

# Forskningsdokumentasjonen for heroinassistert behandling til personer med kronisk heroinavhengighet

Notat fra Kunnskapssenteret  
Hurtigoversikt  
Juni 2011

 kunnskapssenteret

Kunnskapssenteret besvarer i denne hurtigoversikten et oppdrag fra Norges forskningsråd. Vi mottok bestillingen 16. februar 2011 der vi ble bedt om å utdype funnene i de systematiske oversikter fra juli og august 2010 om effekt av heroinassistert behandling samt å identifisere og oppsummere forskning som belyser langtidsvirkninger og behandlingsopplegg. Vi søkte etter studier i februar 2011 og inkluderte 22 observasjonsstudier. I de fleste av studiene sammenlignes resultatene med en gruppe pasienter som får ordinær legemiddelassistert behandling med metadon eller buprenorfin, men ikke alle observasjonsstudiene har sammenligningsgruppe. Heroinassistert behandling var i de inkluderte studiene gitt til pasienter med langvarig, kronisk heroinavhengighet som ikke hadde nyttiggjort seg eksisterende behandlingstilbud med eller uten metadon. Rammeverket rundt behandlingsopplegget varierer fra land til land, men utdelingen av heroin er oftest nøye regulert og den brukes sammen med metadon. Psykoterapi og andre behandlingstiltak tilbys også. Det er i de aller fleste tilfelle ikke lov til å ta med heroin ut, i motsetning til metadon som

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
Notat: ISBN 978-82-8121-413-2

**Juni 2011**

kunnskapssenteret

*(fortsettelsen fra forsiden)* tas med hjem. Vi fant mest dokumentasjon om utfallet retensjon. Retensjon er ikke registrert på en ensartet måte og brukes både om at pasientene fortsetter å være i behandlingsopplegget, og at de blir friske nok til å ta del i ordinær behandling med eksempelvis metadon. Retensjon forbedres for pasienter i heroinassistert behandling. Nedgang i bruk av illegale rusmidler er godt dokumentert. Heroinassistert behandling reduserer bruk av heroin og andre illegale rusmidler mer enn metadonassistert behandling. Livskvalitet og sosial fungering er mangelfullt dokumentert, men det ser det ut til at det går litt bedre med pasienter i heroinassistert behandling. Overdoser og epileptisklignende anfall er alvorlige uønskede hendelser som forekommer oftere blant de som får heroin sammenlignet med de som får metadon. Det er ikke signifikant forskjell mellom metadon og heroingruppen når det gjelder dødelighet. Samlet synes det som om de positive resultatene man får av heroinassistert behandling, vist i systematiske oversikter, vedvarer utover 12 måneder, og kanskje så lenge som i ti år. Resultatene må tolkes med forsiktighet.

<b>Tittel</b>	Forskningsdokumentasjonen for heroinassistert behandling til personer med kronisk heroinavhengighet
<b>English title</b>	The evidence base for supplementing diacetylmorphine to maintenance treatment for chronic heroin addicts
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	Magne Nylenna, <i>direktør</i>
<b>Forfattere</b>	Therese Kristine Dalsbø, <i>seniorrådgiver</i> Kari Håvelsrud, <i>rådgiver</i> Ingrid Harboe, <i>forskningsbibliotekar</i> Liv Merete Reinar, <i>seksjonsleder</i> Berit Mørland, <i>fagdirektør</i> Gro Jamtvedt, <i>avdelingsdirektør</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-413-2
<b>Prosjektnr</b>	653
<b>Rapporttype</b>	Hurtigoversikt
<b>Antall sider</b>	47 (62 med vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Norges forskningsråd
<b>Nøkkelord</b>	Heroin, avhengighet, behandling, metadon, kronisk, substitusjon, hurtigoversikt, systematisk oversikt, observasjonsstudier
<b>Sitering</b>	Dalsbø, T.K., Håvelsrud, K., Harboe, I., Reinar, L.M., Mørland, B. og Jamtvedt, G. Forskningsdokumentasjonen for heroinassistert behandling til personer med kronisk heroinavhengighet. Notat fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, juni 2011, Oslo.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Anne Line Bretteville-Jensen, Arild Knutsen, Liliana Bachs og Helge Waal for å ha bidratt med fagfelle vurderinger i dette prosjektet og intern fagelle Inger Natvig Norderhaug. Takk til bibliotekarne i Helsedirektoratet som bisto med rask innhenting av artiklene. Vi vil også takke Ingeborg Beate Lidal som innhentet data fra de artiklene som var publisert på tysk.

Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, juni 2011

---

# Sammendrag

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten besvarer i denne hurtigoversikten et oppdrag fra Norges forskningsråd. Vi mottok bestillingen 16. februar 2011 der vi ble bedt om å utdype funnene i de systematiske oversikter fra juli og august 2010 om effekt av heroinassistert behandling samt å identifisere og oppsummere forskning som belyser langtidsvirkninger og behandlingsopplegg. Vi søkte etter studier i februar 2011 og inkluderte 22 observasjonsstudier. I de fleste av studiene sammenlignes resultatene med en gruppe pasienter som får ordinær legemiddelassistert behandling med metadon eller buprenorfin, men ikke alle observasjonsstudiene har sammenligningsgruppe.

Heroinassistert behandling var i de inkluderte studiene gitt til pasienter med langvarig, kronisk heroinavhengighet som ikke hadde nyttiggjort seg eksisterende behandlingstilbud med eller uten metadon. Rammeverket rundt behandlingsopplegget varierer fra land til land, men utdelingen av heroin er oftest nøye regulert og den brukes sammen med metadon. Psykoterapi og andre behandlingstiltak tilbys også. Det er i de aller fleste tilfelle ikke lov til å ta med heroin ut, i motsetning til metadon som tas med hjem.

