatter færre enn 1 % av alle pasientene i vedlikeholdsbehandling med agonistpreparater i disse landene. Selv

i Sveits, som har 23 HAB-klinikker (to av dem i fengsler), er prosentandelen på bare 9 % av dem som deltar i LAR-behandling (Uchtenhagen, 2017).

En rekke randomiserte kontrollerte studier (RCT-er) har blitt implementert i disse landene, og har i sum bidratt til nærmere førti år med erfaringer. Selv om det er noe variasjon mellom prøveprosjektene, har det vært en tendens til at deltakerne er menn og over 35 år, har brukt heroin i minst ti år og har vært gjennom minst tre tidligere forsøk på behandling av opioidavhengighet, primært med bruk av metadon. Flertallet av RCT-ene har sammenlignet HAB med inntak av heroin under tilsyn i kombinasjon med eventuell peroral metadon, med bruk av kun peroral metadon, hos pasienter som har vært lite mottakelige for behandling innen LAR. Et lite antall andre studier har vurdert å ta i bruk overvåket inntak av heroin med ulike inntaksmåter (injisering eller inhalering), eller sammenlignet injiserbar metadon inntatt under tilsyn med optimalisert peroral metadon.

En rekke systematiske gjennomganger har evaluert effekten heroinassistert behandling har på retensjonen av pasienter (Dalsbo, Steiro, Hammerstrom, & Smedslund, 2010; M Ferri, Davoli, & Perucci, 2011; J. Strang et al., 2015). Basert på data fra åtte prøveforsøk (n=2032 deltakere) konkluderte Dalsbo og kollegene med at man ikke kunne konkludere med sikkerhet basert på de tilgjengelige dataene (Dalsbo et al., 2010). I en systematisk Cochrane-gjennomgang konkluderte Ferri m.fl. med at funnene støtter heroin som den mest effektive løsningen for retensjon av pasienter som ikke har hatt effekt av konvensjonelle behandlingsformer (M Ferri et al., 2011). Strang m.fl. konkluderte også i favør av injeksjon av heroin under tilsyn når det gjaldt behandlingsretensjon (J. Strang et al., 2015). Timko m.fl. har fokusert på studier publisert etter 2010, og konkluderer også med at heroinassistert behandling, sammenlignet med behandling med peroral metadon, var forbundet med større retensjon av opioidavhengige pasienter som var kategorisert som lite mottakelige for ordinær behandling (Timko et al., 2016).

Sett under ett støtter funnene altså at det er kliniske fordeler ved HAB for pasientpopulasjoner som tidligere har vært ansett som «hard to treat». Det er imidlertid behov for mer forskning på dette, noe vi ser nærmere på i del 5.

2.5 Den danske modellen

Erfaringene fra Danmark ble ansett å være mest relevante for den norske utviklingen av HAB. Arbeidsgruppen besøkte to av de største danske klinikkene, som er lokalisert i København («Valmuen») og i Odense. Mange av anbefalingene til programutforming som er presentert i dette dokumentet, trekker veksler på tilbakemeldinger og erfaringer fra ansatte og pasienter ved institusjonene i Danmark. Relevante aspekter fra den danske modellen er belyst i hele dette dokumentet.

I Danmark ble HAB introdusert i 2010, og det er for tiden fem HAB-klinikker i landet (i København, Odense, Hvidovre, Esbjerg og Århus). Den danske modellen var basert på protokollen for de britiske prøveprosjektene med bruk av heroin (RIOTT; Randomized Injectable Opioids Treatment Trial) som ble gjennomført fra 2004 til 2008. En forenklet beskrivelse av intervensjonen dannet dermed grunnlaget for den danske behandlingsmodellen. Heroinassistert behandling i Danmark var imidlertid ikke utformet som et kontrollert prøveprosjekt, men mer som en permanent behandlingsmodell fra starten av. Det har imidlertid vært lite formell evaluering av erfaringene fra Danmark så langt.

Gjeldende lovgivning og rammene for behandlingen er beskrevet i den danske Sundhedsstyrelsens retningslinjer fra 2010, men de fem HAB-klinikkene har egne lokale kliniske instruksjoner knyttet til lokale

forhold som fysisk lokalitet, åpningstider, tilleggstjenester samt koordinering og samordning av tjenester.

I den første klinikken arbeidsgruppen besøkte, Valmuen, hadde bystyret i København besluttet å etablere en frittstående institusjon for behandling av heroinavhengighet. Hos Valmuen kan pasientene oppholde seg på institusjonen i åpningstiden (09.00–17.00). Her finner man et injeksjonsområde, en kafé med kaffe og datamaskiner tilgjengelig og områder der pasientene kan oppholde seg gjennom dagen. Minst fire helsearbeidere og to pedagogisk ansatte er til stede på klinikken i åpningstiden, normalt også i helgene. På dagtid i ukedagene er klinikken også bemannet med leger, en sosialarbeider, instituttleder og en sekretær. Klinikken i København var opprinnelig planlagt å ha kapasitet til 120 pasienter. Våren 2012 hadde antallet imidlertid blitt redusert til 80 pasienter.

Den andre klinikken arbeidsgruppen besøkte, klinikken i Odense, er en del av et større dagsenter for LAR-behandling. Senteret ligger om lag 15 minutters gange fra Odense stasjon. Pasientene må generelt forlate senteret i tiden mellom 12.00–15.00, men kan delta på organiserte aktiviteter i regi av ansatte i sosialomsorgen på dagtid. Noen av pasientene her drar hjem mellom de to dosene som inntas under tilsyn, mens andre drar til en kommunal kafé eller annet i påvente av å returnere for dagens andre dose.

Odense-klinikken har fem sykepleiere og én lege til stede på heroinavdelingen hver dag. I tillegg arrangeres det gruppeaktiviteter for pasientene med jevne mellomrom. Gruppen møtes en gang i uken i tidsperioden mellom dagens to injeksjoner, og aktivitetene kan for eksempel være ekskursionser utenfor klinikken. Klinikken i Odense var opprinnelig dimensjonert med tanke på 30 pasienter, men betjener for tiden 103 pasienter. Denne klinikken er dermed den eneste av de fem klinikkene som har flere brukere enn det som opprinnelig var planlagt.

3 Prosjektmål

I likhet med målene for LAR i Norge anbefales det at HAB har som mål å:

- hjelpe personer med opioidavhengighet til å oppnå forbedret livskvalitet
- tilby pasientene individuell hjelp og støtte til å endre situasjonen de er i, gjennom økt mestring og styrket funksjonsnivå
- redusere helserisikoene og konsekvenser knyttet til ikke-medisinsk bruk av opioider

I tillegg må de prosjektspesifikke målene ta sikte på å:

- **nå ut til den spesifikke gruppen pasienter hvor standardforløpet i LAR ikke har gitt tilfredsstillende stabiliserende effekt.**

4 Prosjektutforming

4.1 Rekruttering av deltakere

4.1.1 Målgrupper

Legemiddelassistert rehabilitering i Norge har som mål å hjelpe opioidavhengige personer. Heroinassistert behandling skal være rettet mot den samme målgruppen som LAR, med unntak av at det skal være et særlig fokus på å hjelpe dem som ikke har oppnådd god nok effekt av de mindre intensive behandlingstilbudene i LAR. Disse personene beskrives ofte som «hard to treat», ettersom de har prøvd tradisjonelle behandlingstilbud uten at de har oppnådd god og/eller langvarig rehabilitering. Noen kan også anses som «hard to reach» – personer som ikke er i behandling og har lite eller ingen behandlingserfaring, for eksempel dem som har hatt svært lite kontakt med helsetjenesten i forbindelse med rusmisbruket, og som kanskje er uinteressert i det etablerte behandlingstilbudet; dvs. standard LAR. Den primære målgruppen bør være opioidavhengige i «hard to treat»-gruppen, men personer som er «hard to reach» kan også inkluderes på grunnlag av en individuell behovsvurdering. Imidlertid vil en mer standard LAR-behandling med lavere intensitet og med langtidsvirkende perorale LAR-legemidler som hovedregel være primæralternativet for personer med ingen eller begrenset erfaring med LAR. Hele underlagsmaterialet som belyser fordelene ved HAB, er utviklet på grunnlag av prøveprosjekter rettet mot «hard to treat»-gruppen, det vil si dem som ikke har kunnet nyttiggjøre seg standard LAR-behandling (J. Strang et al., 2015).

Anbefaling

HAB bør være målrettet mot «hard to treat»-målgrupper som bruker heroin, og hvor standardforløpet i LAR ikke har gitt tilfredsstillende stabiliserende effekt. Dette bør gjelde på lik linje for begge/alle HAB klinikkene som inkluderes i prosjektet.

4.1.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjons- og eksklusjonskriteriene anbefales å være litt smalere enn for LAR, ettersom intensjonen er å behandle folk som er kvalifisert for, men ikke har oppnådd god nok effekt av LAR, og også fordi HAB er den mest intensive behandlingsformen. Det overordnede målet på systemnivå bør være å tilby adekvat behandling på det behandlingsnivået (jfr. CoC-modellen) som innebærer den minste pasient- og personalbyrden. Dette innebærer at HAB fortrinnsvis skal målrettes mot personer som har brukt heroin (primært intravenøst) i mange år uten å ha oppnådd god behandlingseffekt gjennom tradisjonell LAR-behandling. Følgende forslag til inklusjons- og eksklusjonskriterier baseres på tidligere studier og forsøk som underlagsmaterialet er utviklet på grunnlag av (Naber, 2006). Avhengig av interessen fra og tilgangen til kvalifiserte deltakere kan inklusjonskriteriene eventuelt måtte justeres underveis for å sikre tilstrekkelig høy deltakelse.

Målet for behandlingen bør være å yte helsehjelp til dem som trenger det mest, og som holder til i en av de to byene prøveprosjektet finner sted i. Prosjektet skal ideelt sett ikke innebære begrensninger basert på bosted for personer som er interesserte i å delta, og refusjon av reiseutgifter bør vurderes finansiert gjennom prosjektet. Et viktig forskningsspørsmål vil være å kartlegge hvor mange av pasientene som deltar, som har bosted utenfor byene i studien. Dette kan være nyttig informasjon dersom prosjektet skal videreføres etter at prosjektperioden er over. I Danmark har det vist seg å være betydelig etterspørsel etter tilbudet og stor vilje til å reise for å delta – klinikken i København har deltakere som reiser i mer enn to timer hver dag for å komme til klinikken. Dersom et tilbud om

behandling som omfatter personer i andre kommuner imidlertid viser seg å være for logistikkmessig krevende for gjennomføringen av prosjektet, kan det også vurderes å begrense deltagelse til kun personer som bor i prosjektkommunene.

Heroinassistert behandling skal, ut fra målsettingen med prosjektet, være så inkluderende som mulig, og ikke baseres på at man bare velger ut kandidatene som har størst sannsynlighet for å fullføre behandling. Målgruppen vil høyst sannsynlig omfatte personer med alvorlige komorbide somatiske og psykiatriske lidelser, og disse bør dermed ikke automatisk utelukkes. Eksklusjonskriteriene som foreslås nedenfor har til hensikt å i første rekke identifisere personer som kan oppleve forhøyet risiko ved å delta i behandlingen, f.eks. økt risiko for å utvikle serotonergt syndrom ved samtidig bruk av MAO-hemmere. For det andre skal eksklusjonskriteriene identifisere personer som ikke vil være i stand til å overholde dette svært intensive behandlingsregimet, ettersom ustabilitet i behandlingsforløpet innebærer økt risiko for overdoser. Ved samtidig bruk av benzodiazepiner anbefales det at pasientene behandles på samme måte som ved LAR forøvrig.

Det anbefales at gravide eller ammende kvinner ikke deltar i prosjektet. Ettersom det ikke er vist at HAB er egnet for gravide, er det mer hensiktsmessig at denne pasientgruppen heller får tilbud om eksisterende og mer etablerte behandlingsformer, for eksempel gjennom tradisjonell LAR-behandling.

Følgende punkter inneholder forslag til inklusjons- og eksklusjonskriterier samt indikasjoner for overføring av pasienter fra HAB til behandlinger med lavere intensitetsnivå:

Inklusjonskriterier:

- opioidavhengighet som gjeldende hoveddiagnose iht. ICD-10-klassifiseringen
- aktiv daglig heroinbruk eller fortsatt heroinbruk under LAR
- dokumentert tidligere forsøk på/erfaring med LAR i løpet av de siste 24 månedene
- evne til å etterleve vilkårene for behandlingen/prosjektet
- skriftlig samtykke i å etterleve vilkårene for behandlingen (herunder nødvendig screening, spørreskjemaer og testing)
- ELLER pasienter som har utvist spesiell egnethet og potensial for å dra nytte av prosjektet, og som er i stand til å overholde og samtykke i vilkårene for behandlingen

Eksklusjonskriterier:

- alle aktive eller ubehandlede psykiske lidelser som vil gjøre pasienten ute av stand til å gjennomføre behandlingen
- regelmessig bruk av MAO-hemmere
- eventuelle aktive eller ubehandlede somatiske lidelser som er kontraindisert for HAB, som alvorlig astma eller KOLS, alvorlig hjertearytmi, prostatahypertrofi (med urinretensjon), alvorlig nyresvikt, alvorlig leversykdom eller insulinavhengig diabetes mellitus
- aktiv ubehandlet alkohol avhengighetslidelse
- personer som soner en fengselsstraff, eller forventes å fengsles innen 3 måneder etter tidspunktet for registrering
- gravide eller ammende
- personer som etter behandlingsapparatets oppfatning fremstår som ute av stand til å overholde vilkårene for prosjektet

Overføring av pasienter fra HAB:

På samme måte som med LAR skal HAB være en inkluderende behandlingsform med fokus på deltakelse fremfor utelukkelse. Likevel kan pasienter tas ut av behandlingen ved kontraindikasjoner for legemidlene som brukes, dersom de ikke lenger er villige eller i stand til å overholde vilkårene for deltakelse i HAB, hvis de utgjør en fare for seg selv eller andre eller på annen måte utgjør en risiko for sikker og forsvarlig oppbevaring og bruk av legemidlene.

HAB-behandlingsformen er svært intensiv og krever hyppig oppmøte på daglig basis. Hvis en pasient går glipp av en dose eller flere doser, kan dette ha innvirkning på toleransen deres – og dermed også pasientens sikkerhet. Manglende evne til å overholde behandlingsregimet kan gjøre det nødvendig å ta personen ut fra prosjektet og overføre vedkommende til et mer passende behandlingsalternativ/-nivå. Pasienter som tas ut av prosjektet eller som frivillig velger å tre ut, skal overføres til en mindre intensiv behandlingsform, i hovedsak personlig tilpasset behandling med peroral metadon (eller SROM).

Pasienter bør overføres i følgende tilfeller:

- dersom pasienten har alvorlige komplikasjoner i forbindelse med behandlingen, der det etter klinisk vurdering ville vært uforsvarlig å fortsette med behandlingen
- dersom en pasient går glipp av 4 behandlinger, bør det vurderes på individuelt grunnlag om et annet behandlingsalternativ er bedre egnet for vedkommende
- ved vold eller trusler mot ansatte eller andre pasienter
- ved tyveri av foreskrevne medisiner
- pasienten velger frivillig å trekke seg

Anbefaling

Det skal ideelt sett ikke være et krav at pasientene har registrert bosted i noen av byene som er omfattet av prosjektet (Oslo og Bergen). Ved behov kan det eventuelt vurderes å begrense tilbudet til kun personer med bosted i prosjektkommunene.

Pasienter kan inkluderes dersom de har:

- opioidavhengighet som gjeldende hoveddiagnose iht. ICD-10-klassifiseringen
- aktiv daglig heroinbruk eller fortsatt heroinbruk under LAR
- dokumentert tidligere forsøk på LAR de siste 24 månedene
- evne til å etterleve vilkårene for behandlingen
- skriftlig samtykket til å etterleve vilkårene for behandlingen (herunder nødvendig screening, spørreskjemaer og testing)
- **ELLER pasienter som har utvist spesiell egnethet og potensial for å dra nytte av prosjektet, og som er i stand til å overholde og samtykke i vilkårene for behandlingen**

Pasienter utelukkes på grunnlag av:

- aktive eller ubehandlede psykiske lidelser som vil gjøre pasienten ute av stand til å fullføre behandlingen
- regelmessig bruk av MAO-hemmere
- eventuelle aktive eller ubehandlede somatiske lidelser som er kontraindisert for HAB-behandling, som alvorlig astma eller KOLS, alvorlig hjertearytmi, prostatahypertrofi (med urinretensjon), alvorlig nyresvikt, alvorlig leversykdom eller insulinavhengig diabetes mellitus

- **aktiv ubehandlet alkohol avhengighetslidelse**
- **personer som soner en fengselsstraff, eller forventes å fengsles innen 3 måneder etter tidspunktet for registrering**
- **gravide eller ammende**
- **personer som etter behandlingsapparatets oppfatning fremstår som ute av stand til å overholde vilkårene for prosjektet**

Pasienter kan overføres fra / tas ut av prosjektet:

- a) dersom pasienten har alvorlige komplikasjoner i forbindelse med behandlingen, der det etter klinisk vurdering ville vært uforsvarlig å fortsette med behandlingen**
- b) dersom en pasient går glipp av 4 behandlinger, bør det vurderes på individuelt grunnlag om et annet behandlingsalternativ er bedre egnet for vedkommende.**
- c) ved vold eller trusler mot ansatte eller andre pasienter**
- d) ved tyveri av foreskrevne medisiner**
- e) dersom pasienten velger frivillig å trekke seg**

4.1.3 Rekrutteringsplan

På steder med et eksisterende HAB-tilbud (internasjonalt) utgjør HAB-pasientene mellom >1 %–12 % av alle pasienter som deltar i et behandlingsprogram for opioidavhengighet (Timko et al., 2016). Basert på erfaringene fra HAB i Danmark forventes det at prosjektet kommer til å rekruttere 100–200 pasienter i Oslo og 50–100 i Bergen, med et mål om å nå en pasientpopulasjon som utgjør rundt 10 % av dem som deltar i standard LAR-behandling i nedslagsfeltet for de to prosjektlokalitetene.

Pasientene rekrutteres til LAR-behandling via henvisning fra fastleger, spesialister, helsepersonell i fengsler samt annet helsepersonell med henvisningsrett. Ettersom HAB-målgruppen er personer som ikke har oppnådd god nok effekt av de mindre intensive behandlingsalternativene i LAR, er det trolig nødvendig med forsterket rekrutteringsinnsats for å nå ut til disse. Rekrutteringen bør initieres av personell fra de foreslåtte prosjektklinikkene, lavterskeltjenester, brukerorganisasjoner og andre instanser som er i kontakt med målgruppene i de deltakende kommunene. Plakater og brosjyrer kan brukes til å tiltrekke potensielle deltakere. I andre studier har det forekommet at rekrutteringsprosessene har tatt lengre tid enn forventet, noe som medførte at rekrutteringsperioden ble forlenget (Gartry, Oviedo-Joekes, Laliberte, & Schechter, 2009). Den foreslåtte første rekrutteringsperioden for dette prosjektet er ett år, men må kanskje justeres avhengig av selve rekrutteringsforløpet. Rekruttering bør skje fortløpende i prosjektperioden helt frem til evalueringen av prosjektet publiseres (dvs. etter 4 år).

Generelt må alle pasienter som skal få tilgang til spesialisttjenester i det norske helsevesenet ha en henvisning fra primærhelsetjenesten. Dette bør også være hovedregelen for HAB, slik det er for LAR. For å senke terskelen for behandling anbefales det imidlertid at det tilbys en mulighet for «selvhenvising» dersom klinikkene utstyres med kompetente «inntaksteam». I så fall må det imidlertid innhentes en formell henvisning fra primærhelsetjenesten som en proformaprocedyre. Ettersom HAB i likhet med LAR vil baseres på samarbeid mellom spesialisthelsetjenesten og kommunehelsetjenesten, bør det være et krav for å kunne delta i HAB at kommunehelsetjenestene som er aktuelle for pasienten, er informert og involvert før oppstarten av HAB.

Andre har satt sammen en sjekklister som skal bidra til å øke potensielle kandidaters villighet til å delta i farmakologiske prøveprosjekter for opioidavhengige personer (Neale, Tompkins, McDonald, & Strang, 2018). Listen inneholder veiledninger knyttet til prosjektgjennomføring, legemidler, populasjon og

relasjoner, og gir praktiske og anvendbare anbefalinger for styrking av forsker-pasient-forholdet. Disse prinsippene er hensyntatt ifm. prosjektutformingen (se del 4.3) og -implementeringen (se del 4.4).

Anbefaling

Prosjektet bør ha som mål å rekruttere 150–300 pasienter (100–200 i Oslo og 50–100 i Bergen).

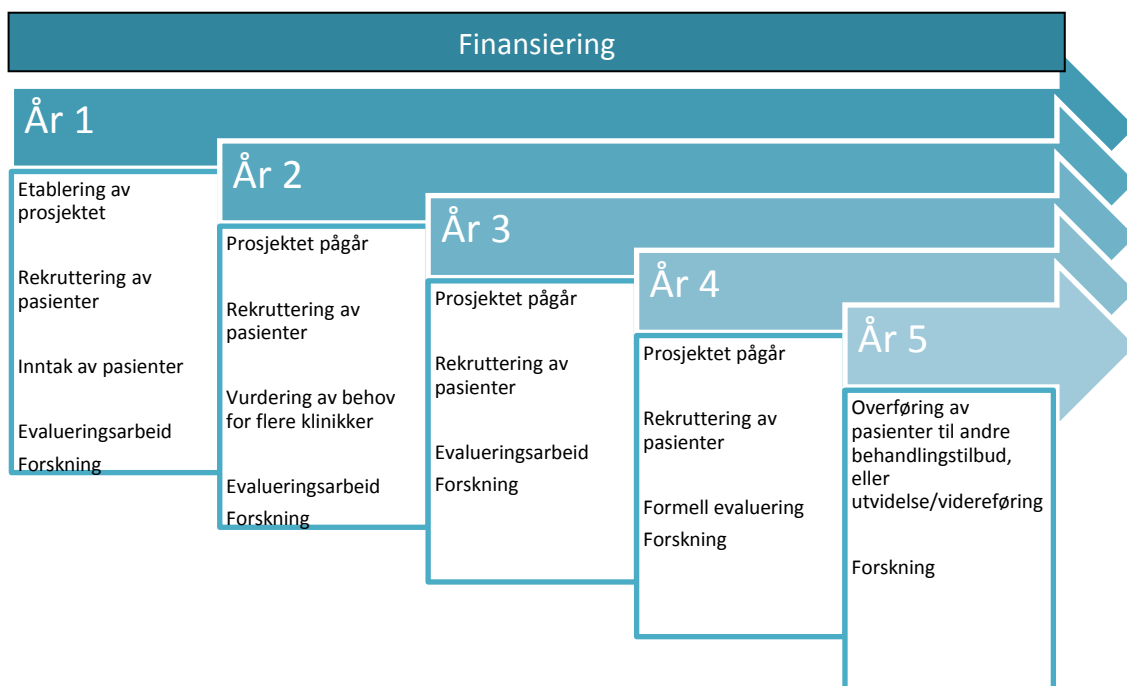
Informasjon om rekrutteringen bør tilgjengelig gjøres blant annet av personell fra de foreslåtte prosjektklinikkene, lavterskeltjenester, brukerorganisasjoner og andre instanser som er i kontakt med målgruppene i de deltakende kommunene.