Vi fant mest dokumentasjon om utfallet retensjon. Retensjon er ikke registrert på en ensartet måte og brukes både om at pasientene fortsetter å være i behandlingsopplegget, og at de blir friske nok til å ta del i ordinær behandling med eksempelvis metadon. Retensjon forbedres for pasienter i heroinassistert behandling. Nedgang i bruk av illegale rusmidler er godt dokumentert både på kort og lang sikt. Heroinassistert behandling reduserer bruk av heroin og andre illegale rusmidler mer enn metadonassistert behandling. Livskvalitet og sosial fungering er mangelfullt dokumentert, men det ser det ut til at det går litt bedre med pasienter i heroinassistert behandling, både på lang- og kort sikt. Overdoser og epileptisklignende anfall er eksempler på alvorlige uønskede hendelser som forekommer oftere blant de som får heroin sammenlignet med de som får metadon. Det er ikke påvist signifikant forskjell mellom metadon og heroingruppen når det gjelder dødelighet. Samlet synes det som om de positive resultatene man får av heroinassistert behandling, som blant annet er vist i systematiske oversikter, vedvarer utover 12 måneder, og kanskje så lenge som i ti år. Resultatene må tolkes med forsiktighet.

---

# Innhold

<b>SAMMENDRAG</b>	<b>2</b>
<b>INNHold</b>	<b>3</b>
<b>FORORD</b>	<b>5</b>
<b>BEGREPER OG FORKORTELSER</b>	<b>6</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>8</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>9</b>
Problemstilling A: Effekt av heroinassistert behandling	9
Pasientpopulasjonen i studiene	10
Om heroinassistert behandling og kontekst	10
Dosering	11
Oppfølgingstiden	11
Utfallsmålene	11
Studiens interne validitet	13
Nytteverdien	14
Pågående prosjekter	15
<b>METODE</b>	<b>16</b>
Problemstilling b og c	16
Litteratursøk	16
Inklusjonskriterier	16
Artikkelutvelging	17
Datainnhenting og kvalitetsvurdering	17
<b>RESULTAT</b>	<b>18</b>
Inkluderte studier	18
Kunnskapsgrunnlaget	21
England	21
Sveits 25	
Nederland	31
Spania	33
Tyskland	34
Samlet dokumentasjon	35
Kvaliteten til kunnskapsgrunnlaget	36

<b>DISKUSJON</b>	<b>37</b>
Administrering	38
Regler og sanksjoner	39
Suksess	39
<b>KONKLUSJON</b>	<b>40</b>
Kortidseffekter	40
Langtidsvirkninger	40
Uavklart	40
<b>REFERANSELISTE</b>	<b>41</b>
<b>VEDLEGG 1</b>	<b>48</b>
Presentasjon av søkestrategi	48
EMBASE, Ovid MEDLINE(R), PsycINFO (felles søk)	49
Cochrane Central	50
ClinicalTrials.gov	51
ISI web of Knowledge: Web of Science	51
<b>VEDLEGG 2 - EKSKLUDERTE REFERANSER</b>	<b>52</b>
<b>VEDLEGG 3</b>	<b>53</b>
Data fra 22 enkelt studier	53

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk 16. februar 2011 et to-delt oppdrag fra Norges forskningsråd;

- 1) Utdype funnene i de allerede foreliggende systematiske oversiktene om effekt av heroinassistert behandling
- 2) Identifisere og oppsummere forskning som belyser langtidsvirkninger, rusmiddelbruk, behandlingsopplegg og ringvirkninger av heroinassistert behandling.

Målgruppa for et behandlingsopplegg med substitusjonslegemidler er nærmere redegjort for i nasjonale retningslinjer som utgis fra Helsedirektoratet. Betegnelsen heroinassistert behandling innebærer forskriving/utdeling av farmasøytisk fremstilt diacetylmorfin (heroin). Den blir fremstilt og omsatt av anerkjente legemiddelprodusenter. Farmasøytisk heroin utdeles med strenge krav til utskriver og til pasient. Heroin gis sammen med annen medikamentell behandling (metadon) annen helsebehandling og tilbud om psykoterapi og psykososiale tiltak.

Gro Jamtvedt  
Avdelingsdirektør

Liv Merete Reinar  
Seksjonssleder

Therese K. Dalsbø  
Seniorrådgiver

# Begreper og forkortelser

Begrep med forklaring	Forkortet til
Antall deltakere i studiene	N
Konfidensintervallet til effektestimater – Confidence interval (CI) er den engelske betegnelsen. Statistisk uttrykk for feilmargen fra frekvensstatistikk. Det angir intervallet som med en spesifisert sannsynlighet (vanligvis 95 %) inneholder den "sanne" verdien av variabelen man har målt. Presisjonen på resultatet angis som ytterpunktene for et intervall, f.eks. når man skriver $10,5 \pm 0,5$ (95 % KI), så betyr dette at målingen var 10,5, og at konfidensintervallet strekker seg fra 10,0 til 11,0. Jo smalere intervall, desto større presisjon.	KI
Heroinassistert behandling – Psykososiale hjelpetiltak sammen med heroin og / eller tilbud om metadon, buprenorfin eller andre legemidler. Heroin – Diacetylmorfin, diamorfin, semisyntetisk, sterkt vanedannende morfinderivat med en smertestillende og rusgivende effekt På engelsk brukes begrepene "heroin assisted maintenance" eller "heroin assisted treatment" for pasientgruppen som omtales som "chronic heroin addicts", eller "particularly entrenched refractory heroin addicts".	HAB
Legemiddelassistert rehabilitering (kalles også medikamentassistert rehabilitering MAR)	LAR
Mean Difference – Gjennomsnittlig forskjell mellom tiltaks- og kontrollgruppen.	MD
Metadonassistert behandling – Psykososiale hjelpetiltak sammen med metadon. Metadonassistert behandling er et alternativ til medikamentfri behandling..	MAB
Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten sin håndbok for arbeid med kunnskapsoppsummeringer med tittel "Slik oppsummerer vi forskning" – <a href="http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/2139.cms">http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/2139.cms</a> Håndboka forklarer fremgangsmåten med å oppsummere forskningsresultater.	Håndboken
Randomised Controlled Trial (randomisert kontrollert studie) – Et studiedesign hvor deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til en tiltaks- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenlikne utfall i behandlings-/tiltaksgruppen og kontrollgruppen. En fordel ved en RCT er at den tilfeldige fordeling av deltakere til de to (eller flere) gruppene i teorien sikrer at gruppene er like med hensyn til demografiske og sykdomsspesifikke variabler samt	RCT



---

konfunder-variabler.

---

Relativ Risiko – RR  
Forholdet mellom risikoen i to grupper. I tiltaksstudier er dette risikoen i tiltaksgruppen delt på risikoen i kontrollgruppen. En relativ risiko på 1 indikerer at det ikke er forskjell på de to gruppene. For uønskede utfall indikerer en relativ risiko < 1 at tiltaket er effektivt for å redusere risikoen for dette utfallet..

---

Systematic Review – SR  
En oversikt over et klart definert forskningsspørsmål. Oversikten bruker systematiske og eksplisitte metoder for å identifisere, utvelge og kritisk vurdere relevant forskning, samt for å innsamle og analysere data fra studiene som er inkludert i oversikten. Statistiske metoder (meta-analyser) vil i noen tilfeller bli brukt for å analysere og oppsummere resultatene fra de inkluderte studiene. I andre tilfeller skjer oppsummering uten bruk av statistiske metoder.  
En oversikt fra Cochrane-samarbeidet oppdateres jevnlig ved behov og det er derfor viktig å alltid sjekke biblioteket deres på [thecochranelibrary.com](http://thecochranelibrary.com) for oppdaterte versjoner av oversiktene.

---

Begrepsforklaringene om metode er hentet fra Kunnskapssenterets ordliste som er tilgjengelig i fulltekst på nettsiden til Kunnskapssenteret:

<http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/2139.cms>

---

# Problemstilling

Kunnskapscenteret mottok den 16/2-2011 følgende bestilling fra Forskningsrådets planleggingsgruppe til konsensuskonferansen om heroinassistert behandling:

”a. Tydeliggjøre presist hva de eksisterende kunnskapsoppsummeringene sier om nytteverdien med klargjøring av premissene for vurderingene og begrensningene knyttet til vurderingsmetodologien. Det er ønskelig med målgruppe-beskrivelse, premisser for intervensjonen og tydeliggjøring av utfallsmål.

b. Innhente og oppsummere prospektive longitudinelle studier, (evt. kohortstudier) som kan si noe om

- utviklingen for pasientene over tid, evt. inklusive frafall, tilbakefall, mortalitet og evt. videreføring til annen behandling
- rusmiddelbruk under behandlingen og eventuell utvikling av sosial funksjon
- ringvirkninger i pasientmiljø, opinion og fagfelt
- lekkasje av stoff til miljøet
- evt. utvikling i behandlingsopplegg, kontrollrutiner og staffmoral/ideologi

c. Innhente beskrivelser av rutineene i de ulike prosjektene

- krav til klientene
- behandlingsrutiner
- administrasjonsform av heroin
- bestemmelser i forhold til graviditet
- forskjeller mellom sentrene/prosjektene”

---

# Innledning

Innledningsvis besvares problemstilling a i bestillingen ved å presisere hva eksisterende systematiske oversikter viser (1;2). I resten av notatet presenterer vi metode og resultatene fra enkeltstudier for å besvare problemstilling b og c. Hensikten med å trekke inn enkeltstudier med andre design enn de som er inkludert i de systematiske oversiktene er å løfte frem et bredere kunnskapsgrunnlag som kan belyse langtidsvirkningene.

Vi skiller mellom heroin (diacetylmorfin) som er farmasøytisk fremstilt, kontrollert, legeforskrevet i regulerte former på den ene siden. På den andre siden har vi ulovlig fremstilt heroin som smugles og selges på det illegale markedet. Sistnevnte kategori omtales som "illegal- heroin" eller "gate-heroin" og er ofte uren ved at den er utblandet med alt fra vaskepulver til kokain. Førstnevnte kategori er ren og kvalitets-sikret. Heroin kan inntas på en rekke ulike måter eksempelvis injisert i vene eller muskel, i tablettform, røykes, innføres rektalt eller som nespray (3).

For helsepersonell som administrerer heroin er det en viss risiko for at kontakten medfører allergi eller eksem (4). Det er også en smitterisiko for helsepersonalet siden en relativt høy andel av pasientene som har injisert heroin lenge er bærere av smittsomme sykdommer. I Sveits ble pasienter som søkte om heroinassistert behandling undersøkt og de fant at 78.3 % av pasientene hadde hepatitt c og 12.6 % hadde hiv (5).

Vi fokuserer innledningsvis på problemstilling a) "Tydeliggjøre presist hva de eksisterende kunnskapsoppsummeringene sier om nytteverdien med klargjøring av premissene for vurderingene og begrensningene knyttet til vurderingsmetodologien. Det er ønskelig med målgruppe-beskrivelse, premisser for intervensjonen og tydeliggjøring av utfallsmål".

---

## **PROBLEMSTILLING A: EFFEKT AV HEROINASSISTERT BEHANDLING**

---

Det første spørsmålet er et effektspørsmål. For å finne svar brukte vi resultater fra to eksisterende systematiske oversikter om effekten av heroinassistert behandling for kroniske, langvarige heroinavhengige (1;2). De systematiske oversiktene er publisert

av henholdsvis Kunnskapssenteret og Cochrane Collaboration. Begge ble publisert i 2010. Begge oversikter benyttet klare inklusjonskriterier, forhåndsdefinerte litteratursøk og kvalitetsvurdering av inkluderte studier. Begge oversiktene baserte seg på resultater fra de samme åtte randomiserte, kontrollerte studier (RCT'er). Den 15/6 2011 vil en oppdatert versjon av Cochrane-oversikten publiseres på nettsiden [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com).