Som hovedregel vil en ekstern henvisning kreves for at pasienten skal kunne delta i prosjektet. Dersom klinikkene har personell som kan rettighetsvurdere og skrive inn pasienter til behandling direkte (egne «inntaksteam»), bør pasientene kunne 'henvise seg selv' direkte til klinikkene for en direkte vurdering av hvorvidt de kvalifiserer.

4.2 Varighet og gjennomføring av studien

Den foreslåtte studien har en varighet på fem år totalt, med ett første år med hovedfokus på inklusjon, og opptil ett år i etterkant for å muliggjøre en etisk og hensiktsmessig overgang til annen egnet behandling / behandlingsformer av lavere intensitet, for eksempel metadonbehandling, dersom HAB skal avsluttes (figur 4). Dette utgjør en samlet prosjektperiode på fem år (1+3+1). Inntak til klinikkene skjer på løpende basis de fire første årene, og fortsetter ut over dette dersom evalueringene tilsier at programmet skal videreføres. Formelle evalueringer (se del 5) gjennomføres fra år 2, og skal munne ut i en formell evalueringsrapport med anbefaling om å enten videreføre eller avslutte prosjektet ved utgangen av år 4. I forskningen skal det benyttes en datainnsamling som er basert på pasientrapporterte utfall og kjennetegn, som starter fra første dag i behandling og fra første år med behandlingen på systemnivå, og følges opp gjennom hele prosjektperioden på 4-5 år.

Figur 4: HAB-prosjektforløpet



Anbefaling

Prosjektet skal ha en total varighet på fem år (med ett år med særlig inklusjonsfokus og ett år for en eventuell overgangsfase på slutten). I løpet av det andre året bør det vurderes om en ytterligere klinikk (klinikk 2 i Oslo) trengs for å imøtekomme pasientenes behov/antall.

4.3 Behandling i prosjektet

4.3.1 Beskrivelse av behandling med opioidagonister

Innkjøpet av opioidbaserte medikamenter avhenger av hvilke produkter som skal brukes. Det finnes ulike kommersielle alternativer på markedet. Dette kan være multidose- eller éndosepulvere for injeksjon og herointabletter med lang og middels lang virketid; det finnes også andre injiserbare alternativer som eksempelvis hydromorfon eller morfin; og i tillegg finnes det langtidsvirkende alternativer som kan være aktuelle, som SROM og levometadon. Disse er også drøftet i denne delen med tanke på å diversifisere behandlingstilbudet.

Heroin

De danske klinikkene bruker Diaphin® 10g (bilde 1). Pulveret rekonstitueres i en stor multidoseflaske som kan brukes for opptil 30 pasienter om dagen. Den utblandete oppløsningen er kjemisk stabil i 72 timer. Fordelene ved dette preparatet er fleksibel dosering med lite svinn. I tillegg til dette injiserbare alternativet tilbyr de danske klinikkene også perorale alternativer (korttidsvirkende heroin tabletter og metadon tabletter). Diaphin® leveres også som herointabletter på 200 mg med langsom frigivelse av virkestoff. Disse ble imidlertid ikke brukt i det danske prosjektet. Det bør vurderes å inkludere tilbud om både injiserbar og peroral heroin, slik at pasientene har mulighet til å velge bort injeksjon. Peroral heroin skal imidlertid ikke kunne tas med hjem / ut av klinikken. Langtidsvirkende morfintabletter vil være mer relevant enn langtidsvirkende herointabletter.

Bilde 1: Diaphin® 10 g



Foto: AP (<https://www.n-tv.de/politik/Heroin-wird-Kassenleistung-article782775.html>)

I Storbritannia produserer selskapet Auralis farmasøytisk heroin til injeksjon med ulik styrkegrad (100 mg og 500 mg). Produsenten Wockhardt UK Ltd. produserer også éngangsampuller med frysetørret heroin som kan rekonstitueres med tanke på injeksjon, i 5 forskjellige doseringer (J Strang, Groshkova, & Metrebian, 2012).

Morfin

Ettersom morfin og heroin har nærmest identisk sammensetning, kan man vurdere om morfin også kan brukes som injeksjonspreparat. Morfin (injeksjon) har vært brukt i stor utstrekning i smertebehandling i flere tiår, men det er mangelfullt evidensgrunnlag knyttet til morfin i høye doser som et behandlingsalternativ for opioidavhengige pasienter. I en studie som sammenlignet høye doser av heroin kontra morfin for opioidavhengige pasienter, fant forskerne 16 tilfeller av alvorlige histaminreaksjoner som medførte at studien ble avsluttet før tiden da deltakerne gikk over fra heroin til morfin (Haemmig & Tschacher, 2001). I denne studien fikk deltakerne utdelt en daglig injiserbar morfindose på 597 mg. Ettersom det foreligger lite kunnskaper om bruken av morfin i behandling av ODR, anbefales det imidlertid ikke at dette brukes i dette prosjektet utenom evt som del av eget mindre utprøvende forsøk integrert i prosjektet. Langtidsvirkende peroral morfin kan likevel vurderes, og er nærmere omtalt i dette kapitlet.

Hydromorfon

En annen injiserbar opioidagonist som kan vurderes, er hydromorfon. I en randomisert dobbeltblind klinisk utprøving i British Columbia fant SALOME-studien at injiserbar hydromorfon ikke var dårligere enn injiserbar diacetylmorfin for personer som tidligere ikke hadde hatt god effekt av standard behandlingsmåter (Oviedo-Joekes et al., 2016). Deltakerne i studien kunne ikke gjette hvilket medikament de fikk utlevert (heroin eller hydromorfon), og retensjonsratene var stabilt over 75 % etter 6 måneders behandling.

Dersom prosjektet omfatter andre opioidalternativer som allerede er tilgjengelige og registrert i Norge, som hydromorfon, er anskaffelsesprosessen relativt enkel. Palladon® (hydromorfon) er et A-preparat, og er tilgjengelig i injiserbar form i doser på opptil 50 mg/ml. Prisen for de ulike opioidpreparatene er oppgitt i tabell 8 i kapittel 4.7 om finansiering.

Tabell 2 sammenligner fordeler og ulemper med hhv. heroin, morfin og hydromorfon. Selv om bruk av heroin for ODR er bedre dokumentert, tilbyr programmet i Canada hydromorfon på grunnlag av hvor effektivt dette viste seg å være i SALOME-studien. Dersom det skulle vise seg at tilbud om hydromorfon vil gjøre prosjektet mer akseptabelt og gjennomførbart, kan dette vurderes som et alternativ for pasienter som ikke har dratt nytte av standardbehandlingene. Ved å tilby hydromorfon som et alternativ åpner man også opp prosjektet for et mer variert utvalg av medikamentelle behandlingstilnærminger. Men selv om hydromorfon er tilgjengelig på det norske markedet i dag, er prisen høyere enn for heroin (se kapittel 4.7 om finansiering), noe som har innvirkning på hvor egnet medikamentet er for prosjektet sett under ett.

Tabell 2: Sammenligning av heroin, morfin, og hydromorfon

	Fordeler	Ulemper
Diacetylmorfin (heroin)	<ul style="list-style-type: none"> • bedre dokumentert effekt for behandling av opioiddominert ruslidelse • færre bivirkninger (kløe, rødhet, kvalme) enn morfin • foretrekkes ofte av brukere fremfor morfin (mer intens følelse av eufori enn ved bruk av morfin) 	<ul style="list-style-type: none"> • kan være forbundet med økt risiko for uheldige bivirkninger (sedasjon, kramper) sammenlignet med injiserbar hydromorfon • stigma • betydelige sikkerhetshensyn må tas • dyrt
Morfin	<ul style="list-style-type: none"> • godkjent legemiddel – større aksept • er allerede tilgjengelig for medisinsk bruk • er ikke forbundet med så omfattende sikkerhetshensyn som heroin • relativt billig 	<ul style="list-style-type: none"> • produserer flere histaminreaksjoner enn heroin • ikke tilstrekkelig dokumentert for behandling av opioiddominert ruslidelse • er kanskje ikke i stand til å tiltrekke seg og holde på pasienter som er interessert i heroinbehandling
Hydromorfon	<ul style="list-style-type: none"> • ikke dårligere enn behandling med injiserbar heroin • lignende resultater for redusert bruk av illegal heroin sammenlignet med farmasøytisk heroin 	<ul style="list-style-type: none"> • dyrere enn heroin (i Norge) • ikke like stort datagrunnlag som for behandling med heroin

(Haemmig & Tschacher, 2001; Oviedo-Joekes et al., 2016)

Langtidsvirkende orale agonister

Det anbefales at det også forskrives en langtidsvirkende oral agonist som kan fungere som en vedlikeholdsdose (nattdose) mellom dagens siste dose og den neste dosen påfølgende dag. I andre programmer varierte doseringen av metadon foreskrevet i kombinasjon med andre medikamenter fra 24 mg–60 mg (J. Bell, Belackova, & Lintzeris, 2018). Metadondoser kan også være nødvendig for pasienter i perioder der de er forhindret fra å kunne møte opp på klinikken hver dag, eller dersom de ønsker å ikke innta heroin den aktuelle dagen. Buprenorfin og Buprenorfin/nalokson egner seg ikke som slike tilleggslegemidler, ettersom de har en partiell agonist-virkning.

Langtidsvirkende peroral morfin kan også være en alternativ opioidagonist-behandling (Mosdøl et al., 2017). Studier har vist at SROM ga redusert sug etter heroin og kortere QTc-intervaller sammenlignet med metadon (Hammig et al., 2014). Når det gjaldt pasienter som ikke hadde oppnådd god nok effekt av metadonbehandling, opplevde de redusert stoffsug og forbedret fysisk og psykisk funksjon ved overgang til SROM (Kastelic, Dubajic, & Strbad, 2008). I British Columbia er SROM et av de anbefalte medikamentene ved behandling av ODR (når pasientene ikke har oppnådd god nok effekt av behandling med bruk av metadon og buprenorfin) (*A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder*, 2017). I Østerrike mottar 55 % av LAR-pasientene SROM (*Austria Country Drug Report 2017*, 2017). Langtidsvirkende peroral morfin (SROM) (med virkningstid over 12 timer eller 24 timer) ville vært ideelt i kombinasjon med behandling med injiserbar heroin. Selv om dette per i dag ikke er

registrert og tilgjengelig i Norge, kan det vurderes å brukes i prøveperioden som et importert 'uregistrert' legemiddel.

Å tilgjengeliggjøre SROM som ordinært alternativ i LAR anbefales også, og et slikt utvidet tilbud forventes å kunne redusere etterspørselen etter HAB, dersom det tilgjengelig gjøres for flere i LAR.

Selv om effekten av SROM er bedre dokumentert, er levometadon en langtidsvirkende agonist som kan vurderes. Levometadon brukes i Tyskland som et medikament i LAR-behandlingen, og kan gi redusert risiko for toleranseutvikling (Gutwinski et al., 2016). I en studie fra Berlin registrerte LAR-pasienter som fikk metadon eller levometadon, dosering og eventuelle bivirkninger (Schoofs et al., 2014). Pasienter som mottok levometadon rapporterte om betydelig større gastrointestinale problemer og irritabilitet. Forfatterne konkluderte med at metadon bør videreføres som førstelinjebehandling. Bruk av levometadon som eventuelt vedlikeholdsmedikament (nattdose) kan være aktuelt for videre forskning. På grunn av potensialet for feilmedisinering ved bruk av racemisk metadon og levometadon anbefales det at klinikken *kun* bruker levometadon dersom prosjektet tilbyr dette legemidlet som et alternativ, slik at potensielle doseringsfeil unngås (dvs enten eller, ikke både og).

Beslutningen om hvilke opioidmedikamenter som kan brukes i prosjektet, vil trolig avhenge av hva de ulike aktørene foretrekker, kostnadene og produktenes tilgjengelighet i Norge. Det anbefales imidlertid at det tilbys et utvalg med orale og injiserbare alternativer som gjør det mulig å diversifisere behandlingsoalternativene for denne gruppen «hard to treat»-pasienter.

Anbefaling

Et utvalg orale og injiserbare korttidsvirkende preparater bør tilbys som mulige behandlingsformer for pasientene som trolig vil kunne dra nytte av dette prosjektet. Injiserbar eller peroral heroin samt injiserbar hydromorfon synes å være egnede alternativer. Metadon, SROM eller levometadon er potensielle alternativer som kan forskrives i tillegg som vedlikeholdsdose (nattdose) mellom dagens siste dose og neste dose om morgenen.

Til syvende og sist avhenger beslutningen om hvilke medikamenter som skal tas i bruk i prosjektet, av hva de ulike aktørene foretrekker, kostnadene og produktenes tilgjengelighet i Norge.

4.3.2 Inntaksmåter

Opioider kan inntas på en rekke ulike måter, herunder ved intravenøs og intramuskulær injeksjon, perorale løsninger eller tabletter samt ved inhalasjon. Intravenøs injeksjon er en vanlig inntaksmåte ved heroinbruk, som også er ansett som den mest skadelige inntaksmåten (på grunn av risiko for overdose, urent produkt, forurenset utstyr, risiko for smittsomme sykdommer, abscesser, skader på blodårene etc.). Mange av komplikasjonene forbundet med injisering av heroin elimineres med farmasøytisk heroin, tilgang til sikkert utstyr og forsvarlige injeksjonsteknikker i et medisinsk miljø.

Heroin kan også inhaleres, enten ved røyking eller gjennom innånding av damper. Røyking har fordeler fremfor injisering, blant annet redusert risiko for overdoser. Det er også mindre invasivt enn injeksjon, og er ikke forbundet med de ovennevnte risikoene ved injeksjon (Klous, Van den Brink, et al., 2005). Med heroin kjøpt på gaten kan imidlertid oppvarmingen av ukjente og urene stoffer føre til at det dannes flyktige, giftige stoffer, uansett hvilken måte den inntas på. Røyking av heroin kan også ha

negativ påvirkning på luftveiene, men her trengs det mer forskning for å undersøke hvor mye av dette som skyldes samtidig bruk av tobakk (Buster, Rook, van Brussel, van Ree, & van den Brink, 2002).

Forskjellige farmasøytiske heroinpreparater har blitt undersøkt, og funnene er oppsummert i Tabell 3. Injisering og perorale tabletter synes å være best egnet for dette prosjektet og i den medisinske behandlingen for øvrig med tanke på effektivitet og tilgjengelighet. Intranasal heroin ville vært en ny behandlingsmåte i HAB, men det finnes per nå ikke et slikt alternativ med tilstrekkelig doseringsstyrke på markedet. Det eksisterende legemidlet (Ayendi®) har for lav konsentrasjon for opioidavhengige pasienter. En liten studie tok for seg intranasal diamorfinspray, der intravenøs administrering for opioidavhengige pasienter viste seg å være forbundet med lignende abstinensdempende effekter og øvrige fordeler som den intranasale løsningen (Mitchell, Lintzeris, Bond, & Strang, 2006). Resultatene var lovende, men det ser ikke ut til at et intranasalt alternativ med høy nok konsentrasjon er tilgjengelig. Røyking (brenning) kan være et alternativ, men dette er igjen forbundet med logistikkmessige utfordringer som tilstrekkelig ventilerte rom, og det at det er vanskeligere å påse at nøyaktig dose inntas, begrenser hvor realistisk gjennomførbart dette alternativet er. Inhalering etter volatilisering (fordamping) av heroin er mulig, og i rusbrukerforumene diskuterer brukerne denne måten å innta stoffet på (Breitbarth, Morgan, & Jones, 2018). Problemet her er imidlertid at det er vanskelig å ha nøyaktig tilsyn med doseringen. I en undersøkelse som kartla bruk av vaping-enheter for illegal bruk av narkotika, oppga 7 % at de hadde inhalert fordampet heroin (Blundell, Dargan, & Wood, 2017). E-sigaretter som gjør det mulig å innta fordampet farmasøytisk heroin ville vært en ny tilnærming, men innebærer at man måtte anskaffe et eget farmasøytisk preparat som var egnet for dette. Det farmasøytiske standard-heroinpulveret er et salt, som er bedre egnet til injisering. For å fordampe det må det være i en base-form, som diacetylmorfin-koffein-anhydrat som ble brukt i det kliniske prøveprosjektet i Nederland (Klous, Bronner, Nuijen, van Ree, & Beijnen, 2005; Klous, Nuijen, van den Brink, van Ree, & Beijnen, 2004). Her ble det rapportert at dette inhalerbare preparatet koster seks ganger det injiserbare eller perorale heroinpreparater gjør. I tillegg er det indikasjoner på at det kan være vanskelig å få tilgang til det medisinske produktet, som fremstilles i Nederland, utenfor Nederland.

Tabell 3: Farmasøytiske heroin- og hydromorfon-preparater

Metode	Tilgjengelige farmasøytiske preparater	Merke og dosering	Egnet for prosjektet
Injeksjon	<ul style="list-style-type: none"> Tilgjengelig i ulike doser Engangsampuller Flerbruksampuller (Danmark) Hydromorfon 	Diaphin® IV 10 g flaske Diamorfin, ampuller, 100 mg og 500 mg (Wockhardt) Diamorfin, pulver til injisering, 100 mg og 500 mg (Teva)	Ja
Inhalering (røyking)	<ul style="list-style-type: none"> Ikke tilgjengelig for øyeblikket 	N/A	N/A
Inhalering (etter fordamping) ^a	<ul style="list-style-type: none"> Utviklet for klinisk studie med koffeinanhydrat 	3:1 diacetylmorfinbase/koffeinanhydrat	Nei, ikke mulig å ha nøyaktig kontroll på dosering
Nebulisering	<ul style="list-style-type: none"> Sveitsisk studie fra 1998 	200 mg/ml testet ved anvendelse av 3 nebulisatorer	Nei, ikke praktisk gjennomførbart på grunn av

			tidkrevende/langdryg inntaksmåte
Intranasalt	<ul style="list-style-type: none"> Tilgjengelig for barn med alvorlige nociseptive smerter Britisk studie^b 	Ayendi® 1600 µg / spray (maks. dose 4,8 mg) Diamorfin hydroklorid-pulver rekonstituert med 0,9 % vanlig saltvann (400 mg/ml)	Nei, ikke mulig å oppnå tilstrekkelig høy dose Nei, ikke tilgjengelig på markedet
Oralt	<ul style="list-style-type: none"> Fines i tabletter med umiddelbar og langsom frigjøring (depottabl.) av virkestoff 	Diaphin® IR 200 mg Diaphin® SR 200 mg	Ja

^a(Klous et al., 2004), ^b(Mitchell et al., 2006)

Flertallet av tidligere HAB-studier har hovedsakelig benyttet seg av injiserbar heroin (Fischer et al., 2007), som vist i tabell 4. Ettersom tilveiebringelse av heroin er forbundet med en rekke restriksjoner, fant man i Vancouver ut at injiserbar hydromorfon kunne være et egnet lisensiert alternativ til diacetylmorfin. Både hydromorfon og diacetylmorfin ble utdelt under identiske omstendigheter, og man fant at både kriminalitet og bruken av gateheroin ble redusert og retensjonsratene økte som følge av dette (Oviedo-Joekes et al., 2016). Forfatterne konkluderte med at hydromorfon bør tilbys som et alternativ til diacetylmorfin når sistnevnte ikke er tilgjengelig eller er kontraindisert.

Tabell 4: Studier av heroinassistert behandling og inntaksmåter

Land	Inntaksmåter
Canada	Injisert heroin + injiserbar hydromorfon
Tyskland	Injisert heroin
Nederland	Injisert heroin + inhalert heroin
Spania (Andalusia)	Injisert heroin
Spania (Catalonia)	Oral heroin
Sveits	Injisert heroin + peroral heroin (hhv. korttidsvirkende og langtidsvirkende)
Danmark	Injisert heroin + peroral heroin (korttidsvirkende)

Ulike pasienter vil ha ulike preferanser for hvordan de ønsker å innta opioider. Slike preferanser er ikke statiske, og pasienter som vanligvis injiserer, kan også foretrekke ikke-injiserbare alternativer iblant. Erfaringer fra den danske klinikken i København viser at ca. 50% % av pasientene deres foretrakk/benyttet seg av intramuskulære injeksjoner, men det forekom også at pasientene ville «ta en pause fra injisering», og dermed ønsket å innta heroinen i tablettform. Pasientene ble også gitt perorale metadondoser som nattmedisin. Funn fra studiene i Sveits viste at 30 % av pasientene deres injiserte, mens resten valgte korttidsvirkende eller langtidsvirkende perorale tabletter. Tilbud om perorale legemidler kan gi brukerne en mulighet til å fase ut injisering, og dette bør derfor inngå som et alternativ i prosjektet.

Anbefaling

Prosjektet bør tilby pasientene både injiserbare og perorale opioidpreparater. Tilbud om perorale legemidler kan gi brukerne fleksibilitet i valg av inntaksmåte slik at de kan fase ut injisering, og dette bør derfor inngå som et alternativ i prosjektet.

4.3.3 Dosering og tidsplan for utdeling av medikamenter

Doseringen for hver enkelt deltaker må vurderes nøye, ettersom det er svært individuelt hva som er riktig dose for langtidsbrukere av opioider. Optimal dosering er titrert til et punkt der pasienten oppnår den kliniske effekten (reduisert eller eliminert bruk av og sug etter illegale opioider) og samtidig unngår bivirkninger, som eksempelvis oversedering, opioidindusert hyperalgesi og overdoser. I løpet av titreringsperioden kan dosen justeres for å finne den riktige trygge og effektive dosen for hver pasient. Den initiale titreringen av dosen kan normalt gjøres over en periode på 3–5 dager. I tre canadiske studier fant man at et regime med tre dagers opptrapping/stabilisering med injiserbar hydromorfon og diacetylmorfin gjorde at pasientene kunne komme opp på høye nok doser på en jevn og kontrollert måte. De konkluderte med at sikkerhet ikke er en barriere for implementering av denne typen behandling (Oviedo-Joekes et al., 2019). De danske klinikkene praktiserte et krav om 7 dagers stabil metadonbehandling som en forutsetning for å kunne starte opp behandling med heroin. Dette ble gjort både for å kunne bestemme den totale opioiddoseringen for pasienten, og for å vurdere pasientens evne til samarbeid og å overholde behandlingsregimet. En spesialisert lege skal være involvert i den individuelle titreringsdoseringen for hver pasient for å finne frem til den optimale doseringen.

Behandlingen bør være fleksibel nok til at pasientene selv kan bestemme fra dag til dag om de vil ha en, to eller ingen doser med heroin, samt om de ønsker et peroralt eller injiserbart preparat. Med denne fleksible tilnærmingen kan metadon brukes til å supplere behandlingen med passende doseekvivalenter på samme måte som i Danmark. Avhengig av hvilke opioider som blir valgt for prosjektet, må doseekvivalenter beregnes for de ulike opioidpreparatene. I Danmark omfattet standarddoseringen ved HAB heroin to ganger daglig pluss metadon. Generelt kan dette omfatte: 170 mg heroin IV (første dose) + 170 mg heroin IV (andre dose minst 3 timer senere) + 35 mg metadon (nattdose) (se tabell 1 i link) (*Vejledning om ordination af diacetylmorfin (heroin) ved opioidafhængighed*, 2019), men med individuell tilpasset til dose. Heroindosene kombinert med 35 mg metadon er ekvivalent til ca. 100 mg metadon i total opioidbelastning.