Enkeltstudiene (RCT'ene) var publisert mellom 1980 og 2010. Studiene var utført i seks land, to fra Nederland, to fra England, og en studie fra henholdsvis Sveits, Spania, Tyskland og Canada. Deltakerne i studiene var voksne personer med langvarig heroinavhengighet og med flere forsøk på rusbehandling (med og uten legemiddelsubstitusjon) som hadde mislyktes.

### **Pasientpopulasjonen i studiene**

De åtte randomiserte kontrollerte studiene hadde til sammen 2007 deltakere med langvarig / kronisk heroinavhengighet. Deltakerne hadde varierende ruskarrierer bak seg på tvers av studiene, men omfattet stort sett et flertall av menn over 35 år med mer enn 12 års misbruk av heroin bak seg. De hadde dårlig mental og fysisk helse og forskjellig boligstatus (noen hadde ikke fast bopel). Ingen gravide pasienter ble inkludert i studiene. Det varierte også hvor mange av deltakerne som misbrukte andre rusmidler, eksempelvis kokain. Pasientene som ble inkludert i studiene hadde også tilleggslidelser. Eksempelvis hadde mange enten psykiske og/eller somatiske sykdommer, som oftest langvarige eller kroniske lidelser som hiv eller hepatitt. Stort sett hadde alle deltakerne vært gjennom mange avbrutte behandlingsforsøk for sin heroinavhengighet. Det fokuseres på at deltakerne ikke bare hadde en etablert avhengighetsdiagnose, men at den også hadde vedvart over lang tid samt at pasienten ikke hadde oppnådd behandlingssuksess gjennom andre behandlingsopplegg, i de fleste tilfelle i form av metadonassistert behandling.

Heroinavhengighet, eller opioidavhengighet, defineres ulikt på tvers av de inkluderte studiene, men selv om det brukes andre diagnoseverktøy enn det vi gjør i Norge vil vi anse dem som interessante for vår behandlingskontekst.

### **Om heroinassistert behandling og kontekst**

Studiene er altså utført i seks forskjellige land med til dels ulik narkotikapolitikk. Deltakerne hadde adgang til ulike behandlingsopplegg i tillegg til at selve utdelingen av diacetylmorfin (heroin) varierte. Både de som fikk heroin + metadon og de som bare fikk metadon ble tilbudt psykologisk og/eller psykososial behandling, men vi vet ikke i hvilken grad den ble benyttet. I den tyske studien fikk pasientene tilbud om psykososial hjelp, individuell veiledning, egne "rus-konsulenter" og motiverende intervju. I den kanadiske studien fikk alle pasienter tilbud om omfattende psykososiale- og primærhelsetiltak i tråd med nasjonale "best practice" og kliniske retningslinjer. I den nyeste engelske RIOTT-studien fikk deltakerne en egen "case worker" (saksbehandler) som de hadde ukentlige møter med, månedlig medisinsk vurdering

samt tilgang til psykologtjenester. I Spania ble det satt opp et eget behandlingsteam for studien og teamet ga omfattende hjelp i form av både legale, økonomiske og sosiale hjelpetiltak. I tillegg fikk deltakerne tilbud om frivillig psykiatrisk, psykoterapeutisk og medisinsk behandling.

## **Dosering**

Både heroin og metadon ble dosert individuelt til deltakerne. Stort sett var det åpent for utdeling av heroin to ganger daglig, og med mulighet for å ta med metadon hjem. Allikevel er det til dels store forskjeller i hvor mye heroin deltakerne i gjennomsnitt fikk. Spesielt i den spanske studien var gjennomsnittlig dosering mye lavere enn i de øvrige studiene. Vi vet ikke nok om hvordan dosering påvirker respons. Alle fikk tilbud om å ta med hjem metadon, men ikke heroin. Behandlere som doserte fikk på den måten en tett kontakt med deltakerne ved at de så dem to ganger daglig. Høyest dosering ble gitt i den nyeste RIOTT-studien fra England og i NAOMI-studien fra Canada. Heroin som ble gitt var farmasøytisk fremstilt. Metadon ble gitt oralt, mens heroin ble gitt som injiseringer. Ett unntak var den ene studien fra Nederland der deltakerne fikk røyke heroin.

## **Oppfølgingstiden**

Det varierte hvor lang oppfølgingstid studiene hadde. RIOTT-studien fra England hadde oppfølgingstid på seks måneder. Fra Spania var det ni måneders oppfølgingstid. I de øvrige studiene var det 12 måneders oppfølgingstid.

## **Utfallsmålene**

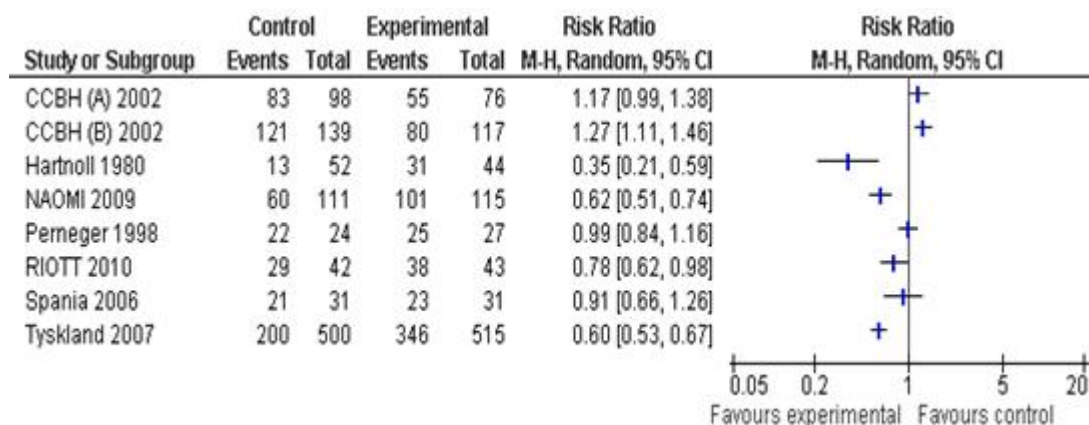
Alle enkeltstudiene rapporterer utfallsmålene dødsfall og retensjon i behandling. Resultatene for dødelighet viser en liten, ikke-signifikant forskjell, i favør av heroinassistert behandling sammenlignet med metadonassistert behandling (se tabell 1). For retensjon er det sprikende resultater i enkeltstudiene, men sammenslått er det positiv effekt i favør av heroinassistert behandling. For de andre utfallene presenterer ikke alle studiene effektestimater. For livskvalitet totalt sett er det lite som tyder på at den ene av behandlingsformene er bedre enn den andre. Det rapporteres om flere alvorlige uønskede hendelser som overdoser og epileptiske anfall blant deltakerne i heroinassistert behandling. Resultatene viser en større reduksjon i bruk av illegale rusmidler, spesielt for bruk av illegal gate-heroin for gruppen som mottar heroinassistert behandling sammenlignet med metadonassistert behandling.

Resultatene fra de to inkluderte studiene fra Nederland viser negativ effekt for retensjon av heroinassistert behandling for heroinavhengige. De to studiene omhandlet en deltakergruppe som røykte heroin og en annen som injiserte heroin.

For enkelte utfall, eksempelvis å være i arbeid, er effektene tilnærmet lik mellom deltakerne som fikk heroin sammenlignet med de som fikk metadon. Det betyr ikke

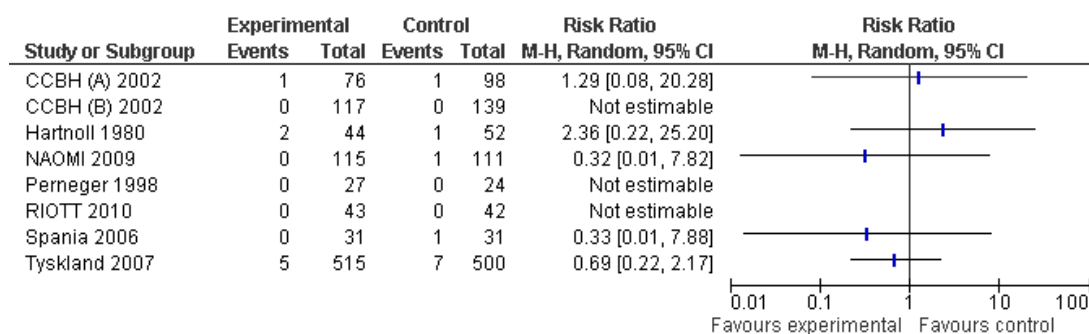
at pasientene ikke ble bedre, men snarere at de forbedret seg like mye eller lite i begge deltakergruppene.

For utfallet retensjon var det sammenslåtte effektestimater for de åtte inkluderte studiene 69,7 % deltakelse for de som fikk heroinassistert behandling. Til sammenligning var det 54,7 % retensjonsandel blant deltakerne som fikk metadonassistert behandling alene. I figur 1 nedenfor viser vi utfallet retensjon i de ulike studiene. Studien fra Tyskland som hadde flest deltakere viser et tydelig positivt resultat i favør av heroinsassistert behandling. I figur 2 vises effekten på dødelighet.



**Figur 1: Forest plot uten meta-analyse for utfallet retensjon. Sammenligningen er metadon (control) versus metadon og heroin (experimental)**

De to øverste studiene, som er fra Nederland viser negative effekter for heroinassistert behandling.



**Figur 2: Forest plot uten meta-analyse for utfallet dødelighet. Sammenligningen er metadon (control) versus metadon og heroin (experimental)**

Tabell 1: Meta-analysene fra Cochrane-oversikten

Utfall	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)
	Assumed risk	Corresponding risk		
	<b>Metadon</b>	<b>Heroin + metadon</b>		
<b>Dødelighet</b>	12 per 1000	9 per 1000 (4 to 22)	RR 0.77 (0.32 to 1.87)	1817 (6 studies)
<b>Retensjon i behandling</b>	547 per 1000	673 per 1000 (525 to 859)	RR 1.23 (0.96 to 1.57)	2007 (8 studies)
<b>Alvorlige uheldige hendelser</b>	127 per 1000	204 per 1000 (141 to 296)	RR 1.61 (1.11 to 2.33)	923 (7 studies)
Pustestopp og anfall				
<b>Bruk av illegale rusmidler</b>	457 per 1000	288 per 1000 (224 to 370)	RR 0.63 (0.49 to 0.81)	1289 (3 studies)
<b>Arbeid</b>	642 per 1000	681 per 1000 (629 to 738)	RR 1.06 (0.98 to 1.15)	1151 (3 studies)
<b>Lovbrudd</b>	523 per 1000	418 per 1000 (319 to 544)	RR 0.80 (0.61 to 1.04)	1377 (4 studies)
<b>Fengsel</b>	277 per 1000	177 per 1000 (141 to 219)	RR 0.64 (0.51 to 0.79)	1103 (2 studies)
<b>Tilbakefall til heroin</b>	546 per 1000	382 per 1000 (268 to 546)	RR 0.70 (0.49 to 1)	1512 (5 studies)

Tabellen over viser åtte meta-analyser på utfallsmål for heroinassistert behandling sammenlignet med metadon.