Ny dose skal ikke gis innen tre timer etter forrige dose. Dette kan oppnås enten gjennom et system som flagger om pasienten har returnert for tidlig, eller dersom klinikkens åpningstider gjør at dette ikke blir mulig (dvs. den første medisineringsperioden avsluttes kl. 11:00, og den andre medisineringsperioden begynner kl. 14:00) (se eksempel på tidsskjema nedenfor). Dersom klinikken opererer med åpningstider fra 08:00–18:00, kan en potensiell behandlingsflyt se slik ut:

8:00**Ansatte og pasienter ankommer klinikken**

- Personalets morgenmøte
- Pasientene trekker en kølapp
- Pasientene venter på tur i kafeen/venterommet

8:15**Pre-dosevurdering av pasienter begynner**

- Individuelle pre-dosevurderinger starter i konsultasjonsrommet med en sykepleier (inkl. alkotest)

8:15–11:00**Første utlevering av medikamenter**

- Utlevering av medikamenter
- Injeksjonsrom
- Observasjonsrom (20 minutter)
- Kafé/aktiviteter (valgfritt)

12:00–14:00**Klinikken er stengt**

- Personalmøter
- Kontakt med relevante tjenester

14:00–17:00**Andre utlevering av medikamenter**

- Utlevering av medikamenter (inkludert nattdosen med metadon)
- Injeksjonsrom
- Observasjonsrom (20 minutter)
- Kafé/aktiviteter (valgfritt)

17:00–18:00**Stengt**

- Medisineringslogger
- Dokumentasjon
- Kontakt med relevante tjenester

Dersom en pasient går glipp av en dose, må vedkommende følges opp. Det bør etableres rutiner for pasienter som har gått glipp av en eller flere doser, med retningslinjer for reduksjon av påfølgende dose og retitrering (avhengig av hvor stabilisert pasienten var og hvor mange doser pasienten har gått glipp av). Praksis i LAR i Norge er at dersom pasienten går glipp av 4 dager med behandling, kreves full omstart av medisineringsregimet. Dersom pasienten har gått glipp av én dag, skal vedkommende undersøkes av legen ved klinikken. I British Columbia var rutinen for stabiliserte pasienter som gjennomgikk injeksjonsbehandling, at dersom pasienten gikk glipp av 6 doser på rad eller to dagers behandling (avhengig av hva som forekom først), måtte de opplyse om årsaken til dette før de får enten sin vanlige dose eller en redusert dose basert på en klinisk vurdering. Dersom en stabilisert pasient har gått glipp av 9 doser på rad, eller tre dagers behandling (avhengig av hva som forekom først), må de opplyse om årsaken til dette og retitreres i samsvar med re-titreringsrutinen (*A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder*, 2017). Ettersom HAB-behandlingen er av svært intensiv art, foreslås det at tilfeller med uteblitte doser anses som alvorlige når det gjelder vurderingen av hvorvidt pasienten egner seg for behandlingen. Spesifikke retningslinjer for den initielle titreringen, doseringen, samtidig forskrivning av legemidler, doseringsfleksibilitet og doseringsekvivalenter skal inkluderes i utviklingen av prosjektets kliniske retningslinjer.

Anbefaling

En spesialisert fagperson (legen) skal være involvert i den individuelle titreringsdoseringen for å finne frem til den optimale doseringen for hver pasient.

Den initielle titreringen av dosen kan gjøres over en periode på 3–5 dager etter 7 dager med stabilisering med metadon.

Behandlingen skal være fleksibel og ha rom for at pasienten selv kan velge frekvensen (2 ganger injisering + 1 dose med langtidsvirkende opioid), inntaksmåte og preparat/legemiddelform der dette er mulig.

Ny dose skal ikke gis før det har gått minst 3 timer etter forrige dose.

Ettersom HAB-behandlingen er av svært intensiv art, foreslås det at tilfeller med uteblitte doser anses som alvorlige når det gjelder vurderingen av hvorvidt pasienten egner seg for behandlingen.

Spesifikke retningslinjer for den initielle titreringen, doseringen, samtidig forskrivning av legemidler, doseringsfleksibilitet og doseringsekvivalenter, fremgangsmåte dersom pasienten går glipp av doser samt overføring til mindre intensiv behandling skal inkluderes i utviklingen av prosjektets kliniske retningslinjer.

4.3.4 Observasjonsperiode

Pasientene bør observeres før og etter medikamentell behandling. Formålet med pre-dosevurderingen er å vurdere om pasienten er ruset, noe som vil medføre økt risiko for uheldige bivirkninger i HAB.

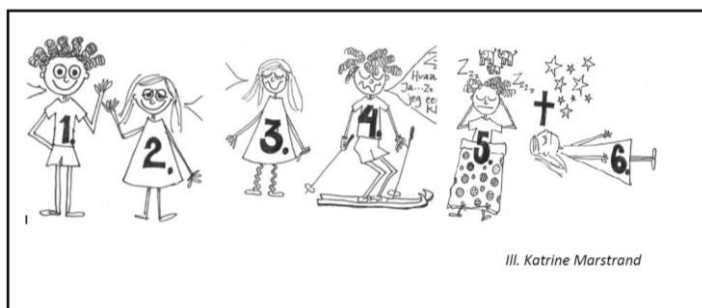
Alkoholpromille skal kontrolleres før hvert inntak av heroin, og dersom denne er høyere enn 0,0 må de vente med å få utdelt heroin til injeksjon.

Dersom pasienten vurderes til å være for ruset (av andre medikamenter, f.eks. benzodiazepiner) mht. dosen som skal inntas, kan medisinsk personell på stedet vurdere om dosen skal holdes tilbake, reduseres eller utleveres på et senere tidspunkt, for å sikre at den medisinske behandlingen er forsvarlig.

En vurdering av pasientens tilstand etter behandling skal være minst 20 minutter etter inntak av legemidlet. Valmuen-klinikken brukte et skjema for vurdering av opioidpåvirkning ut fra pasientens øyne, bevegelser og bevissthetsnivå på en skala fra 1–6, der 1 var våken og klar, og 6 var komatøs (figur 5). Registrering av reaksjoner etter behandling/medisinering, for eksempel ved bruk av standardiserte scoringsskjemaer og andre observasjoner, er viktig for å kunne vurdere hva pasientens påfølgende dose (samme dag eller neste dag) bør være.

Figur 5: Opioidscore (Danmark)

OPIOIDSCORESKEMA			
Øjne	Bevægelse Vejrtrækning	Bevidsthed Tale - Orientering	Score
Øjne er åbne	Normal kropsholdning og bevægemønster	Vågen, klar og orienteret Svarer adækvat, normal tale	1
Øjne er åbne, åbnes og lukkes langsomt	Lidt langsommere kropsbevægelser	Vågen, klar og orienteret, men langsommere i tale/opfattelse	2
Øjne er lukkede, åbnes ved tiltale	Langsomme bevægelser Synker sammen i kroppen, men lader sig straks korrigere	Vågen, klar og orienteret, men tydeligt cerebralt påvirket. Langsom tale, svarer adækvat	3
Øjne forbliver lukkede efter tiltale, åbne i højst 10 sekunder.	Tydeligt langsomme bevægelser Synker lidt sammen i benene Går i stå Skal korrigeres flere gange Nedsat finmotorik	Vågen, men ikke klar og orienteret Snøvlet tale	4
Øjne forbliver lukkede ved tiltale	Kan ikke rejse sig Ukoordineret grovmotorik Trækker vejret overfladisk med lange pauser	Falder hen, men kan vækkes kortvarigt Snøvlet, usammenhengende tale Nedsat orienteringsevne	5
Ingen reaktion på tiltale	Ingen spontane bevægelser Svag eller ingen spontan vejrtrækning	Svarer ikke Komatøs	6



Pasienter som viser tegn på somnolens eller overdose bør overvåkes og få behandling. Selv om klinikkene i Danmark rapporterte om et fåtall overdoser med behov for behandling med motgiftpreparater som nalokson, forekom det ofte (daglig ved de større klinikkene) at pasienten hadde behov for oksygenbehandling i etterkant av heroininjeksjonen. Dette understreker behovet for dedikerte områder der man kan ha tilsyn med pasientene etter injeksjonen. Detaljerte rutiner for overvåking/tilsyn og behandling av tungt rusede pasienter skal inkluderes i de kliniske retningslinjene, og personalet skal få regelmessig opplæring i dette.

Anbefaling

Før behandlingen skal pasientene observeres med tanke på om de viser tegn til å være ruspåvirket (inkludert bruk av alkotestapparat). Pasienter som viser seg å være ruset i forkant av utlevering av dosen, vil normalt måtte gjennomgå en klinisk undersøkelse av legen og potensielt få utdelt en redusert dose.

En vurdering/observasjon av pasientens tilstand etter behandling skal vare minst 20 minutter etter inntak av legemidlet.

De samlede kliniske retningslinjene skal også inneholde rutiner for hva man skal gjøre ved overdoser og uheldige/akutte bivirkninger. Alle pasienter som opplever negative bivirkninger skal følges opp nøye. Uheldige bivirkninger skal alltid registreres, og vurderinger knyttet til eventuell justering av doser og kliniske undersøkelser som er foretatt, skal loggføres i pasientjournalen.

4.3.5 Avslutning, nedtrapping eller pauser i behandlingen

Behandlingsplanene kan måtte justeres og tilpasses basert på individuelle forhold som sykehusinnleggelse, fengsling, graviditet, reiser og at pasienten har behov for overføring til et mindre intensivt behandlingsregime.

Med utgangspunkt i continuum of care-modellen (figur 2) skal behandlingen vurderes fortløpende med tanke på hver enkelt pasients behandlingsbehov, og en formell vurdering av behandlingsnivået bør gjennomføres hver sjette måned. I løpet av behandlingsforløpet kan intensiteten justeres til det nivået som gagnar pasienten i størst mulig grad. Dette kan også innebære intensivering eller opptrapping av behandlingen (for eksempel ved å gå fra metadon til HAB for pasienter som ikke har ønsket effekt av behandlingen) eller de-intensivering/nedtrapping (som at pasienten går over fra HAB med injiserbar heroin til peroral metadon, dersom dette er i tråd med pasientens egne mål og medisinske sikkerhetshensyn).

Dersom prosjektet ikke videreføres som et behandlingsalternativ i Norge etter prosjektperioden, kreves det en klar plan for avviklingen for både å ivareta hver enkelt pasient og for programmet i sin helhet. Det er et etisk imperativ at en slik plan er på plass før prosjektet starter opp, da kan planen etter eventuell avvikling også formidles tydelig til deltakerne. I en randomisert kontrollert studie der heroinassistert behandling ble sammenlignet med metadonbehandling, fant man en betydelig økning i bruk av gateheroin tre måneder etter den planlagte sluttdatoen for HAB-prosjektet (Demaret et al., 2016). Forfatterne konkluderte med at HAB bør tilbys som en fleksibel behandlingsform på ubestemt tid for pasientene. Dersom behandlingen må ha en forhåndsbestemt sluttdato, skal en tydelig plan for avvikling, nedtrapping og seponering være etablert. Ettersom prosjektet skal utformes med muligheten for å sette en forhåndsbestemt sluttdato (etter at de 5 årene for prosjektet er gjennomført), innebærer dette overføring til mindre intensive behandlingsformer som eksempelvis behandling med metadon og buprenorfin, der det tas særlig hensyn til årsakene til at pasienten ikke har oppnådd god nok effekt av tidligere behandlinger med disse legemidlene.

Anbefaling

Behandlingen skal vurderes fortløpende med tanke på hver enkelt pasients behandlingsbehov, og en formell vurdering av behandlingsnivået bør gjennomføres hver sjette måned. I løpet av behandlingsforløpet kan intensiteten justeres til nivået som er mest hensiktsmessig for pasienten.

Dersom prosjektet må ha en forhåndsbestemt sluttdato, skal en tydelig plan for avvikling, nedtrapping og seponering som ivaretar pasienten på best mulig måte, være etablert. Dette innebærer overføring til mindre intensive behandlingsformer som eksempelvis bruk av metadon og buprenorfin, med særlig vekt på årsakene til at pasienten tidligere ikke har oppnådd god nok effekt av behandling med disse legemidlene.

4.3.6 Pasientansvarlig ruskoordinator (Case manager)

Et helt nytt aspekt ved dette prosjektet vil være at pasientene får utpekt hver sin pasientansvarlige ruskoordinator (case manager). Pasientansvarlig ruskoordinator er ikke en utbredt praksis i det norske helsevesenet, men har lange tradisjoner i mange andre europeiske og nordamerikanske land. Det sentrale prinsippet for pasientansvarlig ruskoordinering er svært relevant for HAB-målgruppen: å tilby pasientene ett enkelt kontaktpunkt opp mot helse- og sosialtjenestene, der ansvaret samles hos én enkelt ruskoordinator. Alternativet er å plassere ansvaret for koordinering på de enkelte tjenesteyterne, eller at pasienten selv må navigere gjennom alle de ulike henvisningene, etatene og systemene vedkommende må forholde seg til. Dette er særlig utfordrende for denne pasientgruppen, som mest sannsynlig vil ha stor nytte av den intensive og personlig tilpassede oppfølgingen man får gjennom en pasientansvarlig ruskoordinator, ettersom det forventes at pasientene har betydelige og komplekse utfordringer idet de skal ta fatt på behandlingen.

Pasientansvarlig ruskoordinering er en metode som ofte brukes overfor pasienter med komplekse hjelpebehov, for eksempel personer som er hjemløse og har rusproblemer, personer med kombinerte psykiske lidelser og ruslidelser samt personer med alvorlig psykiatrisk sykdom og kriminell atferd. HAB-målgruppen vil mest sannsynlig ha lignende komplekse behov knyttet til bolig, økonomi, mental helse og kriminell aktivitet, og de vil trolig ha stor nytte av å få tildelt en egen pasientansvarlig ruskoordinator. Dette aspektet ved HAB-prosjektet skal evalueres grundig, og representerer en ny tilnærming til HAB der forskningen tidligere primært har fokusert på medisineringsaspektet.

Som beskrevet nedenfor er HAB basert på den eksisterende infrastrukturen for LAR som utgangspunkt, inkludert tilgang til kommunale tjenester, sosialtjenester og spesialisthelsetjenesten. HAB skiller seg vesentlig fra LAR i det at tilnærmingen krever hyppigere daglig kontakt med behandlingssystemet. Denne kontakten gir ruskoordinatorerne en ideell mulighet for å bygge opp personlige relasjoner med pasientene.

Pasientansvarlig ruskoordinering er ikke et behandlingstilbud, og ruskoordinatorerne kan være atskilt fra behandlingssystemet (*Comprehensive Case Management for Substance Abuse Treatment*, 2015). Behandlingen i HAB omfatter hele spekteret av aktiviteter som er ment å hjelpe pasientene til å bli i programmet og å avstå fra bruk av illegal heroin. I et slikt perspektiv er aktuelle behandlere for eksempel sykepleierne som leverer ut heroindosene, psykologene som gjennomfører motiverende samtaler med brukerne for å styrke motivasjonen til å fortsette i HAB-programmet, og terapeutene som behandler pasienter og deres pårørende i gruppeterapi. Ruskoordinering handler om å *hjelpe pasientene med å tilegne seg alle nødvendige ressurser mens de følger behandlingsforløpet*.

Pasientansvarlig ruskoordinatorer i HAB-programmet vil ha ansvar for følgende:

- **Evaluering.** For å kunne hjelpe pasientene til å tilegne seg de nødvendige ressursene må ruskoordinatorerne kartlegge pasientens ulike behov med fokus på hvordan heroinbruk påvirker alle aspekter av livet. Pasientenes konkrete funksjonsnivå, grunnleggende støttebehov, risikostatus og evne til å tilegne nødvendige tjenester bør kartlegges slik at ruskoordinatoren kan danne seg et bilde av hvorvidt pasienten selv er i stand til å følge opp med fastlegen, gjøre egne avtaler med sosialtjenesten osv. Jo flere behov ruskoordinatoren kan identifisere, jo flere ressurser kan tildeles, slik at pasienten må forholde seg til færre problemer mens de deltar i HAB-behandlingen – og dermed øker sjansene for at pasienten fortsetter med og har effekt av behandlingen.
- **Implementering av behandlingsplanen (*individuell plan*).** På samme måte som innen LAR vil hver enkelt pasient få mulighet til å utarbeide en individuell behandlingsplan (IP). I HAB er det pasientansvarlig ruskoordinatoren som har det eksplisitte ansvaret for å gjennomføre denne planen. Behandlingsplanene skal være dynamiske og trenger ikke nødvendigvis å ha tidsfrister for nedtrapping eller avslutning, men de må inkorporere mest mulig oppdatert informasjon om pasientens egne tanker, intensjoner og mål knyttet til HAB-programmet og andre praktiske behov. Det er ruskoordinatorens ansvar å først hjelpe pasientene med å utarbeide behandlingsplanen, og deretter sørge for at de settes ut i livet, i tillegg til å regelmessig foreta nye vurderinger av behovene og målsettingene i planen.
- **Koordinering av tjenester.** Det forventes at de fleste pasientene vil ha behov for grundigere oppfølging enn rene henvisninger til helse- og sosialtjenester som ikke tilbys på klinikken. Ruskoordinatorerne vil derfor ikke bare henvise pasientene til eksterne tjenester, men også følge opp pasientene både individuelt og overfor eksterne aktører for å sikre at pasientene faktisk nyttiggjør seg de nødvendige tjenestene. Ruskoordinatoren skal også ha ansvar for arbeidet med å fremme pasientenes rettigheter.
- **Kartlegging og evaluering.** Ruskoordinatoren er det primære kontaktpunktet for pasientene, og har ansvar for den løpende oppfølgingen av dem. Oppfølgingen kan skje formelt gjennom evalueringer og spørreskjemaer samt uformelt gjennom møter og egenrapportering fra pasienten selv.

Det er en rekke andre prinsipper innen pasientansvarlig ruskoordinering som samsvarer med tilnærmingen HAB har overfor målgruppen med «hard to treat»-pasienter: ruskoordinering er pragmatisk og tar utgangspunkt i pasientens situasjon der og da. Det er en foregripende tjeneste i den forstand at ruskoordinatoren proaktivt jobber for å gripe inn før problemer oppstår eller utvikler seg, fremfor å rydde opp i dem etterpå. Det er også en fleksibel ordning som er basert på pasientens situasjon og behov, som kan variere både for hver enkelt pasient, med tiden og avhengig av settingen pasienten er i. Ordningen skal også være kultursensitiv: pasientenes kjønn, funksjonshemninger, etnisitet, seksuelle legning og livsfase skal hensyntas.

Anbefaling

Hver pasient skal få utpekt en egen pasientansvarlig ruskoordinator som skal følge opp og gjennomføre tilsyn og evalueringer, utvikle og implementere pasientens behandlingsplan og koordinere tjenester knyttet til heroinbehandlingen, komorbide somatiske tilstander og psykososiale behov.

4.3.7 Behandling av komorbide tilstander og kontakt med psykososiale tjenester

Dessverre står personer med opioiddominert ruslidelse ofte overfor en rekke komorbide somatiske og psykiske helseproblemer. Legemiddelassistert rehabilitering i Norge omfatter både psykososiale tjenester og medisinerer, basert på gjeldende retningslinjer fra Verdens helseorganisasjon (WHO, 2009) og et solid kunnskapsunderlag som har vist at bare medisinerer i seg selv ikke er tilstrekkelig (Amato, Minozzi, Davoli, & Vecchi, 2011). Heroinassistert behandling skal, i likhet med LAR, representere en mulighet til å gi pasientene nødvendig behandling for somatiske og psykiske lidelser.

Legemiddelassistert rehabilitering i Norge er knyttet opp mot både somatiske og psykiske helsetjenester. Somatisk helse følges opp av allmennleger utenfor spesialisthelsetjenesten, mens pasientene henvises til psykisk helsevern på kommunalt nivå eller spesialistnivå. Pasientene bør screenes og utredes ut fra behov for behandling av somatiske og psykiske lidelser som HIV, hepatitt C, tuberkulose, hudinfeksjoner og abscesser, angst, depresjon og posttraumatisk stress.

Målgruppen for HAB opplever trolig større hindringer for tilgang til eksisterende behandlinger for komorbide tilstander enn det som er tilfellet for eksisterende LAR-pasienter, og disse hindringene bør reduseres eller elimineres. Dette innebærer at helsetjenestene bør tilbys på stedet i stedet for at pasientene henvises til behandling eksternt, i den grad dette er mulig. Dette kan omfatte en rotasjon av ulike spesialister (som gynekologer og tannleger) som kommer til klinikken og behandler pasientene der. Ettersom pasientene i HAB allerede er i daglig kontakt med behandlingsapparatet, vil dette senke terskelen for kontakt med helsetjenestene slik at flest mulig drar nytte av tilbudet. Legen på HAB-sentrene bør behandle somatiske lidelser om egner seg for det som del av den sammensatte behandlingen. Dette kan f.eks. inkludere Hepatitt C behandling.

Trepartssamarbeidet mellom spesialisthelsetjenesten, primærhelsetjenesten og sosial- og velferdstjenestene (NAV) bør være utgangspunktet for ytelsen av psykososiale tjenester. Den eksisterende infrastrukturen for LAR kan dermed brukes til å tilby psykososiale tjenester til HAB-pasientene. For eksempel vil deltakerne bli oppfordret til å delta i ansvarsgrupper. Man bør tilby samme type oppfølging når det gjelder domeneene bolig, arbeid og økonomi. Behandlingen og tjenestene skal imidlertid være tydelig koordinert av pasientansvarlig ruskoordinatoren. Ved Valmuen/ klinikken i Odense kom en representant fra sosialtjenesten til klinikken en dag i uken, slik at pasientene slapp mye av belastningen med å også måtte oppsøke NAV i tillegg til det stramme oppmøteregimet hos klinikken. Dette ble koordinert av en ruskoordinator. Pasientene ved Valmuen hadde også en egen koordinator på stedet som var tilgjengelig i 30 minutter én dag i uken. Ruskoordinatoren kan også ha en viktig rolle i å tilrettelegge for behandlingsutbredelse og tilgang til kunnskap om behandlingen for målgruppen. Pasientansvarlig ruskoordinatorene bør uansett, så langt det er mulig, ha ansvar for å koble pasientene med NAV-saksbehandlerne sine.

Anbefaling

HAB-prosjektet bør bruke den eksisterende LAR-infrastrukturen for å tilby behandling for komorbide somatiske og psykiske lidelser. Den hyppige oppfølgingen i HAB bør brukes som en mulighet til å tilby tjenester med høyere intensitet og med lavere terskel, for eksempel ved at dette tilbys på stedet i den grad det er mulig. Dette bør koordineres av ruskoordinatorene.

4.3.8 Andre sosial- og velferdstjenester

En annen viktig oppgave innen HAB er å hjelpe deltakerne til å bygge avholdsorienterte sosiale nettverk. I retningslinjene for LAR spesifiseres det at pasientenes sosiale nettverk bør kartlegges grundig når de har blitt stabilisert, og dette vil også være aktuelt for HAB-pasientene.

Et av resultatene som forventes med HAB er at pasientene skal kunne bryte med eller distansere seg fra de eksisterende rusmiljøene og sosiale nettverkene de er del av, ettersom behovet for å kjøpe illegal heroin elimineres. Det er imidlertid avgjørende viktig at pasientene gjøres i stand til å bygge opp nye nettverk og ikke blir isolert. Ettersom pasientene er i kontakt med HAB-klinikken flere ganger om dagen, gir det dem en ideell mulighet til å delta i velværeorienterte og sosiale aktiviteter, enten i klinikkens åpningstid eller når den er stengt mellom doseringstidspunktene. Odense-klinikken hadde tilbud om en rekke daglige sosiale aktiviteter som organiserte gåturer, trening eller andre organiserte gruppeaktiviteter mens klinikken var stengt mellom kl. 12:00–15:00. Velværeorienterte aktiviteter blir brukt i økende grad i kombinasjon med opioidbehandling, og det er en voksende kunnskapsbase for at særlig lavterskel-treningsprogrammer er gunstig. I Sveits gjennomførte de nettopp en randomisert studie knyttet til trening i HAB-programmet, der de fant at dette var svært populært blant pasientene (Flora m.fl. 2018). Treningsgrupper har også blitt testet med norske LAR-pasienter (Muller og Clausen 2015). I tillegg er yoga meditasjon, kunstterapi, musikkterapi, turer i naturen, dyreterapi og hundelufting lovende tiltak som kan gi forbedret livskvalitet og psykisk velbefinnende generelt, i tillegg til at man tilbyr sosiale og praktiske alternativer til pasientenes rusnettverk.