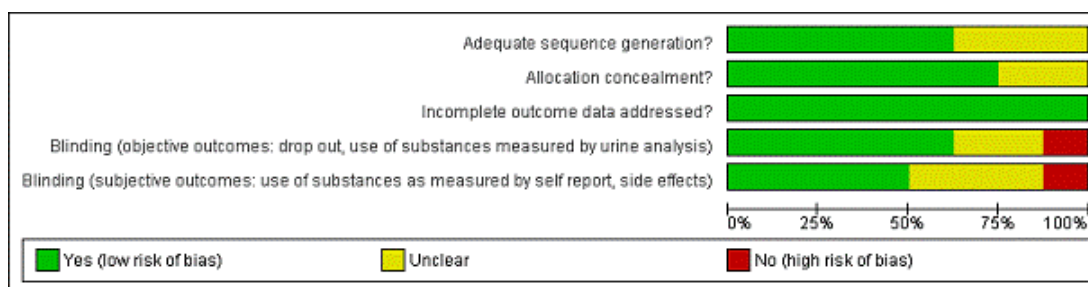
I tabellens høyre kolonne fremgår det hvor mange studier som rapporterer om de ulike utfallene og hvor mange pasienter som deltok i studiene. Det er altså retensjon som er rapportert i alle de åtte studiene med totalt 2007 deltakere. Deretter er det dødelighet og alvorlige uheldige hendelser samt tilbakefall til bruk av illegal-heroin som er best dokumentert med henholdsvis 6, 7 og 5 studier og opp til 1817 deltakere. For fengsling, lovbrudd og bruk av illegale rusmidler er det bare henholdsvis 2, 4 og 3 studier som inngår i datamaterialet som presenteres som meta-analyse.

Tabell 1 viser at det er et flertall av positive resultater i favør av heroin, men ikke alle er statistisk signifikante. Ett utfall, alvorlige uønskede hendelser, går i favør av metadon og er merket med rødt i tabellen ovenfor. Alvorlige uønskede hendelser er eksempelvis overdoser eller epileptisk lignende anfall. og dette funnet er statistisk signifikant. Det går bedre med pasienter som får heroinassistert behandling sammenlignet med metadon på utfallene tilbakefall til heroin, fengsel og bruk av illegale rusmidler.

### Studiens interne validitet

Det var, etter Kunnskapssenterets og Cochrane-forfatternes vurdering, lav risiko for at det skal ha blitt introdusert systematiske skjevheter gjennom det metodiske opplegget i studiene. Denne problemstillingen er ytterligere kommentert i diskusjonskapitlet. Det er enkelte uklarheter for noen av elementene. Totalt sett er det meste av informasjonen om utfallsmålene fra studier med lav risiko for systematiske

feil/skjevheter. I Cochrane-oversikten til Ferri og medarbeidere ble det også presentert en vurdering av intern validitet som vi har satt inn i tabell nedenfor. Grønt betyr lav risiko for systematiske skjevheter, gult er uklart og rødt er høy risiko.



**Figur 3: Risiko for systematiske skjevheter(2)**

### Nytteverdien

Det vil alltid være begrensninger i overførbarheten av resultater fra eksperimentelle forsøk. Dette gjelder også for disse studiene. Deltakerne måtte blant annet oppfylle en rekke inklusjonskriterier for å kunne delta. De var trolig behandlingsmotiverte og det er sannsynlig at de slapp lang ventetid for å igangsette behandling. Kravene til pasientene redegjøres for i enkeltstudiene og varierer. Men alle deltakere som var randomisert til å få heroin fikk dette på sentre med 2-3 daglige utleveringer, sju dager i uken. Behandlingsrutinene var også ulike. Det rapporteres om til dels store forskjeller mellom sentrene i hvordan behandlingen i tilknytning til metadon og heroin ble utført. Rapporteringene fra studiene er til dels mangelfulle om den konkrete behandlingen og konteksten. Det skyldes at artiklene i stor grad fokuserer på effektene og det metodologiske opplegget. Hvis man skal foreta nye studier eller gjennomføre behandlingen slik det for eksempel ble gjort i Tyskland, trenger man behandlingsprotokoll.

Målgruppen, premisser for intervensjon og utfallsmålene varierer på tvers av studiene. Det er viktig å presisere at denne behandlingsformen var tiltenkt en marginal gruppe av såkalte "kroniske heroinavhengige" som gjentatte ganger ikke har kunnet nyttiggjøre seg medikamentfri eller ordinær legemiddelassistert behandling. I flere av studiene er det ikke satt rehabiliteringsmål, men det er fokusert på skadereduksjon og at deltakerne ikke skal dø eller forverres på grunn av illegalt rusmiddelmissbruk. Selv om man i utgangspunktet har sett for seg svært få potensielle deltakere ser vi fra Sveits at stadig flere står i slik behandling. Fra oppstarten i 1994 med ca 300 deltakere var det ved slutten av 2001 nesten 1100 deltakere (6). Dette har sammenheng med at behandlingstiden er lang og at flere kvalifiserer for slik behandling. Kortidsoppfølgingen fra de randomiserte kontrollerte studiene har derfor bare en begrenset nytteverdi. Viktige utfallsmål var at pasientene reduserer sitt bruk av illegale rusmidler, og annen involvering i kriminalitet. Selv om det ikke nødvendigvis fører til at den totale kriminalitetsmengden reduseres (7). Det var ingen tilgjengelig



forskningsbasert kunnskap om gravide i HAB fra de randomiserte kontrollerte studiene fordi det var ingen som inkluderte gravide kvinner.

---

## **PÅGÅENDE PROSJEKTER**

---

Vi er informert om et pågående prosjekt som skal integrere funnene fra Cochrane-oversikten med resultater fra observasjonsstudier. Prosjektet omtales slik: "A project is being undertaken by the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction in collaboration with the National Addiction Centre. The project entitled Heroin (diacetylmorphine) assisted treatment: evidence and current practices in Europe and beyond will integrate the results of this review with information from observational data".