Pasientene kan også få tilbud om livsmestringsworkshoper som blant annet tar for seg praktisk ernæringskunnskap og tilberedning av næringsrik mat, jobbtrening og botrening, avhengig av hva som er aktuelt og interessant for hver enkelt pasient. Ruskoordinatoren kan bidra til å organisere disse tjenestene, eller knytte pasientene opp mot eksisterende tilbud i Oslo og Bergen.

Begrunnelsen for hvorfor HAB-pasienter bør få tilbud om flere tjenester enn pasientene i standard LAR-behandling, er at disse pasientene trolig er enda mer sårbare og «hard to treat», og dermed har større behov for intensiv oppfølging. I tillegg vil kravet om fremmøte på klinikken to ganger daglig innebære en større medisineringsbyrde for pasientene, og medføre betydelige begrensninger for dagliglivet deres. Dersom klinikken er i stand til å redusere eller avhjelpe noen av disse belastningene eller begrensningene ved å tilby tilleggstjenester, er dette å anbefale.

Anbefaling

HAB-prosjektet bør koble pasientene opp mot velværeorienterte og sosiale tilbud og arrangere livsmestringsworkshoper, som kan være konkrete alternativer til pasientenes tidligere nettverk av rusmisbrukere.

4.4 Implementering

4.4.1 Prosedyrer for opplæring av personell

Dette er en ny behandlingsform i Norge, og krever svært spesialiserte fagfolk og dedikert personell. Alt helsepersonell som er involvert i prosjektet, må dermed ha fått nødvendig opplæring og generelt være spesialister innen avhengighetsfeltet. Behandling med injiserbar diacetylmorfin er mer komplekst og forbundet med større risiko enn konvensjonell (oral) metadonbehandling. Det vil derfor være behov for spesifikk faglig kompetanse og opplæring for behandlingssteder som ikke tidligere har hatt

injeksjonsområder. Pensum for opplæringsprogrammet skal utvikles av dem som er ansvarlige for selve implementeringen av prosjektet, samt nøkkelpersonell fra institusjonene behandlingen tilbys på. Man må slå fast hvorvidt opplæringsmodellen skal være standardisert eller spesifikk for hvert enkelt behandlingssted, hvor lang den innledende obligatoriske opplæringen skal være, og intervallene for regelmessige kompetanseutviklingstiltak. Man kan vurdere å invitere personell fra de danske HAB-klinikkene til å delta i opplæringen, alternativt kan personell fra Norge arrangere besøk til de danske klinikkene for å styrke kompetansen og kunnskapene om behandlingen.

Generelt bør de ansatte få opplæring i følgende:

- Nye medikamenter (dosering, doseekvivalenter, titrering, beregninger ifm. doser pasienten har gått glipp av, praksiser for sikker injeksjon)
- Continuum of care-modellen (momenter for intensivering eller nedtrapping av behandlingen)
- Pasientansvarlig ruskoordinatorens rolle og ansvarsområder
- Spesifikk rusbehandling for andre ruslidelser enn opioiddominert ruslidelse
- Førstehjelp (gjenoppliving ved overdose)
- Observasjon (vurdering av pasienten før og etter)
- Situasjonshåndtering og sikkerhet
- Sikkerhetsprotokoller
- Logistikkrutiner
- Tilslutning til prosjektet (kommunikasjon, samtykke, dokumentasjon)
- Opplæringsplaner (grunnopplæringen, opplæring av nye medarbeidere / endring i ansvarsområder, oppdateringer og justeringer)
- Debriefing (uønskede hendelser)

Anbefaling

Alt helsepersonell som er involvert i prosjektet må fullføre et obligatorisk opplæringsprogram for ansatte.

Pensum for opplæringsprogrammet skal utvikles av dem som er ansvarlige for selve implementeringen av prosjektet, samt nøkkelpersonell fra institusjonene behandlingen tilbys på.

4.4.2 Operasjonelle krav

Klinikker som integreres i eksisterende LAR-tilbud vil ha operasjonelle behov knyttet til personell, de fysiske lokalene, oppbevaring og klargjøring av medikamenter, sikkerhet, transport, anskaffelser/innkjøp, åpningstider og sikkerhet. Mange av de mer detaljerte beslutningene knyttet til bemanning og logistiske spørsmål bør tas på et senere tidspunkt. Disse driftsmessige momentene kan imidlertid fungere som et utgangspunkt for videre arbeid med dette.

Fysiske områder / lokaler

Generelt kan HAB-prosjektet enten integreres i eksisterende behandlingssentre eller i nye, dedikerte HAB-lokaler i Oslo og Bergen. Dersom prosjektet implementeres i eksisterende behandlingssteder, vil det påløpe etableringskostnader knyttet til nødvendige endringer av lokaler, rutiner mv, men det kan også være rom for at man kan benytte seg av personell og ressurser fra de eksisterende LAR-klinikkene. Dersom prosjektet implementeres i nye HAB-spesifikke behandlingssteder, vil dette sannsynligvis

medføre større kostnader, men også potensielle fordeler, som at bygningen kan skreddersys til det aktuelle behovet. De faktiske behovene vil variere fra sted til sted, og må kartlegges mer detaljert når de formelle planene for plasseringen av klinikkene er på plass. Tabell 5 skisserer noen av de potensielle fordelene og ulempene ved de to alternativene (*Guidance for Injectable Opioid Agonist Treatment for Opioid Use Disorder*, 2017).

Tabell 5: Fordeler og ulemper ved ulike potensielle behandlingssteder

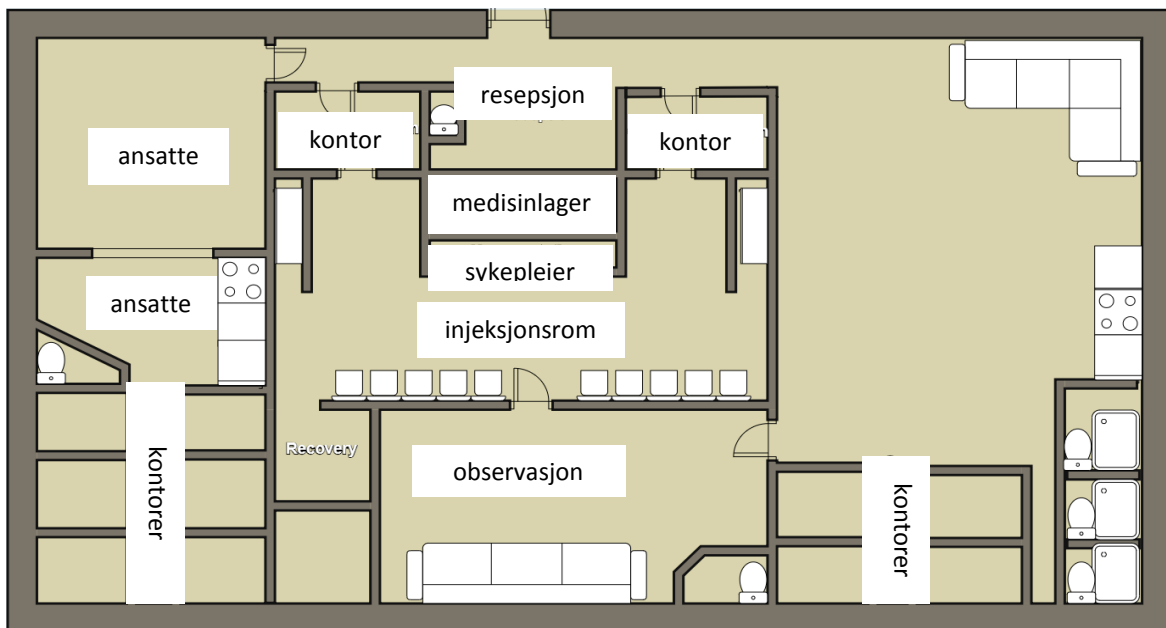
Behandlingssted	Fordeler	Ulemper
Frittstående HAB-klinikk	<ul style="list-style-type: none"> • Helhetlig, tverrfaglig omsorg tilbys på ett og samme sted • Få eller ingen hindringer for å kunne tilby ytterligere tjenester/støttetiltak • Det beste alternativet for pasienter som er klinisk og sosialt ustabile • Forstyrrer ikke LAR-pasienter som ikke ønsker å måtte forholde seg til heroin 	<ul style="list-style-type: none"> • Ressurskrevende • Ikke egnet for miljøer med lav etterspørsel eller kapasitet for tjenester • Kan bli problematisk å flytte pasientene nedover på continuum of care-skalaen (mindre intensive behandlingsmåter når/hvis det er behov for dette)
Integrert i eksisterende LAR-fasiliteter	<ul style="list-style-type: none"> • HAB integrert i eksisterende fasiliteter • Lavere ressursbehov totalt sett • Egnet for miljøer med lavere etterspørsel etter HAB • Bygger på eksisterende nettverk og kompetanse 	<ul style="list-style-type: none"> • Krever mer ressurser enn eksisterende programmer • Krever mer plass og flere ansatte • Kan være mer utfordrende å oppnå aksept samt aktivt engasjement for prosjektet blant ansatte • Kan være forstyrrende for LAR-pasienter som ikke ønsker å måtte forholde seg til heroin

Kapasitet

Kapasitet dreier seg om både fysiske plassbehov, antallet pasienter som kan betjenes i en gitt tidsperiode, og antallet ansatte som kreves.

Prosjektlokalitetene vil kreve egne, dedikerte områder til injisering, oppbevaring av medikamenter, private rom til inntak av legemidlet samt vurdering av pasienten i forkant, et hvileområde, behandlingsområde ved komplikasjoner og akutte bivirkninger, et sted der pasienter og personell kan låse inn private eiendeler, dusjer, observasjonsområde mv. Mange av behovene for lokaler og personell er knyttet til behovet for injeksjonsområder. Figur 6 nedenfor er en forsøksvis illustrasjon av noen momenter knyttet til plassbehov og lokaler. Illustrasjonen er ikke en faktisk plantegning for en HAB-klinikk, men gir en grov visualisering av plassbehovet. Det anslås at behovet for ytterligere plass kan komme opp i minst 600 kvadratmeter for en klinikk som betjener opptil 100 pasienter. Man må også tenke gjennom hvordan køsystemet, resepsjonsområdet og venterommet skal legges opp, og ha en plan for å kunne håndtere og sikre en god flyt av opptil 100 pasienter hver dag. Disse vurderingene skal ikke bare gjøres med tanke på komfort, men også på sikkerhet. For å kunne ta imot 100 pasienter på en forsvarlig måte må utformingen av bygningen være egnet for håndtering av pasientstrømmen.

Figur 6: Lokalene *



Pasientene må møte opp på klinikken to ganger daglig for å få utlevert de foreskrevne dosene med medikamenter. For pasienter som injiserer kreves det ca. 10–20 minutter per dose. Noen vil bruke lengre tid, og noen kortere. Injeksjonsområdet burde ideelt sett ha atskilte båser for 8–10 pasienter samtidig, som i de eksisterende sprøyterommene i Oslo og Bergen.

De fleste eksisterende klinikkene har en kapasitet på mellom 30–80 pasienter (J Strang et al., 2012). Basert på erfaringene fra Danmark anbefales det at klinikkene har minimum 20 og maksimalt ca. 100 pasienter. Dersom prosjektet tar sikte på å rekruttere mellom 150–300 pasienter (se delen om rekruttering i kapittel 4.1.4), må minst 2 eller 3 klinikker etableres. Prosjektet kan enten begynne med igangsettelse av alle 3 behandlingsstedene (2 i Oslo og 1 i Bergen), eventuelt kan man starte med én klinikk i hver av byene med en plan for etablering av et ytterligere sted i løpet av prosjektets andre år, avhengig av pasienttilstrømmingen. Dersom Oslo skal etablere to separate klinikker, anbefales det at disse legges til hver sin kant av byen, ettersom dette vil gi bedre tilgjengelighet for flere. Etter befaringer på klinikkene og samtaler med arbeidsgruppen foreslår vi at prosjektet både fysisk og organisatorisk integreres i det eksisterende LAR-systemet. Samlokalisering i LAR-klinikker muliggjør en viss overlapping av lokaler og fagfolk, og kan lette noen av de logistiske utfordringene ved implementeringsprosessen. Det er imidlertid lite sannsynlig at eksisterende LAR-klinikker har store nok lokaler som kan frigis til HAB, særlig med tanke på injeksjonsområdet. De omfattende behovene vi har skissert her, tilsier at det per nå ikke er mulig å utpeke konkrete potensielle steder prosjektklinikkene kan etableres på. Ytterligere involvering av relevante aktører etter at finansieringen er på plass, kreves før man kan fatte videre beslutninger om hvor klinikkene skal plasseres.

Bemanning

Forslagene til bemanning som er oppgitt her, er utarbeidet gjennom bl.a. konsultasjon med LAR-klinikkene i Oslo og HAB-klinikkene i Danmark. Valmuen hadde 20 ansatte (13 sykepleiere, 4 sosialarbeidere, 1 lege og 2 ledere). Klinikken i Odense har også 20+ ansatte (17 helsearbeidere, samt

3 sosialarbeidere og leger). De sveitsiske klinikkene har et ansatt/pasient-forhold på 1 per 10–15 pasienter (J Strang et al., 2012). Det estimerte bemanningsbehovet hensyntar både pasientenes egen sikkerhet og sikkerheten og arbeidsmiljøet til de ansatte. Estimert bemanningsbehov for en klinikk med en pasientkapasitet på 20–100 pasienter, som er åpen mellom 08:00–18:00 7 dager i uken (70 timers åpningstid per uke), kan omfatte:

- 18 sykepleiere på fulltid (minst 6 sykepleiere tilstede til enhver tid)
- En forskningssykepleier
- 2–3 leger på heltid
- 1 psykolog på heltid
- 5 ruskoordinatorer på heltid (med en pasientrate på 1:20, minimum 2 på stedet til enhver tid)
- Erfaringskonsulent
- 2 administrativt ansatte (1 leder, 1 administrasjonssekretær)
- 3 renholdsarbeidere

Disse estimatene er for klinikker som opererer med maksimal kapasitet (100 pasienter). Dersom en klinikk har minimumsantallet pasienter (20 pasienter), reduseres bemanningsbehovet, selv om det alltid må være kjernebemanning på stedet.

Man må se på hvordan skiftene vil fungere i praksis (10-timersdager, rotasjon av helgene) slik at arbeidsforholdene fremstår som attraktive for personalet, og dermed kan tiltrekke seg dyktige kvalifiserte medarbeidere. Et forslag kan være at morgen- og ettermiddagsskiftene overlapper til en viss grad midt på dagen.

Sykepleiere må stå for pre-dose-vurderingen (1–2 sykepleiere), klargjøring av dosene (2 om gangen), bemanne injeksjonsrommet og være tilgjengelig for observasjon og eventuell medisinsk intervensjon etter inntatt dose (1–2 sykepleiere). Derfor kan man med rimelighet anta at totalt 6 sykepleiere må være til stede for at klinikken skal kunne være operasjonell. I tillegg bør en sykepleier (eller ruskoordinator) på klinikken ha eksplisitt ansvar knyttet til forskning og datainnsamling. I tilfelle akutte situasjoner skulle oppstå, kreves det 3 sykepleiere som kan ta seg av pasienten. Dette innebærer at det må være nok personale til stede for å kunne ha oversyn med både den aktuelle pasienten og de andre pasientene når slike situasjoner oppstår. I tillegg vil det være en fordel om klinikkene har erfarne sykepleiere med spesialistbakgrunn innen anestesi, psykiatri og rusmiddelfeltet.

Legene vil være ansvarlige for å igangsette, stabilisere og justere pasientenes behandlingsplaner. De skal også yte generell helsehjelp i tillegg til spesialisert somatisk behandling (for eksempel behandling for hepatitt C). En lege bør være til stede på klinikken i hele arbeidstiden. Imidlertid er det mulig å bruke bakvaksleger i helgene, eller ambulerende leger fra LAR-klinikken.

I dag har LAR-klinikken på Oslo Universitetssykehus psykologer som har oppfølging med mellom 40–60 pasienter. Det anbefales at en psykolog med spesialisering involveres i HAB-prosjektet, og at vedkommende kan treffe pasienter i løpet av den ordinære arbeidstiden i ukedagene. Dersom ytterligere psykologisk oppfølging kreves, kan man også benytte seg av de eksisterende psykologene fra LAR-klinikken.

I Bergen er de største LAR-klinikkene, som befatter seg med mellom 50–60 pasienter daglig, bemannet med 5 sykepleiere/sosialarbeidere som har tilsyn ved inntak av medisinen og har samtaler med

pasientene. Legemidlene utleveres hovedsakelig av sykepleiere, men annet personell som har gjennomgått medisinkurs kan også distribuere legemidler (dersom klinikklederen anser dette som hensiktsmessig). For dette prosjektet foreslås det imidlertid at bare sykepleiere skal ha muligheten til å distribuere medisiner.

Som beskrevet i del 4.3.6, skal de pasientansvarlige ruskoordinatorene ha en sentral rolle når det gjelder å koordinere tilbudet for pasientene. Disse saksbehandlerne vil sannsynligvis ha bakgrunn fra sosialarbeid eller sykepleie, eller annen relevant opplæring i å jobbe med personer med ruslidelser.

I tillegg til det kliniske personalet vil det også være behov for administrativt ansatte (1), en lokal leder (1) og renholdspersonell (3). En erfaringskonsulent vil styrke bemanningen i et slikt behandlingssenter.

Selv om samlokalisering med eksisterende LAR-klinikker vil innebære en viss overlapping, krever intensiteten av prosjektet personell som har gjennomgått relevant spesialisert opplæring (se kapittel 4.4.1 om opplæring av personell). Forslagene til bemanning som er gitt her, skal bare anses som et utgangspunkt, og flere relevante aktører kan legges til ved prosjektoppstart og underveis.

Sikkerhet

Når det gjelder sikkerhet og oppbevaring av medikamenter, varierer det hvilke praksiser de ulike HAB-programmene har fulgt. Sikkerhetskravene i Canada var omfattende og omfattet flere sikkerhetskameraer, skuddsikkert glass og luker for utlevering av sprøyter og medikamenter, sluser for å forhindre direkte adgang til områdene, detaljerte logger for hvert milligram av diacetylmorfin fra levering til inntak samt oppbevaring av medikamenter til kun tre dagers forbruk på stedet. Disse sikkerhetsforanstaltningene medførte en ekstrakostnad på ytterligere 2 millioner CAD (12,8 millioner NOK) i tillegg til det opprinnelige budsjettet (Gartry et al., 2009).

Kravene som er fastsatt i paragraf 6 i Forskrift om legemiddelhåndtering og paragraf 29 i legemiddeloven skal overholdes. LAR-klinikkene opererer allerede i samsvar med disse. Her fastslås det at: a) den som har legemidler i sin besittelse, plikter å oppbevare dem forsvarlig og i samsvar med produsentens instruks, b) det er klinikkens ansvar å påse at uautoriserte personer ikke får tilgang til legemidlene. dette inkluderer låsbare skap i låste rom, c) A-preparater skal holdes atskilt fra andre legemidler slik at de enkelt kan identifiseres og med tanke på opptelling av legemidler, og d) kontrollsystemet for hver av klinikkene kan bestemme over de låsbare skapene, hvem som får tilgang til lokalene og hvordan tilgangskontrollen overvåkes og håndheves. I tillegg skal dokumentasjon for hver eneste utdeling av medikamentet holdes oppdatert til enhver tid og oppbevares for minst 5 år, i henhold til paragraf 9 for A-preparater. To sykepleiere skal være til stede ved hver utdeling av medikamenter, og skal kontrollsignere medikamentloggen. Dersom man forutsetter at de gjeldende sikkerhetsprosedyrene for A-preparater som også har høy gateverdi, er adekvate og fungerende, kan man også argumentere for at farmasøytisk produsert heroinen skal kunne behandles på samme måte. Til syvende og sist skal nødvendige sikkerhetstiltak (med tilhørende kostnader) bestemmes av enten Legemiddelverket og / eller Helsedirektoratet. Det vil være naturlig at ett sykehusapotek i hver prosjektby involveres i distribusjonsskjeden for medikamentene til klinikkene gjennom prosjektperioden.

Behovet for dedikert sikkerhetspersonell avhenger av klinikkens lokalitet. Dersom klinikken for eksempel befinner seg på et sykehusområde, kan klinikken benytte seg av eksisterende

sikkerhetspersonell dersom det skulle oppstå problemer. Men hvis klinikken er plassert på et sted uten tilgjengelig eksisterende sikkerhetspersonell, må man vurdere behovet for en sikkerhetsansatt på stedet.

Tabell 6 nedenfor skisserer noen operasjonelle problemstillinger knyttet til injeksjonsområder, lagring, sikkerhet og bemanning (*Guidance for Injectable Opioid Agonist Treatment for Opioid Use Disorder*, 2017). Disse operative retningslinjene er basert på retningslinjene for behandling med bruk av injiserbare opioidagonister i British Columbia. Disse er ikke universelle og vil variere ut fra den enkelte klinikken, men skisserer noen innledende operasjonelle hensyn knyttet til prosjektet.

Tabell 6: Operasjonelle hensyn

Injeksjonsområde
<p>Privat område («bås») med plass til injeksjon under tilsyn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Observasjonsstasjon for personalet • Medikamentrom med egnede sikkerhetstiltak • Bord/benkeplass med en overflate som kan saneres (dvs. ikke av tre) • Sitteplasser som enkelt kan flyttes og rengjøres / automatisk rengjøringsmaskin • Injeksjonsbåser (8–10) • Speil foran hvert injeksjonssted for å muliggjøre tilsyn • Område for overvåking av pasienten etter injeksjon ('observasjonsrom') • Område for behandling av eventuelle overdoser ('behandlingsrom') • Privat rom for samtaler med sosialarbeidere og andre ('samtalerom') • Rom for innlåsing av pasientenes eiendeler (egne skuffer for hver pasient) • Konsultasjonsrom (før dose inntas)
<p>Lagring og klargjøring</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lagringsområde for årepresser/turnikéer, tørk og nåler med ulik tykkelse • Sikker område for oppbevaring og klargjøring av medikamentene, som er utilgjengelig for pasienter og utenforstående • Medikamentlogg med oversikt over innkommende og utleverte ampuller, batchnumre, inntatt dose og kasserte ubrukte legemidler • Klargjøring av dose – ventilert rom der dette er nødvendig
<p>Sikkerhet</p> <ul style="list-style-type: none"> • System for kassering av sprøyter som gjør det mulig å undersøke og telle dem før de puttes i en sprøytebeholder for destruering. • Tilgang til et elektronisk loggføringssystem som gjør det mulig å registrere hver enkelt resept, dose, tidspunkt og avvik • Overvåkingssystem som sikrer at det går minst 3 timer mellom hver dose • Et system som gjør det mulig for to ansatte å kontrollere beholdningen og ha oversyn med destruering av doser, som en ekstra sikkerhetsforanstaltning for å unngå at medikamenter kommer på avveie • Gjenopplivingsutstyr
<p>Bemanningsmodell</p> <ul style="list-style-type: none"> • Det kreves kvalifisert helsepersonell eller utdannet personale til vurdering av pasientens tilstand før og etter inntak av legemidlet, utdeling av riktig dose, tilsyn ved selvadministrerte injeksjoner og til å gripe inn ved komplikasjoner • Alle ansatte må ha gjennomgått opplæring i gjeldende retningslinjer og prosedyrer

- Minimum seks sykepleiere må være tilgjengelig til enhver tid for å sikre adekvat respons ved overdoser
- Åpningstidene må ha rom for at det skal gå minst 3 timer mellom hver dose
- Ruskoordinatorer
- En behandler som kan skrive ut legemidler og foreta jevnlige vurderinger, samt iverksette dosejusteringer og overgang til andre legemidler

Sikkerhetsmomenter

- Tilsyn med selvadministrerte injeksjoner for å unngå at legemidler kommer på avveie
- Behandlingsrutinen, lokalene, bemanning/kapasitet mv. må tilpasses slik gjeldende regelverk for håndtering av legemidler på narkotikalistene overholdes
- Løpende registrering av legemiddelbeholdningen som gjør rede for hvert eneste milligram som er produsert, gått til spille, tapt under produksjon, ubrukt, avventer destruksjon og har blitt destruert
- Månedlige rapporter som dokumenterer daglig optelling av det ovennevnte mtp. beholdningsavstemming
- Kontrollert adgang til injeksjonsrom (f.eks. pasienten kan følges inn av en av de ansatte)
- Sprøyter må kunne gjøres rede for etter injeksjon og før pasienten forlater området
- Myndighetskravene for merking av sprøyter skal følges
- Alternativt: Sprøytene kan merkes (f.eks. med et farget klistremerke) for å forhindre at sprøyter tilhørende programmet byttes ut med eksternt anskaffede sprøyter i den hensikt å snike unna legemidler

Anbefaling

Det skal utarbeides detaljerte operasjonelle retningslinjer som minimum inneholder rutiner og prosedyrer for injeksjonsområdet, sikring, oppbevaring og klargjøring av medikamenter, sikkerhet og bemanningsbehov.

Potensielle behandlingssteder for HAB-prosjektet bør integreres i eksisterende LAR-klinikker i Oslo og Bergen. Ettersom det anslagsvis skal rekrutteres opp mot 300 pasienter totalt, krever prosjektet ca. 2–3 prosjektklinikker.

Estimert bemanningsbehov for en klinikk med en pasientkapasitet på 20–100 pasienter, som er åpen mellom 08:00–18:00 7 dager i uken (70 timers åpningstid per uke), kan omfatte:

- 18 sykepleiere på fulltid (minst 6 sykepleiere tilstede til enhver tid)
- 2–3 leger på heltid
- 1 psykolog på heltid
- 1 erfaringskonsulent
- 5 ruskoordinatorer på heltid (med en pasientrate på 1:20, minimum 2 på stedet til enhver tid)
- 2 administrativt ansatte (1 leder, 1 administrasjonssekretær)
- 3 renholdsarbeidere

HAB er forbundet med betydelige plassbehov. Derfor må relevante aktører og interesser involveres før man avgjør hvor prosjektet spesifikt skal gjennomføres.

Prosjektet skal gjennomføres i samsvar med standardreglene for sikkerhet, oppbevaring og tilgangsprosedyrer for A-preparater i Norge. I prosjektperioden er det naturlig at 2 utpekte sykehusapotek, ett i hver by, involveres i medikamentdistribusjonen frem til klinikkene.

4.5 Dokumentasjon

Pasientenes medisinske status dokumenteres fortløpende i pasientjournal etter gjeldende regelverk og rutiner. HAB spesifikke resultater og utfall skal dokumenteres gjennom spørreskjemaer og medisinske tester på starttidspunktet, med jevne mellomrom under hele behandlingen og etter at behandlingen avsluttes. Resultatene dokumenteres både med tanke på kartlegging av kliniske tilstander og for forsknings- og evalueringsformål. Dette er beskrevet nærmere i del 5.

Tilsvarende data for LAR-pasienter skal samles inn så langt det er mulig, slik at man kan sammenligne og evaluere effektene av behandlingen og dra nytte av personalets faglige ekspertise. All dokumentasjon til forskning og evaluering skal samles inn / lastes opp elektronisk via nett- eller app-baserte plattformer, og lagres på Universitetet i Oslos sikre database, TSD eller tilsvarende løsning.

Anbefaling

Pasientenes medisinske status og andre resultater og utfall skal dokumenteres gjennom spørreskjemaer og medisinske tester på starttidspunktet, med jevne mellomrom under hele behandlingen og etter at behandlingen avsluttes og tilgjengeliggjøres for forskningsformål.

4.5.1 Medisinske forhold

Alle medisinske vurderinger og behandlinger som gis, skal dokumenteres for å kunne evaluere individuell fremgang og effekten av HAB på gruppenivå. Dette omfatter ikke bare agonistlegemiddelet og doseringen som benyttes, men også HIV-status og evt. behandling, hepatitt C-status og behandling, hud-, blodåre- og injeksjonsrelaterte helseindikatorer samt KMI. Indikatorer som rapporteres til Norsk pasientregister (NPR) bør inngå og benyttes.

4.5.2 Spørreskjemaer

I tillegg til å dokumentere rutinemessige medisinske undersøkelser og behandlinger, bør subjektive og andre pasientrelaterte utfall kartlegges regelmessig ved bruk av følgende forslag til spørreskjemaer:

- Rusmiddelbruk og bakgrunn DUDIT, AUDIT, Opioid treatment Index (OTI), Heroin craving questionnaire (HCQ) (spørreskjema om stoffsug)
- Ernæringsstatus: Nutritional scale (MNA)
- Mental helse: Montreal Cognitive Assessment (MoCA), SCL-5, 10 eller 25
- Livskvalitet: Verdens helseorganisasjons WHOQOL-BREF eller Injecting Drug Users Quality of Life Scale (IDUQOL)
- Kognitiv funksjon

4.6 Sikkerhetsmomenter

4.6.1 Risikoprofil

Diacetylmorfin, eller heroin, er en hurtigvirkende opioidagonist med høy reseptoraffinitet. I injiserbar form oppnås maksimal serumkonsentrasjon nærmest umiddelbart etter injeksjon. Dette gjør at behandling med injiserbar heroin i seg selv er mer risikofylt enn bruk av peroral metadon eller buprenorfin. Risikoen reduseres i stor grad med riktig oppfølging, noe som understreker hvor viktig det er at personalet får særlig opplæring i denne nye behandlingsmåten (kapittel 4.4.2 om bemanning).

Opptappings-/stabiliseringsfasen vil være et kritisk punkt når det gjelder å oppnå tilstrekkelig høye doser samtidig som man forhindrer overdoser og sørger for at pasientene fortsetter med behandlingen.

Studiene fra Canada viste at i det i de 700 dagene med opptrapping av injisert heroin fant sted, var det 4 tilfeller av overdoser som krevde bruk av nalokson (Oviedo-Joekes et al., 2019). Ved Valmuenklinikken i København opplevde de sjelden overdoser som krevde bruk av en antagonist. Det forekom imidlertid ofte at pasientene trengte ekstra oksygen.

De potensielle risikoene ved behandling med injiserbar heroin bør ses opp mot den betydelige risikoen for morbiditet og død for dem som ikke får denne behandlingen, særlig dem som ikke har oppnådd god nok effekt av standard LAR-behandling.

Likevel kan det forekomme potensielle negative bivirkninger. Dette understreker behovet for å ha kvalifisert helsepersonell på stedet til enhver tid. Alle ansatte må ha kompetanse i å håndtere potensielle akutte eller uønskede hendelser, med tydelige rutiner for utredning og behandling (se kapittel 4.4.2 om bemanning).

Anbefaling

Alle ansatte skal ha opplæring i hvordan de skal håndtere potensielle uheldige bivirkninger (som overdoser, anafylaktisk sjokk, epileptiske kramper og perforering av arterier).

Det skal utarbeides konkrete rutiner for hvordan de ansatte skal respondere på uheldige bivirkninger og uønskede hendelser, både som en del av de kliniske retningslinjene og opplæringsmateriellet for ansatte.

4.6.2 Rapportering av uønskede hendelser

Sikkerhetsrapporteringen skal følge de kliniske retningslinjene slik som i Guidelines for Good Clinical Practice punkt 4.11 ved eventuelle alvorlige uønskede eller akutte hendelser.

4.7 Finansiering

Den estimerte kostnaden for prosjektet med en løpetid på 5 år er i størrelsesorden 500 millioner NOK (eller ca. 100 millioner NOK per år). Disse estimatene er basert på erfaringene fra Danmark og andre studier, den nylige etableringen av et sprøyterom i Bergen samt lokale beregninger. For å kunne definere de faktiske kostnadene for dette prosjektet må man fastsette detaljene knyttet til de fysiske lokalene, medikamentene som skal brukes samt nødvendige sikkerhetsforanstaltninger, ettersom kostnadene kan variere i høy grad. I tillegg vil antallet pasienter som faktisk inkluderes, hastigheten av inklusjon, og med det hvor raskt prosjektet når "full kapasitet" alle være faktorer som påvirker de totale kostnadene for prosjektet. Dette betyr at tallene som er oppgitt her, er grove anslag.

De danske programmene har anslåtte medikamentkostnader på ca. 10 000 DKK (12 900 NOK) per pasient per måned. Dette inkluderer medikamentene (inkl. frakt/levering) for både injiserbar og peroral heroin. Medikamentkostnadene i Danmark utgjør ca. 40 % av den totale kostnaden for programmene. Totalt kostet det danske HAB-programmet ca. 300 000 DKK (387 000 NOK) per pasient per år i de første årene programmet var i drift (som inkluderte den kostbare oppstartsperioden). I Danmark har årlige kostnader blitt noe redusert etter hvert, blant annet fordi antall pasienter ble lavere enn antatt. Basert på disse anslagene for oppstartskostnadene fra Danmark ville et norsk prosjekt som omfattet 300 pasienter, koste totalt 116 millioner NOK per år.

Dette estimatet er basert på en full kapasitet på 300 fra første år, som ikke er realistisk. Inklusjon vil foregå gradvis og over tid, med færre pasienter første år og dermed ikke koste over 115 mil per år slik

estimatet tilsier, første året. Men det danske prosjektet hadde ikke inkludert kostnader til forskning, som vil komme i tillegg i det norske prosjektet. Det er derfor rimelig å forvente en gradvis inklusjon og noe tid før man når full kapasitet i programmet, men når man legger til forskningsfinansiering (fra første år) er de forventede kostnadene i størrelsesorden 100 millioner årlig totalt over 5-års perioden (Tabell 7).

Tabell 7: Estimater for total kostnad med forventet gradvis inklusjon og inkludert forskning

År	Pasienter	Anslag* (387,000 pasient/år)	Forskning	Total
1	100	38,700,000	10,000,000	48,700,000
2	200	77,400,000	10,000,000	87,400,000
3	250	96,750,000	10,000,000	106,750,000
4	300	116,100,000	10,000,000	126,100,000
5	300	116,100,000	10,000,000	126,100,000
Total	-	445,050,000	50,000,000	495,050,000

*Basert på Dansk kostnad per pasientår på 387.000 NOK per pasientår gjennom de første 5 årene.

En sveitsisk studie undersøkte kostnadene forbundet med seks heroinklinikker (J Strang et al., 2012). Omregning og justering av kostnadene i 2009 viste at HAB-klinikkene i gjennomsnitt koster 38 euro (375 NOK i 2009) per dag eller 13 870 euro (136 875 NOK i 2009) per pasient per år. Prisene varierte avhengig av om klinikkene var store, middels eller små. Klinikkerne som opererte i større skala oppnådde best 'valuta for pengene' per pasient med en kostnad på 12 702 euro per år (J Strang et al., 2012). Dette er ca. en tredjedel av kostnaden for den danske klinikken. Avviket kan forklares med store forskjeller i legemiddelkostnadene samt bemanningen av og standarden på klinikkene, samt personalkostnader i Norden.

Generelt vil kostnadene i stor grad genereres av legemidlene, bemanningen og de fysiske lokalene. I tillegg vil det påløpe kostnader for etablering av injeksjonsområder, driftskostnader samt eventuelle øvrige tilbud til pasienter (f.eks. mat og refusjon av transportkostnader). Tabellene nedenfor inneholder forsøksvise anslag over noen av de viktigste kostnadene.

For det første vil legemiddelkostnadene variere avhengig av de spesifikke medikamentene og legemiddelformene som brukes. Kostnaden for heroin, i henhold til prisene oppgitt fra leverandøren til programmene i Danmark, vil tilsvare 154 800 NOK per pasient per år (tabell 8). Kostnadene omfatter tiltak for sikker levering av legemidlene, og gjelder for både perorale og injiserbare legemiddelformer. Hydromorfon er på det nåværende tidspunkt tilgjengelig i Norge, og er et av alternativene som brukes i Canada, men prisen for det eksisterende Palladon®-legemidlet er ca. 3 ganger så høy som for heroin. Selv om hydromorfon kunne ha vært egnet for prosjektet, tilsier kostnadene at bruken av dette ikke kan rettfærdiggjøres. Kostnadene for nattdoser med metadon og levometadon vil utgjøre bare en del av det totale daglige kostnadsbildet. Langtidsvirkende peroral morfin er ikke tilgjengelig på det norske markedet, og kan være et aktuelt legemiddel for prosjektet, men da trengs det mer informasjon om priser og tilgjengelighet.

Tabell 8: Sammenligning av estimerte legemiddelkostnader

Legemiddel	Ca. daglig dose	Pris per dag (NOK)	Per år (NOK)
Heroin (Diaphin®)	200–500 mg	424,11 (+ langtidsvirkende)	154 800
Hydromorfon (Palladon®)	151–160 mg	1309–1387	477 785–506 255
SROM-sulfat (Substitol®) eller SROM-hydroklorid (Compensan®)	755–800 mg	Pris ikke tilgjengelig	N/A
Levometadon (Levopidon®)	45 mg (22,6 mg som nattdose)	141,50 (70,75)	51 647 (25 824)
Metadon (Nordic Drugs)	90 mg (45 mg som nattdose)	101,20 (50,60)	36 938 (18 469)

For det andre vil kostnader til bemanning utgjøre en betydelig del av budsjettet. Som beskrevet i kapittel 4.4.2 om operasjonelle krav kreves det en viss minimumsbemanning for forsvarlig drift av klinikken. Tallene for bemanningsbehov er basert på dialog med LAR-klinikken i Oslo og arbeidsgruppen, og er oppgitt i tabell 9 nedenfor. Bemanningen for hver av klinikkene vil koste ca. 25 millioner NOK per år (tabell 9), totalt 50–75 millioner årlig for 2–3 klinikker.

Tabell 9: Beregnet bemanningsbehov og tilhørende kostnader*

Enhet	Antall	Årslønn (NOK)	Årlig kostnad ** (NOK)	Totalt
Sykepleiere	18	420 000–560 000	573 000–763 000	10 314 000– 13 734 000
Ruskoordinatorer	5	490 000	667 000	3 335 000
Leger	2–3	670 500–980 000	913 693–1 335 450	1 827 386–4 006 350
Psykolog	1	730 000	995 000	995 000
Administrativt ansatte	1	350 000	477 000	477 000
Leder	1	700 000	954 000	954 000
Renholdspersonell	3	350 000	477 000	1 431 000
Sikkerhet***	0–2	–	–	–

* Prisene gjelder for én klinikk per år

** Kostnaden per enhet omfatter lønn og faste kostnader for hver av de ansatte.

*** Avhengig av hvor klinikken er lokalisert

For det tredje vil leie og utrusting av bygningen (inkludert injeksjonsområder) også generere en stor andel av de totale kostnadene. Den gjennomsnittlige kvadratmeterprisen for næringslokaler av god standard sentralt i byen ligger på 2600 kr/m²/år i Oslo og 1450 kr/m²/år i Bergen. Basert på anslaget om at hver klinikk vil kreve ca. 600 kvadratmeter, vil dette si at de totale leiekostnadene vil komme opp i 1 560 000 kr i Oslo og 870 000 kr i Bergen. Dette estimatet er imidlertid basert på gjeldende markedspriser, og de faktiske leiekostnadene vil avhenge av de faktiske områdene/lokalene som brukes. Prisen påvirkes også av om klinikken bruker en eksisterende bygning på et sykehusområde eller

på en separat lokalitet. Sprøyterommet i Bergen koster for eksempel 4 200 000 NOK årlig i leiekostnader. Behandlingsstedet har et årlig budsjett på 20 000 000 NOK som skal dekke lønnskostnader, driftsutgifter, leie, strøm, utstyr, administrasjon og andre utgifter. Leiekostnadene utgjør dermed rundt 20 % av det totale budsjettet. Som et minimum kan man da forvente at lignende kostnader vil påløpe HAB-prosjektet bare for selve injeksjonsrommet (dvs mer enn 25-30mill årlig per HAB klinikk, med utgangspunkt i Sprøyterommet i Bergens kostnadsbilde). Det vil også påløpe utgifter knyttet til det å utruste lokalene med kjøkken, toaletter, garderober med låsbare skuffer/skap, kontor, oppholdsrom osv. samt tilhørende driftskostnader. I tillegg må eventuelle kameraer og spesifikke sikkerhetsforanstaltninger regnes med. Slike spesifikke kostnader kan ikke fastsettes før stedet klinikken skal være på, er bestemt.

Til slutt er det også kostnader forbundet med selve forskningsarbeidet I regjeringsplattformen er det uttrykkelig nevnt at det skal legges vekt på kunnskapsbasert forskningspolitikk og styrket innsats for forskning på behandling. I tillegg innebærer dette prosjektet, som vist i kapittel 5 om forskning, en unik mulighet til å bidra vesentlig til underlagsmaterialet på feltet. Dette kan gjenspeiles i prosentandelen finansiering som tilkjennes forskning i prosjektet. Dersom 10 % av budsjettet går til forskning, vil dette gi 12 forskningsstillinger (tabell 10). Som vist i dette dokumentet vil etablering av HAB-prosjekter være en kostbar investering. Dette bør i seg selv tilsa at det settes av tilstrekkelige midler til grundig evaluering av tiltaket. Det er spesielt viktig å få kunnskap om hvordan behandlingen gir effekt i «ordinære kliniske rammer» og innen en «continuum of care» model. Dette tilsier en bred, tverrfaglig og koordinert forskningsinnsats, som løper gjennom hele prosjektperioden og som også bidrar til den formelle evalueringen av prosjektet og om HAB som behandlingstilbud skal forlenges eller ikke.

Tabell 10: Estimerte forskningskostnader *

	Antall	Kostnad per enhet **	Totalt *** (NOK)	Merknad
Koordinering av tverrfaglig forskningsinnsats	2	1 000 000	10 000 000	2 seniorforskere
Doktorgradsstudent (3-årig stilling)	4	1 000 000	12 000 000	Implementering, evaluering, kostnadseffektivitet
Postdoktor/forsker	3.5	1 000 000	17 500 000	3 seniorforskere
Forskningssykepleier	2	1 000 000	10 000 000	Én sykepleier i hver by
Andre forskningskostnader	1	500,000	500 000	Kostnader for å koble på og kjøpe tilgang til registerdata
Total	-	-	50 000 000	

** Kostnaden per enhet omfatter lønn og faste kostnader for hver av de ansatte.

*** Total kostnad for prosjekt med varighet på 5 år

For å oppsummere kan vi si at det er vanskelig å gi konkrete og detaljerte anslag for kostnadene for et HAB-prosjekt. Beregningene her er utarbeidet på grunnlag av tilgjengelige data/informasjon. Likhetene mellom HAB-prosjektene i Danmark og forslaget til et norsk program tilsier at man kan forvente et lignende kostnadsnivå. Den rapporterte kostnaden på 300 000 DKK (387 000 NOK) fra Danmark synes derfor å være et rimelig utgangspunkt for et estimat på kostnadene per pasient per år i Norge, i tillegg kommer forskningskostnadene.

Anbefaling

Den estimerte kostnaden for prosjektet med en løpetid på 5 år er ca. 500 millioner NOK. Den rapporterte kostnaden på 300 000 DKK (387 000 NOK) per pasientår i HAB fra Danmark ser ut til å være et rimelig utgangspunkt for et estimat på kostnadene per pasient per år i Norge. I tillegg kommer kostnader til forskning tilsvarende ca. 10% av behandlingskostnadene gjennom prosjektperioden som totalt vil beløpe seg til 50mill for hele prosjektperioden.

5 Forskning

5.1 Fremtidig forskning og muligheter

Det finnes en rekke resultater fra randomiserte kontrollerte studier av høy kvalitet som indikerer at HAB kan være effektivt når det gjelder å redusere kriminalitet og heroinbruk, og at pasientene i målgruppen forblir i behandlingen lengre enn ved metadonbasert LAR. Det forventes at norske HAB-pasienter vil kunne oppnå samme effekter som i de publiserte studiene.

Vi vet imidlertid ikke hvordan HAB best kan integreres i det norske LAR-systemet, om HAB er gjennomførbart og akseptabelt for de ansatte innen LAR, eller om man med HAB kan sørge for at «hard to treat»-gruppen av pasienter også får tilgang til nødvendige hjelpetjenester. En sentral del av forsøksprosjektet vil være å evaluere utviklingen for pasientene som inkluderes i tilbudet (utfallsforskning), hvordan HAB mest effektivt kan gjennomføres og forberedes videre som behandlingstilbud (implementeringsforskning), samt å undersøke prosjektets kostnadseffektivitet (kost-nytteforskning). Dette vil gi en unik mulighet til å utvide kunnskapsgrunnlaget i feltet, både nasjonalt men også internasjonalt. Det er et særlig stort behov for å få kunnskap om hvordan HAB passer inn i continuum of care-modellen ved behandling av ODR og hvordan HAB påvirker fordelingen og utnyttelsen av de øvrige LAR-medisinene, altså hvordan hele gruppen med opioid avhengighet nås med behandlingstilbud.

Ved å etablere HAB som en del av klinisk praksis i LAR, og ikke bare som et medikamentfokusert prøveprosjekt, kan resultatene få et bredere nedslagsfelt som går ut over de mer legemiddelfokuserte forskningsprosjektene. En kohortstudie med pragmatisk inklusjon vil være best egnet til å evaluere utviklingen hos pasientene som deltar i prosjektet (*utfallsforskning*) og hvordan HAB mest effektivt kan implementeres og klargjøres som behandlingsalternativ (*implementeringsforskning*). Det foreslåtte prosjektet kan gjøre det mulig å undersøke i hvilken grad pasientens medikamentpreferanser kan spille en rolle for retensjon i behandlingen, for HAB spesifikt og for hele behandlingsspekteret mer generelt. I kombinasjon vil disse forskningselementene danne et viktig kunnskapsgrunnlag for fremtidig praksis, og gi oss viktig informasjon om eksisterende tjenestesamarbeid og hvilken effekt disse har på pasientene. I en kohortstudie følges subjektene over tid fra inkluderingstidspunktet, med regelmessig innsamling av data. I Norge vil innsamlingen av data omfatte data hentet fra klinikkene og fra nasjonale helse- og sosialregistre.