Innen utgangen av mai 2011 klarte vi ikke å finne ut mer om dette prosjektet.

---

# Metode

---

## PROBLEMSTILLING B OG C

---

Problemstillingene var formulert på følgende måte:

”b. Innhente og oppsummere prospektive longitudinelle studier, (evt. kohortstudier) som kan si noe om:

- utviklingen for pasientene over tid, evt. inklusive frafall, tilbakefall, mortalitet og evt. videreføring til annen behandling
- rusmiddelbruk under behandlingen og eventuell utvikling av sosial funksjon
- ringvirkninger i pasientmiljø opinion og fagfelt
- lekkasje av stoff til miljøet
- evt. utvikling i behandlingsopplegg, kontrollrutiner og staffmoral/ideologi

c. Innhente beskrivelser av rutinene:

- krav til klientene,
- behandlingsrutiner
- administrasjonsform av heroin
- bestemmelser i forhold til graviditet
- forskjeller mellom sentrene/prosjektene”

---

## LITTERATURSØK

---

Vi søkte i følgende databaser: MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ISI Web of Knowledge: Web of Science og ClinicalTrials.gov.

---

## INKLUSJONSKRITERIER

---

Inklusjonskriteriene var forhåndsdefinert og avgrenset både i forhold til, populasjon, tiltak og studiedesign.

**Populasjon:** Opioidavhengige, heroinavhengige

<b>Tiltak:</b>	Heroinassistert behandling (daicetylmorfin, diamorfin, DAM, HAT)
<b>Utfall</b>	Helse- og sosiale forhold, ringvirkninger i samfunnet, konsekvenser for helsepersonell, bruk av illegale rusmidler (men ikke annen kriminalitet)
<b>Studiedesign:</b>	Kohortestudier, pasientserier, kasus-kontrollstudier, avbrutte tidsserier, tverrsnittstudier og kasuistikker.

---

## **ARTIKKELUTVELGING**

---

To prosjektmedarbeidere leste, uavhengig av hverandre, alle de unike titlene (med sammendrag der de var tilgjengelige) identifisert i litteratursøket. Hvis én av prosjektmedarbeiderne vurderte en referanse som relevant, gikk den videre for vurdering i fulltekst. Referanser ble så lest av to av prosjektmedarbeiderne i fulltekst og inkludert dersom de passet med de forhåndsdefinerte inklusjonskriteriene.

---

## **DATAINNHENTING OG KVALITETSVURDERING**

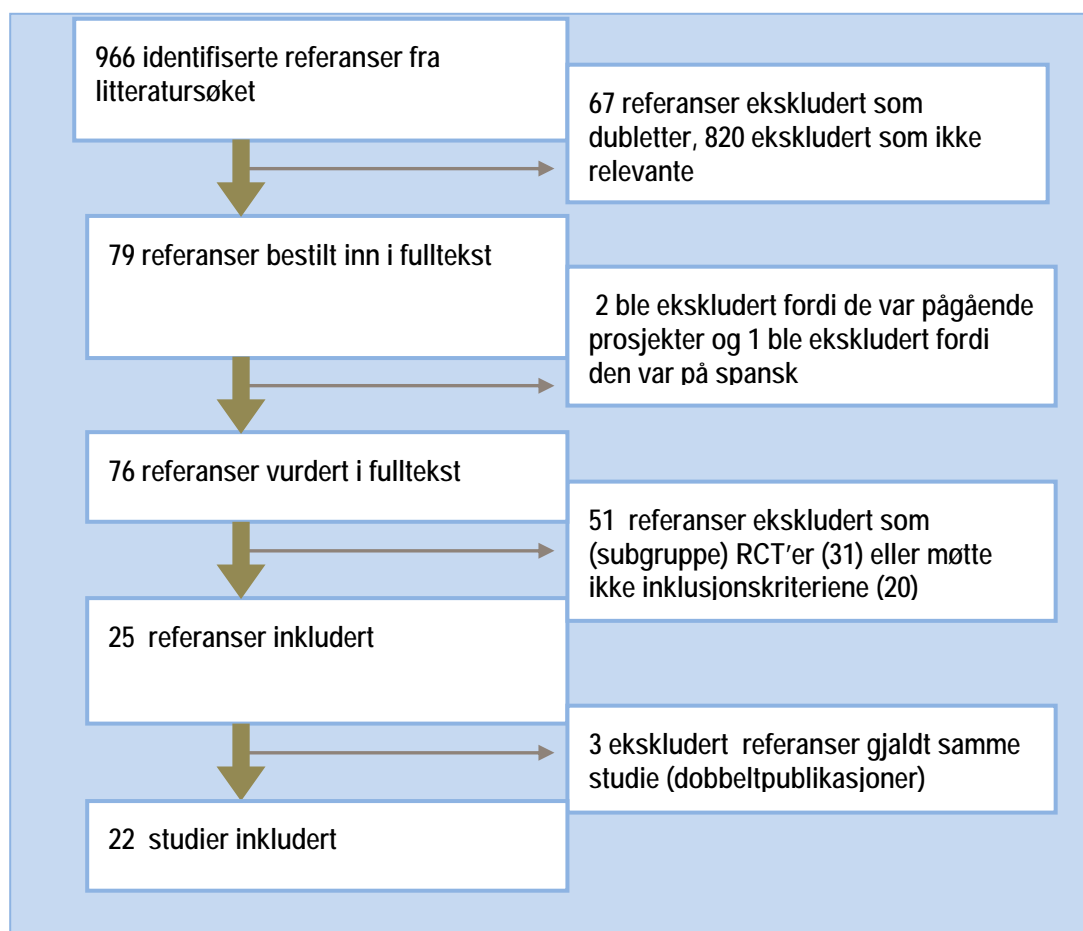
---

Én prosjektmedarbeider innhentet data fra de inkluderte studiene og dette ble dobbeltsjekk av en annen medarbeider. Artikkene ble kvalitetsvurdert ved å vurdere risiko for systematiske skjevheter. Verktøyet finnes i Kunnskapssenterets metodehåndbok som er tilgjengelig på nettsiden  
<http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/2139.cms>

# Resultat

Vi oppsummerer studier som belyser problemstilling b og c fra bestillingen. Litteratursøket ble utført 23. februar 2011. Vi brukte emneord og tekstord i kombinasjon med metodefilter for å identifisere relevante studier. Forskningsbibliotekar Ingrid Harboe planla og utførte søket. Fullstendig søkestrategi for hver database er gjengitt i vedlegg 1. Søket identifiserte 889 unike referanser hvorav 22 enkeltstudier møtte inklusjonskriteriene og ble inkludert i dette notatet (se flytskjema).