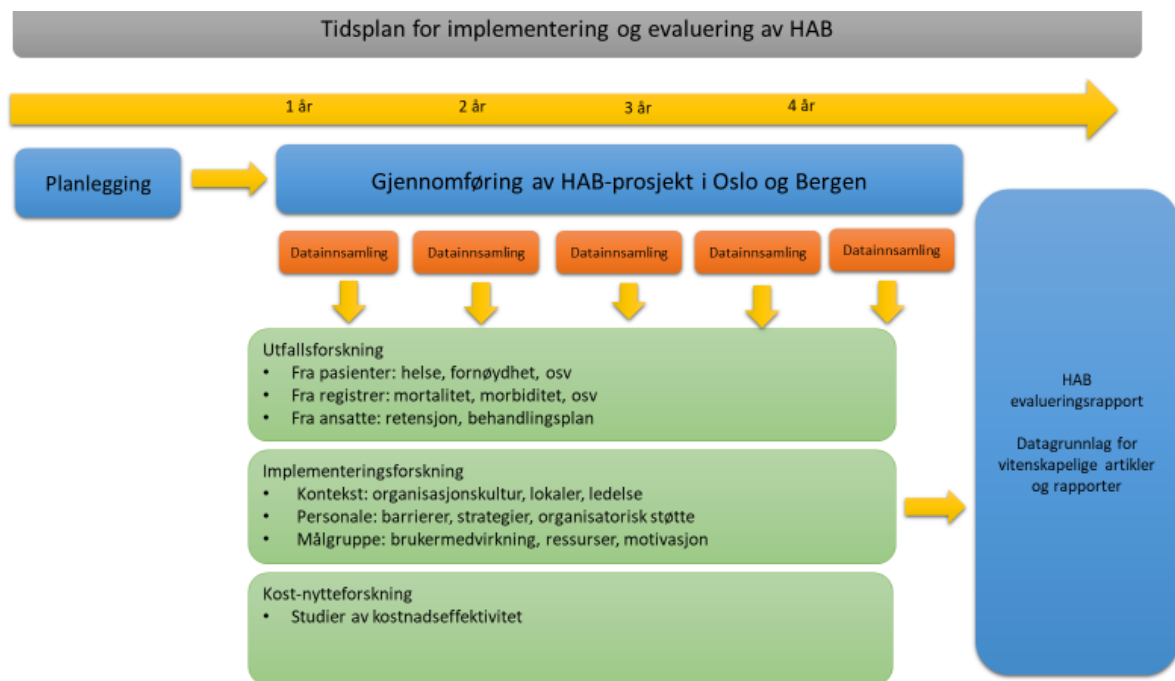
I det foreslåtte prosjektet finnes det en rekke unike muligheter til å utvide forskningsgrunnlaget. Utformingen av forskningsprosjekter bør omfatte en tverrfaglig forskningsplan over flere domener med en rekke viktige emner som kan undersøkes nærmere og som del av en koordinert helhet. Ved å integrere HAB i det eksisterende LAR-programmer kan Norge få en unik mulighet til å evaluere og utvide kunnskapsgrunnlaget – ikke bare når det gjelder medisiner med heroin, men også i en større sammenheng innen behandling av ODR. Prosjektet som er skissert i dette dokumentet belyser viktigheten av farmakologiske og ikke-farmakologiske alternativer i behandling av ODR, og har som mål å evaluere flere elementer av dette i en koordinert innsats gjennom hele prosjektperioden.

Prosjektet vil kreve betydelig innsats for å kunne etableres, og bør derfor forskes på og evalueres grundig. Ideelt sett vil forskningen gjennomføres som en del av et større tverrfaglig prosjekt koordinert av en sentral aktør. Forskningsplaner bør etableres før starten av prosjektet, og forskere, personalet og brukerne bør jobbe sammen under hele prosessen. Forskingen som skal evaluere HAB bør ha et

tverrfaglig utgangspunkt, og helst bidra med undersøkelser som inkluderer komplementære metoder; kvalitativ forskning og kvantitativ forskning, registerbasert forskning, samt helse-økonomisk forskning, og hvor brukerperspektivet er sentralt og integrert i forskningen.

For å illustrere potensialet i det foreslåtte prosjektet viser figuren nedenfor ulike forskningsdomener som kan være relevante (Figur 7). Disse domenene viser at det finnes ulike momenter som bør evalueres og undersøkes videre, men dette krever betydelige ressurser og bør utvikles videre så snart prosjektet er besluttet iverksatt.

Figur7: Tidsplan for implementering og Evaluering av HAB (Inkludert mulige forskningsdomener med relaterte forskningsområder)



Det er et betydelig forskningspotensial for dette prosjektet. Hvert av domenene kan forgrenes i en rekke studier. For å kunne utnytte mulighetene fullt ut er det viktig at forskningen mottar tilstrekkelig finansiering. Beslutninger om hvordan forskningen skal planlegges med tanke på finansiering og gjennomføring bør tas med i den overordnede planleggingen av HAB-prosjektet. I motsetning til i Danmark kan Norge bruke muligheten til å implementere et HAB-prosjekt i LAR med en solid forskningskomponent helt fra starten av. Med et mangfoldig forskningsfokus vil prosjektet ha potensial til å levere et betydelig bidrag til både HAB i en lokal setting i Norge og den internasjonale kunnskapsbasen knyttet til denne behandlingsformen. Etersom flere domener berøres, anbefales det på det sterkeste at forskningen koordineres av en seniorforsker / ansvarlig institusjon for å knytte sammen en tverrfaglig forskningsinnsats som en del av en større evaluering.

Utfallsforskning og datainnsamling

I det Norske HAB-prosjektet vil det kunne måles utfall som i liten grad er dekket av tidligere studier. Dette vil gjøre det mulig å finne svar på mer kompliserte spørsmål knyttet til virkninger og effekt. For

eksempel er det viktig å forstå *hvorfor* HAB-målgruppen med «hard to treat»-pasienter hvor standardforløpet i LAR ikke har gitt tilfredsstillende stabiliserende effekt.

Det kan være på grunn av misnøye (i så fall må årsakene til dette undersøkes nærmere), systemiske hindringer for deltakelse eller for å fortsette med behandlingen, eller utilstrekkelig behandling. Denne informasjonen kan brukes løpende til å forbedre retensjonsratene for HAB, men kan også bidra til å forbedre kvaliteten på LAR i fremtiden og oppnå økt behandlingsretensjon og brukertilfredshet i LAR-programmene.

Utfallstudier vil primært gjennomføres med et «kohort-design» hvor de inkluderte personene følges over tid fra inklusjonstidspunktet. Pasienter kan samtykke til både å svare på spørreskjema og til å gi andre opplysninger jevnlig i løpet av behandling. Innsamling av retrospektive og prospektive data skal kunne gi mulighet til å forstå faktorer som tidligere har vanskeliggjort LAR og hvorvidt de samme eller andre faktorer vanskeliggjør HAB. Regelmessig medisinsk dokumentasjon og bruk av spørreskjemaer (se kapittel 4.5 om dokumentasjon) vil, i tillegg til informasjon fra andre undersøkelser, intervjuer og registre, gi oss nyttige data til forskningsformål. De pasientansvarlige ruskoordinatorerne vil ha en sentral del av ansvaret for å koordinere brorparten av datainnsamlingen og kvalitetskontrollen fra pasientene.

For å kunne undersøke utfall både på kort og lang sikt er det viktig å etablere en struktur for datainnsamling som kan danne grunnlaget for et nasjonalt HAB-register eller HAB-database, på linje med det anonymiserte saksregisteret over alle HAB-pasienter i Sveits, som har vært driftet av The Swiss Research Institute for Public Health and Addiction siden 1994. Den norske databasen/registeret vil inneholde personnummeret til alle pasientene, slik at man kan koble informasjon på individnivå opp mot HAB-pasientdata og en rekke nasjonale registre. I Norge er det tradisjon for jevnlig evaluering av LAR pasienter gjennom Årlig nasjonal statusrapport, og HAB bør i oppstartsfasen evalueres enda tettere og med flere innfallsvinkler enn hva som er standarden i Statusrapporten for LAR. Det vil være nyttig å inkludere eHelsebaserte metoder for datainnsamling, og koordinering mot øvrige datainnsamlinger som foregår i rusbehandling i Norge.

Relevante problemstillinger knyttet til utfallsstudier er blant annet:

- Hvilke pasienter deltar i HAB-programmer, og representerer de faktisk «hard to treat»-gruppen?
- Hvilken innvirkning har HAB på deres somatiske og psykiske helse over tid? Hvilke bivirkninger har de ulike HAB-medikamentene?
- Fører HAB til at pasienten også oppsøker behandling for andre ruslidelser?
- Hvilke «aktive elementer» gjelder for HAB?
- Hvor fornøyd er pasientene med HAB og med behandlingssystemet for ruslidelser generelt?
- Hvilken innvirkning har HAB på tradisjonelle momenter som kriminalitet, injeksjonsferd og bruk av narkotika?
- Kost-nytte for samfunnet i et moderne nordisk miljø
- Injeksjonspraksis og rusmiddelbruk via spyttprøver
- Etablering av og evt innhold i langsiktig behandlingsplan
- Fornøydhet med HAB, behandlingsmål, og motivasjon til behandling
- Holdninger til LAR og øvrige behandlingssystem

- Helsestatus, bivirkninger, og «uønskede hendelser» / sikkerhet
- Livskvalitet
- Kognisjon
- Individuelle biologiske effekter av heroindosering over tid
- Skam og stigma

Implementeringsforskning og datainnsamling

Implementeringsforskning baner vei for effektiv implementering, mens resultatforskningen baner veien for optimale behandlingsresultater. Implementeringsforskningen systematiserer kunnskapene om alle slags momenter som kan hindre eller fremme effektive prosjekter, og er en viktig del av evalueringen av nye programmer. Uavhengige forskere vil ha ansvaret for å gjennomføre denne forskningen.

HAB-prosjektene vil være forbundet med mange potensielle logistiske og ideologiske utfordringer. I prosjektimplementeringen må det legges vekt på å fremme ansattes positive holdninger til, engasjement og deltagelse i prosjektet og å nå ut til den sårbare målgruppen. Derfor vil implementeringsforskning være en del av hele implementeringsprosessen, slik at spesifikke utfall knyttet til implementeringen, systemene og resultatene som oppnås kan evalueres. Dette vil fortløpende generere kunnskap som kan brukes til å optimalisere behandlingstilbudet i prosjektet og ved en eventuell utvidelse.

5.2 Formidling av funn og relevans for andre

HAB-prosjektet vil gi Norge en banebrytende rolle i evalueringen av alternative farmakologiske behandlingsmåter for heroinavhengige. Som vi dessverre ser av opioidkrisen i Nord-Amerika, er heroin ikke lenger forbeholdt kun gruppene med de mest marginaliserte rusbrukerne. Reseptbelagte opioidmedikamenter kan være en inngangsport til bruk av heroin, og bruken av det kraftige reseptbelagte opioidmedikamentet Oxycodon blir stadig mer utbredt i Norge, Sverige og Danmark (Muller, Clausen, Sjogren, Odsbu, & Skurtveit, 2019). Funn knyttet til sammensetningen av målgrupper og utfordringer i en tidlig fase av prosjektet vil derfor være relevante for både et regionalt og globalt publikum, og publisering i anerkjente internasjonale tidsskrifter vil være en effektiv kanal for å nå ut til denne målgruppen.

I tillegg til formidling via akademiske tidsskrifter er det også viktig å formidle forskningsresultatene til politikere, helsepersonell, rusmisbrukere og pårørende.

5.3 Potensielle nasjonale og internasjonale forskningssamarbeid

Prosjektet bør evalueres av tverrfaglige forskningsinstanser, og skal fortrinnsvis bidra til studier som omfavner komplementære metoder: kvalitativ og kvantitativ forskning, registerbasert forskning samt helseøkonomisk forskning. Brukerperspektivet står sentralt og integreres i forskningen hele veien. Potensielle partnerskap kan for eksempel omfatte relevante universitetsmiljøer (for eksempel ved medisinsk og psykologisk institutt), relevante miljøer innenfor universitetssykehusene (for eksempel avdeling for rettsmedisinske fag og seksjon for rusmiddelforskning) og andre relevante forskningsmiljø (for eksempel Folkehelseinstituttet). I tillegg kan det også være muligheter for internasjonalt samarbeid med eksisterende og nye HAB-prosjekter i andre land.

Anbefaling

Ideelt sett vil forskningen gjennomføres som en del av et større tverrfaglig prosjekt koordinert av en sentral aktør innen feltet. Forskningsplaner bør etableres før etableringen av prosjektet, og forskere, personale og brukerne bør jobbe sammen under hele prosessen. Ettersom flere domener berøres, anbefales det på det sterkeste at forskningen koordineres av en seniorforsker/ansvarlig institusjon for å knytte sammen forskningsinnsatsen som en del av en større evaluering.

Flere domener kan utforskes gjennom det foreslåtte prosjektet, eksempelvis resultatstudier, implementeringsforskning, helseøkonomi og evalueringsstudier der både kvantitative og kvalitative metoder tas i bruk.

Forslaget til en kohortstudie med pragmatisk inklusjon vil være best egnet til å evaluere utviklingen hos pasientene som deltar i prosjektet (*utfallsforskning*) og hvordan HAB mest effektivt kan implementeres og klargjøres som behandlingsalternativ (*implementeringsforskning*). I kombinasjon vil disse forskningselementene danne et viktig kunnskapsgrunnlag for fremtidig praksis, og gi oss viktig informasjon om eksisterende tjenestesamarbeid og effekten dette har på pasientene. Noen eksempler på momenter prosjektet kan utforske:

- Integrering i det norske LAR-systemet
- Gjennomførbarhet og aksept hos LAR-personell
- Om behandlingstilnærmingen ved HAB vil gjøre det mulig for «hard to treat»-pasientene å få tilgang til nødvendige tilleggstjenester

Det bør være muligheter for samarbeid både lokalt og internasjonalt.

Det er viktig at forskningsinnsatsen mottar tilstrekkelig finansiering. Beslutninger om hvordan forskningen skal planlegges med tanke på finansiering og gjennomføring bør tas med i den overordnede planleggingen knyttet til finansiering av HAB-prosjektet.

6 Kostnadseffektivitet

Helseøkonomi og kostnad-nyttestudier

I Europa har kostnad-nytte analyser vært del av evalueringen av HAB prosjekter i Tyskland, Sveits og Nederland (Fischer et al., 2007). Det er verdt å merke seg at det meste av denne HAB forskningen har vært fokusert på medikamentutprøving og fulgt opp i korte tidsperspektiv. I Tyskland beregnet man en besparelse i størrelsesorden 6000Euro ved HAB per pasient år. Fra Nederland ble det rapportert en besparelse på 13.000 Euro i favør HAB sammenlignet med standard metadonbehandling (Dijkgraaf et al., 2005). Fra Sveits ble det også beregnet en besparelse per pasientår i HAB på i størrelsesorden 13.000 Euro per år sammenlignet med metadon behandling. Besparelsen ved HAB, som er en kostbar behandling, ligger i hovedsak på redusert kriminalitet blant de inkluderte pasientene i HAB. Kostnadene til behandling vil derfor ligge innen helsedomenet, mens potensielle besparelser vil ligge primært innen justissektoren.

Disse studiene er basert på de lokale kostnadsnivåene og i målgruppen «hard-to-treat» og alle er en del år gamle. Det vurderes derfor som et behov at det gjennomføres grundige kostnadsnytte analyser knyttet til det norske HAB prosjektet. I Norden er kostnader til behandling og kostnader knyttet til kriminalitet antagelig høyere enn i en del andre europeiske land, mens tilgangen på sosiale tjenester er høy noe som kan gi ulike effekter mht kostnadsnytteberegninger for HAB i Norge/Norden.

For HAB prosjektet i Norge anbefaler SERAF og HELSAM ved UIO at det legges til rette for en grundig kostnad-nytte studie, med relevante datainnsamlinger fortløpende gjennom hele prosjektperioden. Data til kostnads-nytte analyser vil for en stor del overlappe med øvrige data som er planlagt innsamlet i prosjektet for utfallsstudiene.

Se vedlegg (C) for ytterligere detaljer

Anbefaling

Det gjennomføres en kostnad-nytte analyse av det planlagte prosjektet som en integrert del av en større koordinert forskningssatsning.

7 Mottakelse

7.1 Forventet kritikk

Ettersom medikamentene som benyttes ved HAB er kontroversielle, bør man forvente at det kan komme kritikk. Selv om denne formen for behandling lenge har vært etablert i Europa, har NAOMI-prøveprosjektet i Canada hatt utfordringer knyttet til medieoppmerksomhet (Gartry et al., 2009). NAOMI-prøveprosjektet engasjerte derfor en kommunikasjonsrådgiver som kunne formidle konsekvent informasjon om prosjektet. Teamet konkluderte med at det var svært nyttig å ha en slik rådgiver til rådighet. Dette blir ikke nødvendigvis tilfellet i Norge, men man bør likevel vurdere å engasjere en kommunikasjonsrådgiver dersom det viser seg at det blir behov for det underveis.

Anbefaling

Om nødvendig kan prosjektet vurdere å engasjere en kommunikasjonsrådgiver.

8 Juridiske og etiske aspekter

8.1 Lovlighet

Besittelse og bruk av heroin som et narkotisk stoff er i dag ulovlig i Norge, og heroin kan ikke foreskrives. I henhold til Legemiddeloven §23 kan narkotiske stoffer foreskrives til medisinsk eller vitenskapelig bruk. Statens legemiddelverk kan gi tillatelse til foreskriving av uregulerte legemidler av barmhjertighetshensyn.

8.2 Etiske vurderinger

All forskning som omfatter mennesker må følge en rekke grunnleggende prinsipper som er fastsatt i Helsinkideklarasjonen av 1964: vitenskapens og samfunnets behov for ny kunnskap kan aldri forsvare at forskningssubjektet utsettes for unødig ubehag og risiko. Studieadministratorene må ivareta forskningssubjektens liv, helse, verdighet, integritet, rett til selvbestemmelse og personvern samt holde personopplysningene konfidensielle. Forskingen kan bare gjennomføres så lenge fordelene oppveier risikoene og ulempene for forskningsdeltakerne, og risikovurderingen skal være en kontinuerlig prosess, ikke en statisk beslutning. Særsilt sårbare individer og grupper skal gis adekvat beskyttelse og vern, og forskningen skal være lydhør overfor deres behov. Til slutt skal grupper som er underrepresentert i medisinsk forskning kunne delta i forskningsprosessen.

Heroinassistert behandling målrettes mot en gruppe som er svært vanskeligstilt og sårbar både medisinsk og sosialt sett: enkeltpersoner som er avhengige av et illegalt stoff som de skaffer og må innta flere ganger om dagen, og som ikke har oppnådd god nok effekt i dagens eksisterende behandlingssystem. Involveringen av to brukergrupper i alle ledd av utformingen av HAB-programmet har hatt til hensikt å kartlegge målgruppens behov, sørge for at prosjektet ivaretar og responderer på disse behovene, og sørge for at representanter fra målgruppen kan delta.

Prosjektet kan dra nytte av de etiske erfaringene man har gjort seg ved tidligere prøveprosjekter innen heroinassistert behandling. Særlig i det nordamerikanske prøveprosjektet drøftet man grundig de etiske aspektene ved eventuell videre tilgang til HAB etter prosjektets opphør dersom det kunne dokumenteres at behandlingen var vellykket. Det sentrale etiske dilemmaet dreide seg om hvorvidt det er etisk eller ikke at man ved prosjektets slutt kan bli nødt til å avslutte HAB-behandlingen for pasientene – altså å tvinge pasienter som for første gang var i ferd med å få kontroll over opioidavhengigheten, til å gå tilbake til enten å ikke motta behandling, eller til behandlinger som tidligere hadde vist seg å ikke ha effekt for dem (Small m.fl. 2006). Syv år senere ble Helsinkideklarasjonen oppdatert med et utsagn om at ved forsøkets avslutning skal alle pasienter som deltok, være sikret tilgang til de beste dokumenterte profylaktiske, diagnostiske og terapeutiske metodene som er identifisert i studien. Et tilbud om fortsatt behandling etter prosjektets slutt for alle deltakere som oppnådde gode resultater i løpet av prøveperioden, bør organiseres i forkant av myndighetene, helseforetakene og forskere, og legges frem som en del av prosessen med å innhente informert samtykke.

Den endelige prosjektutformingen må dermed ha en tydelig plan for pasientflyten etter at HAB-prosjektet er fullført. I de fleste landene der HAB-prøveprosjekter har blitt gjennomført, ble HAB videreført eller utvidet på en eller annen måte, blant annet ved å bli inkorporert i det ordinære behandlingssystemet (f.eks. Sveits, Tyskland og Nederland).

Anbefaling

Et tilbud om fortsatt behandling etter prosjektets slutt for alle deltakere som oppnådde gode resultater i løpet av prøveperioden, bør organiseres i forkant av myndighetene, helseforetakene og forskere, og legges frem som en del av prosessen med å innhente informert samtykke. Det må foreligge en tydelig plan for hva som skal skje med pasientene etter opphør av prøveperioden, og hvordan de potensielt skal gå over til en mer lavintensiv behandlingsform dersom prosjektet ikke videreføres.

8.3 Etisk godkjenning

Det må søkes om etisk godkjenning fra de regionale komitéene for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk og Statens legemiddelverk.

8.4 Informasjon til og samtykke fra pasienten

Potensielle deltakere skal motta skriftlig og muntlig informasjon om HAB-programmet i forkant av screeningprosessen og før de formelt tas opp i programmet. Informasjons- og samtykkeskjemaet, som skal godkjennes av regionkomitéene for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, skal informere pasientene om målene, metodene og risikoene som er forbundet med HAB. Personer med lesevansker eller nedsatt kognitiv funksjon skal få informasjonen muntlig. Det er svært viktig at deltakerne forstår planene for hva som skal skje etter at prøveprosjektet er gjennomført.

Anbefaling

Informasjonsskjemaet med samtykkeerklæringen skal gi pasientene informasjon om målene for og metodene som brukes i HAB, samt risikoene som er forbundet med slik behandling. Muntlig veiledning skal gis til pasienter med lesevansker eller nedsatt kognitiv funksjon.

I løpet av prøveperioden må pasientene ta del i datainnsamlingen for prosjektet. Konkrete innsigelser eller innvendinger mot å delta i prosjektet kan diskuteres på individuelt grunnlag, men generelt skal alle pasienter delta i prosjektet.

8.5 Pasientrettigheter

Det anbefales at klinikkene i størst mulig grad legger til rette for å inkludere pasientenes egne perspektiver. Dette kan gjøres på en rekke ulike måter, for eksempel gjennom pasientinvolvering i komitéer eller brukerorganisasjoner/interessegrupper eller en kombinasjon av disse. Klinikkene kan også inkorporere en erfaringskonsulent-stilling. Uavhengig av strukturen anbefales det at det finnes en tydelig plan for å integrere dette i klinikkene på en strukturell måte.

Anbefaling

Det skal også finnes en plan for hvordan arbeidet for å fremme pasientenes rettigheter kan integreres i klinikkene. Dette kan gjøres gjennom pasientinvolvering i komitéer eller brukerorganisasjoner/interessegrupper, eller en kombinasjon av disse.

9 Tillegg

Vedlegg A: Oppsummering av anbefalinger

Anbefalingene i denne tabellen er hentet fra hoveddokumentet og svarer i hovedsak til utredningspunktene gitt i oppdragsdokumentet. For begrunnelse for disse anbefalingene, se den korresponderende delen i hoveddokumentet.

Oppsummering av anbefalinger		
Del	Spørsmål	Anbefaling
2.2	Hvem skal være kvalifisert for HAB-prosjektet?	Injiserbare hurtigvirkende opioider som diacetylmorfin (heroin) og hydromorfon representerer den mest intensive behandlingsformen på continuum of care-skalaen, og bør forbeholdes dem som har alvorlig grad av opioiddominert ruslidelse, og som ikke har hatt tilfredsstillende effekt av mindre intensive behandlingsformer.
3	Hva er formålet med studien?	I likhet med målene for LAR i Norge anbefales det at HAB har som mål å: <ul style="list-style-type: none"> • hjelpe personer med opioidavhengighet til å oppnå forbedret livskvalitet • tilby pasientene individuell hjelp og støtte til å endre situasjonen de er i, gjennom økt mestring og styrket funksjonsnivå • redusere helserisikoene og konsekvenser knyttet til ikke-medisinsk bruk av opioider I tillegg må de prosjektspesifikke målene ta sikte på å: <ul style="list-style-type: none"> • nå ut til den spesifikke gruppen pasienter som ikke har hatt tilfredsstillende effekt standard LAR-behandling
4.1.1	Hvem er de potensielle målgruppene?	HAB bør være målrettet mot «hard to treat»-målgrupper som bruker heroin, og som ikke har hatt tilfredsstillende effekt med standard LAR-behandling. Dette bør gjelde på lik linje for begge/alle HAB klinikkene som inkluderes i prosjektet.
4.1.2	Må pasientene være bosatt i byene som omfattes av undersøkelsen?	Det skal ideelt sett ikke være et krav at pasientene har registrert bosted i noen av byene som er omfattet av prosjektet (Oslo og Bergen). Ved behov kan det eventuelt vurderes å begrense tilbudet til kun personer med bosted i prosjektkommunene.
4.1.2	Hvem skal inkluderes i prosjektet?	Pasienter kan inkluderes dersom de har: <ul style="list-style-type: none"> • opioidavhengighet som gjeldende hoveddiagnose iht. ICD-10-klassifiseringen • aktiv daglig heroinbruk eller fortsatt heroinbruk under LAR • dokumentert tidligere forsøk på LAR de siste 24 månedene • evne til å etterleve vilkårene for behandlingen • skriftlig samtykket til å etterleve vilkårene for behandlingen (herunder nødvendig screening, spørreskjemaer og testing)

		<ul style="list-style-type: none"> • ELLER pasienter som har utvist spesiell egnethet og potensial for å dra nytte av prosjektet, og som er i stand til å overholde og samtykke i vilkårene for behandlingen
4.1.2	Hvem skal utelukkes fra prosjektet?	<p>Pasienter utelukkes på grunnlag av:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktive eller ubehandlede psykiske lidelser som vil gjøre pasienten ute av stand til å fullføre behandlingen • regelmessig bruk av MAO-hemmere • eventuelle aktive eller ubehandlede somatiske lidelser som er kontraindisert for HAB-behandling, som alvorlig astma eller KOLS, alvorlig hjertearytmi, prostatahypertrofi (med urinretensjon), alvorlig nyresvikt, alvorlig leversykdom eller insulinavhengig diabetes mellitus • aktiv ubehandlet alkohol avhengighetslidelse • personer som soner en fengselsstraff, eller forventes å fengsles innen 3 måneder etter tidspunktet for registrering • gravide eller ammende • personer som etter behandlingsapparatets oppfatning fremstår som ute av stand til å overholde vilkårene for prosjektet
4.1.2	Når bør pasienter tas ut av prosjektet / overføres til annen behandling?	<p>Pasienter kan overføres fra / tas ut av prosjektet:</p> <ol style="list-style-type: none"> f) dersom pasienten har alvorlige komplikasjoner i forbindelse med behandlingen, der det etter klinisk vurdering ville vært uforsvarlig å fortsette med behandlingen g) dersom en pasient går glipp av 4 behandlinger, bør det vurderes på individuelt grunnlag om et annet behandlingsalternativ er bedre egnet for vedkommende. h) ved vold eller trusler mot ansatte eller andre pasienter i) ved tyveri av foreskrevne medisiner j) dersom pasienten velger frivillig å trekke seg
4.1.3	Hvor mange pasienter skal rekrutteres?	Prosjektet bør ha som mål å rekruttere 150–300 pasienter (100–200 i Oslo og 50–100 i Bergen).
4.1.3	Hvem skal igangsette rekrutteringen til studiet?	Informasjon om rekrutteringen bør tilgjengelig gjøres blant annet av personell fra de foreslåtte prosjektklinikkene, lavterskeltjenester, brukerorganisasjoner og andre instanser som er i kontakt med målgruppene i de deltakende kommunene. Som hovedregel vil en ekstern henvisning kreves for at pasienten skal kunne delta i prosjektet. Dersom klinikkene har personell som kan rettighetsvurdere og skrive inn pasienter til behandling direkte (egne «inntaksteam»), bør pasientene kunne 'henvise seg selv' direkte til klinikkene for en direkte vurdering av hvorvidt de kvalifiserer.

4.2	Hvilken varighet skal prosjektet ha?	Prosjektet skal ha en total varighet på fem år (med ett år med særlig inklusjonsfokus og ett år for en eventuell overgangsfase på slutten). I løpet av det andre året bør det vurderes om en ytterligere klinikk (klinikk 2 i Oslo) trengs for å imøtekomme pasientenes behov/antall.
4.3.1	Hvilke opioidagonistpreparater skal være tilgjengelige?	Et utvalg orale og korttidsvirkende injiserbare preparater bør tilbys som mulige behandlingsformer for pasientene som trolig vil kunne dra nytte av dette prosjektet. Injiserbar eller peroral heroin samt injiserbar hydromorfon synes å være egnede alternativer. Metadon, SROM eller levometadon er potensielle alternativer som kan forskrives i tillegg som vedlikeholdsdose (nattdose) mellom dagens siste dose og neste dose om morgenen. Til syvende og sist avhenger beslutningen om hvilke medikamenter som skal tas i bruk i prosjektet, av hva de ulike aktørene foretrekker, kostnadene og produktenes tilgjengelighet i Norge.
4.3.2	Hvilke legemiddelformer/ inntaksmåter skal inkluderes i HAB?	Prosjektet bør tilby pasientene både injiserbare og perorale opioidpreparater. Tilbud om perorale legemidler kan gi brukerne fleksibilitet i valg av inntaksmåte slik at de kan fase ut injisering, og dette bør derfor inngå som et alternativ i prosjektet.
4.3.3	Hvilke hensyn må tas når det gjelder dosering, titrering og samtidig forskrivning av HAB?	En spesialisert fagperson (legen) skal være involvert i den individuelle titreringsdoseringen for å finne frem til den optimale doseringen for hver pasient. <ul style="list-style-type: none"> • Den initielle titreringen av dosen kan gjøres over en periode på 3–5 dager etter 7 dager med stabilisering med metadon. • Behandlingen skal være fleksibel og ha rom for at pasienten selv kan velge frekvensen (2 ganger injisering + 1 dose med langtidsvirkende opioid), inntaksmåte og preparat/legemiddelform der dette er mulig. • Ny dose skal ikke gis før det har gått minst 3 timer etter forrige dose. • Etersom HAB-behandlingen er av svært intensiv art, foreslås det at tilfeller med uteblitte doser anses som alvorlige når det gjelder vurderingen av hvorvidt pasienten egner seg for behandlingen. Spesifikke retningslinjer for den initielle titreringen, doseringen, samtidig forskrivning av legemidler, doseringsfleksibilitet og doseringsekvivalenter, fremgangsmåte dersom pasienten går glipp av doser samt overføring til mindre intensiv behandling skal inkluderes i utviklingen av prosjektets kliniske retningslinjer.
4.3.4	Hva må man tenke på med hensyn til vurdering av pasientens tilstand før og etter behandling?	Før behandlingen skal pasientene observeres med tanke på om de viser tegn til å være ruspåvirket (inkludert bruk av alkotestapparat). Pasienter som viser seg å være ruset i forkant av utlevering av dosen, vil normalt måtte gjennomgå en klinisk undersøkelse av legen og potensielt få utdelt en redusert dose. En vurdering/observasjon av pasientens tilstand etter behandling skal vare minst 20 minutter etter inntak av legemidlet. De samlede kliniske retningslinjene skal også inneholde rutiner for hva man skal gjøre ved overdoser og uheldige/akutte bivirkninger. Alle pasienter som opplever negative bivirkninger skal følges opp nøye.

	Uheldige bivirkninger skal alltid registreres, og vurderinger knyttet til eventuell justering av doser og kliniske undersøkelser som er foretatt, skal loggføres i pasientjournalen.
4.3.5 Hvilke kriterier skal gjelde for avslutning, nedtrapping eller pausing av behandlingen?	Behandlingen skal vurderes fortløpende med tanke på hver enkelt pasients behandlingsbehov, og en formell vurdering av behandlingsnivået bør gjennomføres hver sjette måned. I løpet av behandlingsforløpet kan intensiteten justeres til nivået som er mest hensiktsmessig for pasienten. Dersom prosjektet må ha en forhåndsbestemt sluttdato, skal en tydelig plan for avvikling, nedtrapping og seponering som ivaretar pasienten på best mulig måte, være etablert. Dette innebærer overføring til mindre intensive behandlingsformer som eksempelvis bruk av metadon og buprenorfin, med særlig vekt på årsakene til at pasienten tidligere ikke har oppnådd god nok effekt av behandling med disse legemidlene.
4.3.6 Hvilken oppfølging kommer HAB-pasientene til å få? Hva vil ruskoordinatorens rolle være?	Hver pasient skal få utpekt en egen pasientansvarlig ruskoordinator som skal følge opp og gjennomføre tilsyn og evalueringer, utvikle og implementere pasientens behandlingsplan og koordinere tjenester knyttet til heroinbehandlingen, komorbide somatiske tilstander og psykososiale behov.
4.3.7 Skal HAB-pasientene få ytterligere behandling for komorbide somatiske tilstander/andre psykososiale tjenester enn det som tilbys LAR-pasienter?	HAB-prosjektet bør bruke den eksisterende LAR-infrastrukturen for å tilby behandling for komorbide somatiske og psykiske lidelser. Den hyppige oppfølgingen i HAB bør brukes som en mulighet til å tilby tjenester med høyere intensitet og med lavere terskel, for eksempel ved at dette tilbys på stedet i den grad det er mulig. Dette bør koordineres av ruskoordinatorene.
4.3.8 Skal HAB-prosjektet ha tilbud om øvrige sosial- og velferdstjenester?	HAB-prosjektet bør koble pasientene opp mot velværeorienterte og sosiale tilbud og arrangere livsmestringsworkshoper, som kan være konkrete alternativer til pasientenes tidligere nettverk av rusmisbrukere.
4.4.1 Hvilke ting må man tenke på når det gjelder prosedyrer for opplæring av personell?	Alt helsepersonell som er involvert i prosjektet må fullføre et obligatorisk opplæringsprogram for ansatte. Pensum for opplæringsprogrammet skal utvikles av dem som er ansvarlige for selve implementeringen av prosjektet, samt nøkkelpersonell fra institusjonene behandlingen tilbys på.
4.4.2 Hvilke operasjonelle problemstillinger er forbundet med implementeringen av prosjektet?	Det skal utarbeides detaljerte operasjonelle retningslinjer som minimum inneholder rutiner og prosedyrer for injeksjonsområdet, sikring, oppbevaring og klargjøring av medikamenter, sikkerhet og bemanningsbehov. Potensielle behandlingssteder for HAB-prosjektet bør integreres i eksisterende LAR-klinikker i Oslo og Bergen. Ettersom det anslagsvis skal rekrutteres opp mot 300 pasienter totalt, krever prosjektet ca. 2–3 prosjektklinikker. Estimert bemanningsbehov for en klinikk med en pasientkapasitet på 20–100 pasienter, som er åpen mellom 08:00–18:00 7 dager i uken (70 timers åpningstid per uke), kan omfatte: <ul style="list-style-type: none"> • 18 sykepleiere på fulltid (minst 6 sykepleiere tilstede til enhver tid) • 2–3 leger på heltid

		<ul style="list-style-type: none"> • 1 psykolog på heltid • 1 erfaringskonsulent • 5 ruskoordinatorer på heltid (med en pasientrate på 1:20, minimum 2 på stedet til enhver tid) • 2 administrativt ansatte (1 leder, 1 administrasjonssekretær) • 3 renholdsarbeidere <p>HAB er forbundet med betydelige plassbehov. Derfor må relevante aktører og interessenter involveres før man avgjør hvor prosjektet spesifikt skal gjennomføres.</p> <p>Prosjektet skal gjennomføres i samsvar med standardreglene for sikkerhet, oppbevaring og tilgangsprosedyrer for A-preparater i Norge. I prosjektperioden er det naturlig at 2 utpekte sykehusapotek, ett i hver by, involveres i medikamentdistribusjonen frem til klinikkene.</p>
4.5	Hvilke ting må man tenke på når det gjelder dokumentering?	Pasientenes medisinske status og andre resultater og utfall skal dokumenteres gjennom spørreskjemaer og medisinske tester på starttidspunktet, med jevne mellomrom under hele behandlingen og etter at behandlingen avsluttes og tilgjengeliggjøres for forskningsformål.
4.6.1	Hvordan skal personalet forberedes på å håndtere potensielle uønskede situasjoner?	Alle ansatte skal ha opplæring i hvordan de skal håndtere potensielle uheldige bivirkninger (som overdoser, anafylaktisk sjokk, epileptiske kramper og perforering av arterier). Det skal utarbeides konkrete rutiner for hvordan de ansatte skal respondere på uheldige bivirkninger og uønskede hendelser, både som en del av de kliniske retningslinjene og opplæringsmateriellet for ansatte.
4.7	Hvilke kostnader er forbundet med prosjektet?	Den estimerte kostnaden for prosjektet med en løpetid på 5 år er ca. 500 millioner NOK. Den rapporterte kostnaden på 300 000 DKK (387 000 NOK) per pasientår i HAB fra Danmark ser ut til å være et rimelig utgangspunkt for et estimat på kostnadene per pasient per år i Norge. I tillegg kommer kostnader til forskning tilsvarende ca. 10% av behandlingkostnadene gjennom prosjektperioden som totalt vil beløpe seg til 50mill for hele prosjektperioden.
5	Hva slags forskning skal gjennomføres i forbindelse med HAB, og hvordan kan dette prosjektet utvide kunnskapsunderlaget for HAB?	Ideelt sett vil forskningen gjennomføres som en del av et større tverrfaglig prosjekt koordinert av en sentral aktør innen feltet. Forskningsplaner bør etableres før etableringen av prosjektet, og forskere, personale og brukerne bør jobbe sammen under hele prosessen. Ettersom flere domener berøres, anbefales det på det sterkeste at forskningen koordineres av en seniorforsker / ansvarlig institusjon for å knytte sammen forskningsinnsatsen som en del av en større evaluering.
		Flere domener kan utforskes gjennom det foreslåtte prosjektet, eksempelvis resultatstudier, implementeringsforskning, helseøkonomi og evalueringsstudier der både kvantitative og kvalitative metoder tas i bruk.
		Forslaget til en kohortstudie med pragmatisk inklusjon vil være best egnet til å evaluere utviklingen hos pasientene som deltar i prosjektet (<i>utfallsforskning</i>) og hvordan HAB mest effektivt kan implementeres og klargjøres som behandlingalternativ (<i>implementeringsforskning</i>). I kombinasjon vil disse

		<p>forskningselementene danne et viktig kunnskapsgrunnlag for fremtidig praksis, og gi oss viktig informasjon om eksisterende tjenestesamarbeid og effekten dette har på pasientene. Noen eksempler på momenter prosjektet kan utforske:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Integrering i det norske LAR-systemet • Gjennomførbarhet og aksept hos LAR-personell • Om behandlingstilnærmingen ved HAB vil gjøre det mulig for «hard to treat»-pasientene å få tilgang til nødvendige tilleggstjenester <p>Det bør være muligheter for samarbeid både lokalt og internasjonalt. Det er viktig at forskningsinnsatsen mottar tilstrekkelig finansiering. Beslutninger om hvordan forskningen skal planlegges med tanke på finansiering og gjennomføring bør tas med i den overordnede planleggingen knyttet til finansiering av HAB-prosjektet.</p>
6	Hvordan skal prosjektet adressere kostnadseffektivitet?	Det gjennomføres en kostnad-nytte analyse av det planlagte prosjektet som en integrert del av en større koordinert forskningsinnsatsning.
7.1	Hvordan skal prosjektet håndtere oppmerksomhet fra media?	Om nødvendig kan prosjektet vurdere å engasjere en kommunikasjonsrådgiver.
8.2	Hvilke etiske hensyn må tas i forbindelse med prosjektet?	Et tilbud om fortsatt behandling etter prosjektets slutt for alle deltakere som oppnådde gode resultater i løpet av prøveperioden, bør organiseres i forkant av myndighetene, helseforetakene og forskere, og legges frem som en del av prosessen med å innhente informert samtykke. Det må foreligge en tydelig plan for hva som skal skje med pasientene etter opphør av prøveperioden, og hvordan de potensielt skal gå over til en mer lavintensiv behandlingsform dersom prosjektet ikke videreføres.
8.4	Hva må tas med når det gjelder informasjon til og samtykke fra pasienten?	Informasjonsskjemaet med samtykkeerklæringen skal gi pasientene informasjon om målene for og metodene som brukes i HAB, samt risikoene som er forbundet med slik behandling. Muntlig veiledning skal gis til pasienter med lesevansker eller nedsatt kognitiv funksjon. I løpet av prøveperioden må pasientene ta del i datainnsamlingen for prosjektet. Konkrete innsigelser eller innvendinger mot å delta i prosjektet kan diskuteres på individuelt grunnlag, men generelt skal alle pasienter delta i prosjektet.
8.5	Hvilken rolle skal arbeid for pasientenes rettigheter ha i klinikken?	Det skal også finnes en plan for hvordan arbeidet for å fremme pasientenes rettigheter kan integreres i klinikkene. Dette kan gjøres gjennom pasientinvolvering i komitéer eller brukerorganisasjoner/interessegrupper, eller en kombinasjon av disse.

LAR: legemiddelasistert rehabilitering; HAB: heroinassistert behandling

Vedlegg B: Mandat

Spesifisering av oppdraget for HAB-utredningen:

Oppdraget/rapporten skal omfatte disse elementene:

Geografiske rammer

- Det legges til grunn at forsøket gjennomføres i Oslo og Bergen

Organisatoriske, tidsmessige og tekniske rammer for HAB

- Beskrive hvordan prosjektet kan inngå som en del av LAR slik det er organisert i de aktuelle kommunene
- Rapporten bør mene noe om begge forsøkskommunene bør ha samme pasientmålgruppe(r)? Her bør blant annet begrepene «hard to treat» og «hard to reach» benyttes. Med «hard to treat» forstås pasienter som tidligere har vært i annen behandling, men som klarer seg dårlig i denne. Med 'hard to reach' forstås pasienter som knapt har vært i behandling.
- Rapporten bør si noe om hvor mange pasienter som bør inkluderes i forsøksprosjektet
Spesifiser antallet pasienter i HAB og eventuelle sammenligningsgrupper i hver kommune (Se også kulepunkt 5 under Forskning og følgeevaluering).
- Rapporten skal mene noe om bare innbyggere i forsøkskommunene skal kunne delta? Eller vil innbyggere fra nærliggende kommuner kunne inkluderes?
- Hvilken varighet bør forsøksprosjektet ha?
- Det ønskes en spesifisering av lengden på inklusjons-, stabiliserings- og avslutningsperioden
- Vurdere og beskrive nødvendig faglig forsvarlig bemanning i prosjektet, i hver kommune
- Hvordan skal legemidlene i prosjektet kjøpes inn og oppbevares på en forsvarlig måte?
- Hvilke bygningsmessige og sikkerhetsmessige forhold bør være oppfylt?

Faglige rammer og innhold i prosjektet

- Hva skal målsettingen for prosjektet være?
 - På pasient- og prosjektnivå
- Beskrivelse av prosjektets målgruppe(r)
- Hvilke(n) instans(er) bør henvises til HAB?
- På hvilken måte bør metadon inngå som en del av prosjektet?
- Bør pasientene i prosjektet få en annen oppfølging og kontroll i tillegg til legemidler enn andre pasienter i LAR?
- Vurdere hvilke inntaksmåter for heroin som bør benyttes i prosjektet
 - Vurdere om prosjektet kan bidra til reduksjon av injiseringskulturen
- Beskrive hvordan pasienter som faller ut av prosjektet, kan ivaretas
- Utarbeide plan for pasientenes avslutning av HAB dersom forsøket besluttes avvirket

Forskning og følgeevaluering av prosjektet

- Beskrive hvordan forskning og evaluering av prosjektet bør gjennomføres
- Beskrive helseøkonomiske konsekvenser av forsøksprosjektet
 - Foreta en vurdering av kostnader og nytte på samfunnsnivå
- Beskrive hvilke kriterier som bør legges til grunn for å vurdere om prosjektet er vellykket
- Beskrive hvordan forsøksprosjektet kan bidra til å utvide kunnskapsbasen for HAB

- Vurdere om det bør settes i verk et tilbud om medisiner med alternative opioider (primært 24 timers morfin/SROM) i andre kommuner som et sammenlikningsgrunnlag i prosjektet

Økonomiske rammer for prosjektet

- Foreta en utredning av de enkelte kostnadselementene ved et forsøk, fordelt på forsøkskommunene
 - Bygningmessige – investeringer og løpende utgifter
 - Personellmessige utgifter
 - Kostnader til innkjøp og oppbevaring av substitusjonslegemidler
 - Driftsmessige utgifter
 - Utgifter til psykososial rehabilitering
 - Andre utgifter
- Utgifter til forskning og evaluering

Involvering og rapportering

- Konsulenten skal involvere brukerorganisasjoner, kommuner, helseforetak mm i prosessen. Konsulenten skal beskrive hvordan en tenker seg at brukerorganisasjoner, kommuner, helseforetak og eventuelt andre aktører bør involveres i prosessen med å utarbeide beskrivelsen av forsøksprosjektet.
- Rapportering fra konsulenten til kunden under prosessen
- Det forutsettes et nært samarbeid mellom konsulent og kunde i løpet av prosessen med minimum tre møter knyttet til oppstarts-, halvveis- og avslutningsrapportering.

Vedlegg C: Helseøkonomi og kostnad-nyttestudier

I Europa har kostnad-nytte analyser vært del av HAB prosjekter i Tyskland, Sveits og Nederland (Fischer et al., 2007). I Tyskland beregnet man en besparelse i størrelsesorden 6000Euro ved HAB per pasient år. Fra Nederland ble det rapportert en besparelse på 13.000 Euro i favør HAB sammenlignet med standard metadonbehandling (Dijkgraaf et al., 2005). Fra Sveits ble det også beregnet en besparelse per pasientår i HAB på i størrelsesorden 13.000 Euro per år sammenlignet med metadon behandling. Besparelsen ved HAB, som er en dyr behandling, ligger i hovedsak på redusert kriminalitet blant de inkluderte pasientene i HAB (J Strang et al., 2012).

Disse studiene er basert på de lokale kostnadsnivåene og i målgruppen «hard-to-treat» og alle er en del år gamle. Det vurderes derfor som et behov at det gjennomføres grundige kostnadsnytte analyser knyttet til det norske HAB prosjektet. I Norden er kostnader til behandling og kostnader knyttet til kriminalitet antagelig høyere enn i en del andre europeiske land, mens tilgangen på sosiale tjenester er høy noe som kan gi ulike effekter mht kostnadsnytteberegninger for HAB i Norge/Norden.

For HAB prosjektet i Norge anbefaler SERAF og HELSAM ved UIO at det legges til rette for en grundig kostnad-nytte studie, med relevante datainnsamlinger fortløpende gjennom hele prosjektperioden.

Bakgrunn

Norge skal iverksette forsøk med heroinassistert behandling av heroinbrukere. Spørsmålet blir da om HAB er et samfunnsøkonomisk lønnsomt prosjekt. En nederlandsk studie ga følgende resultater (Tabell 1):

Tabell 1: Kostnader (€) ved HAB versus LAR

Kostnadstyper	HAB	Metadon alene
Tiltaket	17 634	1 412
Andre helsetjenester	1 160	1 126
Kriminalomsorg	8 756	12 885
Ofrenes tap	9 617	34 991
Reiser	600	146
Total	37 767	50 560

Kilde: Dijkgraaf, BMJ 2005

HAB medfører betydelige merkostnader knyttet til selve tiltaket, men synes å medføre mindre bruk av andre helsetjenester og mindre kriminalitet (Dijkgraaf et al., 2005). Samlet sett var kostnadene mer enn 20% lavere ved HAB. Det er uklart hvor lang tid studien gikk over, men vi antar at det var 12 måneder. Foruten at de totale kostnader ble lavere ved HAB enn alternative tiltak, vil HAB ventelig gi et mer verdig liv (høyere livskvalitet) og flere leveår. Andre studier som ikke er publisert i tidsskrifter med peer review tyder på lignende resultater.

Målsetting for prosjektet(tentativ):

- Gi et bedre og lengre liv for opioid-avhengige
- Redusere de samfunnsøkonomiske kostnader ved opioid bruk
- Gi høyere arbeidsdeltakelse

Helseøkonomisk metode:

Kostnad-effektanalyse (engelsk cost-effectiveness/cost-utility analysis) med kvalitetsjusterte leveår (engelsk: Quality Adjusted Life Years – QALYs) der man så vidt mulig fanger opp alle relevante kostnader og produksjonseffekter:

- Kostnadene i LAR
 - Ved heroin-behandling
 - Ved alternative tiltak
- Kostnadene i helsetjenesten
 - Spesialisthelsetjenesten inkl ambulansetjenesten
 - Fastlegetjenesten
 - Annet?
 - Legemidler
- Produksjonstap ved fravær fra lønnet arbeid
- Kostnader ved kriminalitet
 - Politikostnader
 - Domstolskostnader
- Annet

Datakilder

Pasientene må gi samtykke til at det innhentes data fra de registre som er nevnt nedenfor

- Spørreskjemaer
 - EQ5D (van der Zanden et al., 2006)
 - SF-36?
- Registerdata
 - Norsk pasientregister
 - Reseptregisteret
 - KUHR (primærlegetjenester)
 - NAV (sykepenges, arbeidsavklaringspenger, uføretrygd, sosialstønad)
 -

Analyser

Data vil bli behandlet i Excel og Stata. Hovedresultater vil være de totale samfunnsøkonomiske kostnader og kvalitetsjusterte leveår ved HAB sammenlignet med alternativ omsorg og behandling.

Offentliggjøring

Resultatene av de helseøkonomiske analyser vil bli presentert i en norsk rapport samt ved seminarer om prosjektet. Vi vil også sende inn artikkel til engelskspråklig vitenskapelig tidsskrift med peer-review.

Vedlegg D: Prosedyrer og håndtering av medikamenter

All legemiddelhandtering er regulert i Forskrift om legemiddelhandtering for virksomheter og helsepersonell som yter helsehjelp (<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2008-04-03-320?q=legemiddel%C3%A5ndtering>) og Rundskriv til legemiddelhandtering (se spesielt pkt 3.6-3.10) (<https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/942/Rundskriv%20Legemiddel%C3%A5ndteringsforskriften%20IS-7%202015.pdf>).

I følge Statens Legemiddelverk (SLV) vil sikkerhetsregler og prosedyrer for det heroin-holdige legemidlet som blir valgt vil være tilsvarende som for andre narkotiske og tyveriattraktive legemidler. SLV ønsker at normale distribusjonsveier benyttes, dvs. tilvirker - grossist - sykehusapotek - klinikk. SLV anser at det bør være så få ledd som mulig i distribusjonskjeden, og at det dermed ikke er hensiktsmessig å benytte et agentur i tillegg til de ovenstående aktørene (se vedlegg E).

Det er ingen mengdebegrensning for oppbevaring av narkotiske legemidler i apotek, ut over at kravene til sikker oppbevaring i narkotikaforskriften skal være mulig å overholde. Det vil være naturlig å oppbevare heroinholdige legemidler sammen med apotekets øvrige beholdning av narkotiske legemidler, og å transportere dem på samme måte.

- Rekvireringsrett etter unntaksbestemmelsen i Narkotikaforskriften § 5 søkes Helsedirektoratet i form av brev med nødvendige beskrivelser av legemiddel, dosering, administrasjonsform, omfang, varighet osv. (<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2013-02-14-199?q=narkotikaforskriften>).

- Bruken må være tillatt (godkjent klinisk studie eller innvilget godkjeningsfritak ("compassionate use named patient"))
- Det må være gitt tillatelse til import av narkotiske legemidler til virksomheten som skal forestå innførselen
- Virksomheten som skal forestå innførselen må søke om narkotikasertifikater for hver enkelt forsendelse til Norge
- Videre må Norge v/Legemiddelverket søke FNs narkotikakontrollråd (INCB) om estimat ("kvote") for heroin, hvor det må anslås hvor stor mengde heroin som skal benyttes per år.

Fremtidig integrering av HAB i Nye metoder

Prøveperioden med heroinassistert behandling kan sammenlignes med den fjerde fasen i en klinisk studie (real life studier), hvor hensikten er innsamling av effekt- og sikkerhetsdata, inkludert studier på utfall som mortalitet, morbiditet og andre endepunkter.

Ved prosjektets slutt, og etter at det foreligger nødvendig dokumentasjon for å kunne gjennomføre en metodevurdering bør utprøvende behandling som ønskes tatt i bruk rutinemessig i spesialisthelsetjenesten integreres i systemet Nye metoder. Informasjon om metoder som er i systemet for Nye metoder finnes på www.nyemetoder.no

Nye metoder er et system for innføring og utfasing av metoder i spesialisthelsetjenesten. Med begrepet metode forstås alle tiltak som benyttes for å forebygge, utrede, diagnostisere og behandle sykdom, tiltak for rehabilitering av pasienter og organisering av helsetjenester. Eksempler på metoder er legemidler, medisinsk-teknisk utstyr, medisinske og kirurgiske prosedyrer og diagnostiske tester.

I en metodevurdering blir en metodes effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet systematisk vurdert og presentert. I tillegg kan andre forhold som organisasjonsmessige konsekvenser, juridiske og etiske spørsmål bli belyst. Merverdien av en metode sammenlignet med en annen (vanligvis standardbehandling) blir systematisk vurdert.

Vedlegg E: Korrespondanse med SLV

-----Opprinnelig melding-----

Fra: Thomas Clausen

Sendt: mandag 15. april 2019 11:17

Til: Ask-us

Kopi: Anne S. Onsgård Sagabråten

Emne: RE: SV: Medikament til heroinassistert behandling i NORge

Hei Anne og dere ved SLV

Vi ved SERAF er nå inne i siste fase av utredningsoppdraget med Heroin assistert behandling (HAB) som skal leveres til Helsedirektoratet og etter hvert til HOD:

Vi har hatt et dialogmøte med dere i SLV, hvor vi drøftet blant annet hva som vil kunne bli sikkerhetskravene mht import og distribusjon av Diacetylmorfin/Heroin til et HAB-prosjekt i Norge.

Det handler om å levere medikamenter til ca 250 pasienter årlig, når dette er oppe og går, og det blir en klinikk i Bergen og 1-2 klinikker i Oslo, avhengig av etterspørselen.

Så langt vi har klart å bringe på banen er det en aktør; Inphena, som har Nordisk agentur på produktet Diaphin, som vil kunne egne seg som medikament i HAB, og det er disse som leverer til klinikkene i Danmark som driver tilsvarende klinikker/behandling.

Slik jeg oppfattet dialogen på vårt møte, vil sikkerhetsregler og prosedyrer for Diaphin eller tilsvarende legemiddel være som for andre Legemiddel som er definert på narkotikalistene, dvs Gruppe A, preparater.

Slike prosedyrer er implementert for andre legemiddel, og for Diaphin dette kunne leveres på sykehusapotek i Oslo og Bergen etter slik gjeldende prosedyre.

Er det riktig oppfattet?

Er det noen egne regler for hvor mye som kan oppbevares av slike legemiddel per transport/evt per gang i et apotek? Må apotekene ha egne rutiner for eller rom for Diaphin dersom det kommer i bestilling, eller vil det kunne oppbevares og distribueres videre til HAB klinikkene uten nye/andre foranstaltninger enn hva som er gjeldende for andre Narkotiske legemiddel,?

Supert om vi kan få en skriftlig avklaring på dette, som kan legges ved vårt utredningsdokument.

MVH

Thomas

Thomas Clausen

Head of research centre

Professor, Dr. med

University of Oslo

-----Original Message-----

From: Ask-us

Sent: Monday, May 06, 2019 12:44 PM

To: Thomas Clausen

Cc: Ask-us

Subject: SV: SV: Medikament til heroinassistert behandling i Norge

Hei, nå har vi fått diskutert dine spørsmål i e-posten under. Vår posisjon i saken er formulert i teksten under og vi håper dette er tilstrekkelig for dere slik at utredningsoppdraget kan ferdigstilles.

"Vi kan bekrefte at sikkerhetsregler og prosedyrer for det heroinholdige legemidlet som blir valgt vil være tilsvarende som for andre narkotiske og tyveriattraktive legemidler. Vi ønsker at normale distribusjonsveier benyttes, dvs. tilvirker - grossist - sykehusapotek - klinikk. Vi anser at det bør være så få ledd som mulig i distribusjonskjeden, og er derfor tvilende til hensiktsmessigheten av å benytte et agentur i tillegg til de ovenstående aktørene. Inphena A/S har per i dag, så vidt vi har brakt i erfaring, heller ikke de nødvendige tillatelser til å forestå distribusjon av legemidler i Norge.

Det er ingen mengdebegrensning for oppbevaring av narkotiske legemidler i apotek, ut over at kravene til sikker oppbevaring i narkotikaforskriften skal være mulig å overholde. Det vil være naturlig å oppbevare heroinholdige legemidler sammen med apotekets øvrige beholdning av narkotiske legemidler, og å transportere dem på samme måte.

Minner om at følgende ledd må ivaretas:

- Rekvirenten må ha rekvireringstillatelse fra Helsedirektoratet (for forbudt narkotikum etter narkotikaforskriftens § 5)
- Bruken må være tillatt (godkjent klinisk studie eller innvilget godkjenningfritak ("compassionate use named patient"))
- Det må være gitt tillatelse til import av narkotiske legemidler til virksomheten som skal forestå innførselen
- Virksomheten som skal forestå innførselen må søke om narkotikasertifikater for hver enkelt forsendelse til Norge

Til informasjon må Norge v/Legemiddelverket søke FNs narkotikakontrollråd (INCB) om estimat ("kvote") for heroin, hvor det må anslås hvor stor mengde heroin som skal benyttes per år."

Ta gjerne kontakt igjen dersom fortsatt behov for avklaringer fra Legemiddelverket.

Mvh

Jan Petter Akselsen

Veiledning og innovasjonsstøtte

Statens legemiddelverk

10 Forkortelser

SERAF Senter for rus- og avhengighetsforskning

HAB Heroinassistert behandling

CoC Continuum of care model

ODR opoiddominert ruslidelse

LAR Legemiddelassistert rehabilitering

SROM Langtidsvirkende peroral morfin

RCT Randomisert kontrollert studie

RIOTT-studien Randomized Injectable Opioids Treatment Trial

ICD-10 International Classification of Diseases, 10th edition

KOLS Kronisk obstruktiv lungesykdom

NAV Arbeids- og velferdsforvaltningen

TSD Tjenester for sensitive data

NPR Norsk pasientregister

11 Kilder

- Amato, L., Minozzi, S., Davoli, M., & Vecchi, S. (2011). Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*(10), CD004147. doi:10.1002/14651858.CD004147.pub4
- Austria Country Drug Report 2017*. (2017). Retrieved from Luxembourg: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4501/TD0416907EN_N.pdf
- Bell, J., Belackova, V., & Lintzeris, N. (2018). Supervised Injectable Opioid Treatment for the Management of Opioid Dependence. *Drugs*, 78(13), 1339-1352. doi:10.1007/s40265-018-0962-y
- Bell, J., Waal, R. v. d., & Strang, J. (2017). Supervised Injectable Heroin: A Clinical Perspective. *Can J Psychiatry*, 62(7), 451-456. doi:10.1177/0706743716673966
- Blanco, C., & Volkow, N. D. (2019). Management of opioid use disorder in the USA: present status and future directions. *Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(18)33078-2
- Blundell, M., Dargan, P., & Wood, D. (2017). A cloud on the horizon—a survey into the use of electronic vaping devices for recreational drug and new psychoactive substance (NPS) administration. *QJM: An International Journal of Medicine*, 111(1), 9-14. doi:10.1093/qjmed/hcx178 %J QJM: An International Journal of Medicine
- Breitbarth, A. K., Morgan, J., & Jones, A. L. (2018). E-cigarettes—An unintended illicit drug delivery system. *Drug Alcohol Depend*, 192, 98-111. doi:<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.07.031>
- Bukten, A., Skurtveit, S., Waal, H., & Clausen, T. (2014). Factors associated with dropout among patients in opioid maintenance treatment (OMT) and predictors of re-entry. A national registry-based study. *Addict Behav*, 39(10), 1504-1509. doi:10.1016/j.addbeh.2014.05.007
- Bukten, A., Stavseth, M. R., Skurtveit, S., Tverdal, A., Strang, J., & Clausen, T. (2017). High risk of overdose death following release from prison: variations in mortality during a 15-year observation period. *Addiction*, 112(8), 1432-1439. doi:10.1111/add.13803
- Buster, M., Rook, L., van Brussel, G. H., van Ree, J., & van den Brink, W. (2002). Chasing the dragon, related to the impaired lung function among heroin users. *Drug Alcohol Depend*, 68(2), 221-228.
- Clausen, T. (2015). Coherent long-term treatment approaches-superior in the treatment of opioid dependence. *Addiction*, 110(6), 1006-1007. doi:10.1111/add.12922
- Clausen, T., Anchersen, K., & Waal, H. (2008). Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study. *Drug Alcohol Depend*, 94(1-3), 151-157. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.11.003

- Comprehensive Case Management for Substance Abuse Treatment*. (2015). Retrieved from Rockville, MD: <https://store.samhsa.gov/system/files/sma15-4215.pdf>
- Dalsbo, T. K., Steiro, A. K., Hammerstrom, K. T., & Smedslund, G. (2010). NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries. In *Heroin Maintenance for Persons with Chronic Heroin Dependence*. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH)
- Demaret, I., Quertemont, E., Litran, G., Magoga, C., Deblire, C., Dubois, N., . . . Anseau, M. (2016). Loss of treatment benefit when heroin-assisted treatment is stopped after 12 months. *J Subst Abuse Treat*, *69*, 72-75. doi:10.1016/j.jsat.2016.06.005
- Dijkgraaf, M. G., van der Zanden, B. P., de Borgie, C. A., Blanken, P., van Ree, J. M., & van den Brink, W. (2005). Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *BMJ*, *330*(7503), 1297. doi:10.1136/bmj.330.7503.1297
- Ferri, M., Davoli, M., & Perucci, C., A. (2011). Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Ferri, M., Minozzi, S., Bo, A., & Amato, L. (2013). Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(6). doi:10.1002/14651858.CD009879.pub2
- Fischer, B., Oviedo-Joekes, E., Blanken, P., Haasen, C., Rehm, J., Schechter, M. T., . . . van den Brink, W. (2007). Heroin-assisted treatment (HAT) a decade later: a brief update on science and politics. *J Urban Health*, *84*(4), 552-562. doi:10.1007/s11524-007-9198-y
- 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:10.1186/1477-7517-6-2
- Guidance for Injectable Opioid Agonist Treatment for Opioid Use Disorder*. (2017). Retrieved from <http://www.bccsu.ca/wp-content/uploads/2017/10/BC-iOAT-Guidelines-10.2017.pdf>
- A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder*. (2017). Retrieved from http://www.bccsu.ca/wp-content/uploads/2017/06/BC-OUD-Guidelines_June2017.pdf
- Gutwinski, S., Schoofs, N., Stuke, H., Riemer, T. G., Wiers, C. E., & Berman, F. (2016). Opioid tolerance in methadone maintenance treatment: comparison of methadone and levomethadone in long-term treatment. *Harm Reduct J*, *13*(1), 7. doi:10.1186/s12954-016-0095-0
- Haemmig, R. B., & Tschacher, W. (2001). Effects of high-dose heroin versus morphine in intravenous drug users: a randomised double-blind crossover study. *J Psychoactive Drugs*, *33*(2), 105-110. doi:10.1080/02791072.2001.10400475
- Hammig, R., Kohler, W., Bonorden-Kleij, K., Weber, B., Lebentrau, K., Berthel, T., . . . Ruckes, C. (2014). Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat*, *47*(4), 275-281. doi:10.1016/j.jsat.2014.05.012

- Kastelic, A., Dubajic, G., & Strbad, E. (2008). Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. *Addiction*, *103*(11), 1837-1846. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02334.x
- Klous, M. G., Bronner, G. M., Nuijen, B., van Ree, J. M., & Beijnen, J. H. (2005). Pharmaceutical heroin for inhalation: thermal analysis and recovery experiments after volatilisation. *J Pharm Biomed Anal*, *39*(5), 944-950. doi:10.1016/j.jpba.2005.06.011
- Klous, M. G., Nuijen, B., van den Brink, W., van Ree, J. M., & Beijnen, J. H. (2004). Development and manufacture of diacetylmorphine/caffeine sachets for inhalation via 'chasing the dragon' by heroin addicts. *Drug Dev Ind Pharm*, *30*(7), 775-784. doi:10.1081/ddc-120040223
- Klous, M. G., Van den Brink, W., Van Ree, J. M., & Beijnen, J. H. (2005). Development of pharmaceutical heroin preparations for medical co-prescription to opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend*, *80*(3), 283-295. doi:10.1016/j.drugaldep.2005.04.008
- Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J., & Davoli, M. (2009). Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3). doi:10.1002/14651858.CD002209.pub2
- Mitchell, T. B., Lintzeris, N., Bond, A., & Strang, J. (2006). Feasibility and acceptability of an intranasal diamorphine spray as an alternative to injectable diamorphine for maintenance treatment. *Eur Addict Res*, *12*(2), 91-95. doi:10.1159/000090428
- Mosdøl, A., Ding, K., & Hov, L. (2017). *Alternative opioid agonists in the treatment of opioid dependence: a systematic review* Retrieved from Oslo: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2017/alternative-opioidagonister-i-behandling-av-opioidavhengighet-rapport-2017.pdf>
- Muller, A. E., Clausen, T., Sjogren, P., Odsbu, I., & Skurtveit, S. (2019). Prescribed opioid analgesic use developments in three Nordic countries, 2006-2017. *Scand J Pain*. doi:10.1515/sjpain-2018-0307
- Naber, D. H., Christian (2006). *The German model project for heroin assisted treatment of opioid dependent patients: a multi-centre, randomised, controlled treatment study*. Retrieved from Hamburg, Germany: http://www.heroinstudie.de/H-Report_P1_engl.pdf
- Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet (2010). Retrieved from Oslo: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/100/IS-1701-Legemiddelassistert-rehabilitering-ved-opioidavhengighet.pdf>
- Neale, J., Tompkins, C. N. E., McDonald, R., & Strang, J. (2018). Improving recruitment to pharmacological trials for illicit opioid use: findings from a qualitative focus group study. *Addiction*, *113*(6), 1066-1076. doi:10.1111/add.14163
- Nosyk, B., Geller, J., Guh, D. P., Oviedo-Joekes, E., Brissette, S., Marsh, D. C., . . . Anis, A. H. (2010). The effect of motivational status on treatment outcome in the

- North American Opiate Medication Initiative (NAOMI) study. *Drug Alcohol Depend*, 111(1-2), 161-165. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.03.019
- 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., Palis, H., Guh, D., Marsh, D. C., MacDonald, S., Harrison, S., . . . Schechter, M. T. (2019). Adverse Events During Treatment Induction With Injectable Diacetylmorphine and Hydromorphone for Opioid Use Disorder. *J Addict Med, Publish Ahead of Print*. doi:10.1097/ADM.0000000000000505
- Ravndal, E., & Amundsen, E. J. (2010). Mortality among drug users after discharge from inpatient treatment: an 8-year prospective study. *Drug Alcohol Depend*, 108(1-2), 65-69. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.11.008
- Reisinger, H. S., Schwartz, R. P., Mitchell, S. G., Peterson, J. A., Kelly, S. M., O'Grady, K. E., . . . Agar, M. H. (2009). Premature discharge from methadone treatment: patient perspectives. *J Psychoactive Drugs*, 41(3), 285-296. doi:10.1080/02791072.2009.10400539
- Schoofs, N., Riemer, T., Bald, L. K., Heinz, A., Gallinat, J., Bempohl, F., & Gutwinski, S. (2014). [Methadone and levomethadone - dosage and side effects]. *Psychiatr Prax*, 41(2), 82-87. doi:10.1055/s-0033-1349627
- Skeie, I., Brekke, M., Gossop, M., Lindbaek, M., Reinertsen, E., Thoresen, M., & Waal, H. (2011). Changes in somatic disease incidents during opioid maintenance treatment: results from a Norwegian cohort study. *BMJ Open*, 1(1), e000130. doi:10.1136/bmjopen-2011-000130
- Srivastava, A., Kahan, M., & Nader, M. (2017). Primary care management of opioid use disorders: Abstinence, methadone, or buprenorphine-naloxone? *Can Fam Physician*, 63(3), 200-205.
- 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*. Retrieved from Luxembourg: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/690/Heroin_Insight_335259.pdf
- 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
- Taha, S. (2018). *Best Practices across the Continuum of Care for the Treatment of Opioid Use Disorder* Retrieved from Ottawa, Ontario <http://www.ccdus.ca/Resource%20Library/CCSA-Best-Practices-Treatment-Opioid-Use-Disorder-2018-en.pdf>
- Timko, C., Schultz, N. R., Cucciare, M. A., Vittorio, L., & Garrison-Diehn, C. (2016). Retention in medication-assisted treatment for opiate dependence: A

- systematic review. *J Addict Dis*, 35(1), 22-35.
doi:10.1080/10550887.2016.1100960
- Uchtenhagen, A. (2017). The role and function of heroin assisted treatment at the treatment system level. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 19(2), 8.
- van der Zanden, B. P., Dijkgraaf, M. G., Blanken, P., de Borgie, C. A., van Ree, J. M., & van den Brink, W. (2006). Validity of the EQ-5D as a generic health outcome instrument in a heroin-dependent population. *Drug Alcohol Depend*, 82(2), 111-118. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.08.012
- Vejledning om ordination af diacetylmorphin (heroin) ved opioidafhængighed (VEJ nr 9507). (2019). Retrieved from
<https://www.retsinformation.dk/pdfPrint.aspx?id=158340&exp=1>
- Whelan, P. J., & Remski, K. (2012). Buprenorphine vs methadone treatment: A review of evidence in both developed and developing worlds. *J Neurosci Rural Pract*, 3(1), 45-50. doi:10.4103/0976-3147.91934
- WHO. (2009). *Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence*. Retrieved from
http://www.who.int/substance_abuse/publications/Opioid_dependence_guidelines.pdf