**Figur 3: flytskjema**



## INKLUDERTE STUDIER

Vi inkluderte 22 enkeltstudier basert på 25 referanser (8-32). De 22 enkeltstudiene er publisert mellom 1981 og 2010. De ble utført i 5 land, én i Spania, én i Tyskland,

to i Nederland, seks i England og tolv i Sveits (se tabell som viser land). Det var 14 kohortstudier. Videre var det to kasus-kontrollstudier, fire pasientserier, og to ka-suistikker. Kohortestudiene er presentert fremst i tabellene til hvert enkelt land.

Studiene besvarer til dels svært ulike problemstillinger om eksempelvis pasientfor-løp og pasientenes bruk av behandlingsopplegget.

Tabell 2: Oversikt over alle inkluderte studier

År\Land	England	Nederland	Spania	Sveits	Tyskland
<b>1980-tallet</b>	Wille 1981				
<b>1990-tallet</b>	Battersby 1992, McCusker 1996, Metrebian 1998				
<b>2000-tallet</b>	Metrebian 2007, White 2008	Rook 2006		Steffen 2001, Ribeaud 2004, Ribeaud 2005,  Rehm 2005, Perneger 2000, Hartwig 2008, Guttinger 2002, Frick 2006a, Frick 2006b, Dursteler- Macfarland 2006,	Verthein 2008

				Blattler 2002	
		Blanken 2010	OviedoJoeke 2010	Frick 2010	
<b>2010</b>					

---

## KUNNSKAPSGRUNNLAGET

---

Vi presenterer de inkluderte studiene sortert etter hvilket land de er utført i, og hvilke design som ble benyttet. Dataene som er presentert er forkortet og forenklet. En mer detaljert tabell er tilgjengelig som vedlegg på nettsiden til Kunnskapssenteret. Vi gjør oppmerksom på at ikke alle studiene har sammenligningsgruppe slik at enkelte steder er resultatene kun presentert for gruppen av pasienter som fikk heroin-assistert behandling.

### England

England var trolig først ute med å gi heroin på resept (32). Det begynte med legeforskriving av heroin til heroinavhengige i 1926. På slutten av 1950-tallet/starten av 1960-tallet ble forskrivningsretten innskrenket til spesialistnivå. Målet var vedlikeholdsbehandling. Til sammenligning begynte man med metadon som substitusjonsbehandling for opioidmisbruk i 1964 i USA. I 1968 tok rusklinikkene, eiet av de nasjonale helsemyndighetene (NHS) i England, over den heroinassisterte behandlingen. Vi inkluderte seks studier fra England.

Tabell 3: Inkluderte studier fra England

Referanse og formål	Pasienter/ Deltagere	Resultater
<b>Kohortstudie</b>		
<b>Wille 1981</b> Å beskrive 10 års oppfølgingsdata etter poliklinisk heroinassistert behandling.	N= 128 pasienter i London. 35 var kvinner. Gjennomsnittsalder 35 år med ca 15 års heroinbruk. Representativt utvalg.  Oppfølgingstid= 10 år.	Etter 10 år sto 49 pasienter i behandling (hvorav 25 kun fikk metadon), 19 var døde, 60 pasienter hadde sluttet behandling (hvorav 5 var i fengsel og 40 oppga at de var rusfrie).
<b>Pasientserier</b>		
<b>Battersby 1992</b> Undersøkelse av generell injiseringsatferd i en gruppe av Londons opioidavhengige som var i NHS poliklinisk behandling.	N= 40, hvorav 13 var kvinner. Gjennomsnittsalder ca 35 år med ca 16 års injiseringsopiatismisbruk. 5 fikk heroinassistert behandling, mens resten fikk metadon.  Oppfølgingstid=2 år.	Ni pasienter ble rusfrie. 11 av 40 fortsatte behandlingen i klinikken med opiat forskrivelse, én døde av overdose etter et rusfritt behandlingsopplegg. Én fikk osteomyelittis. 14 av 40 fikk forbedret livskvalitet mens 8 fikk forverret livskvalitet og 18 var uforandret. 16 av 40 oppga

		god terapeutisk allianse, mens 24 var kritisk til behandlingsplan og terapeutisk prosess. Mean dose metadon gikk ned fra 70 til 50 mg. 14 oppga at de hadde positive livsendringer. Mean antall uker i behandling var 45. De fleste som sluttet å besøke klinikken fortsatte hos privat lege.
<p><b>Metrebian 1998</b></p> <p>Å vurdere muligheten for å gi et valg om forskrivning av injiserbar diamorfin eller injiserbar metadon til opioidavhengige og måle om det er helse eller sosiale gevinster ved tiltaket.</p>	<p>N= 58 langtidsavhengige injiserende opioidavhengige fra vest London som tidligere hadde prøvd og feilet oralt metadon og som ikke ville slutte med injisering. 42 var menn. Median alder var 38 år. Median år med avhengighet var 19,5 år. 37 valgte heroin og 21 valgte metadon. Oppfølgingstid= 2 år.</p>	<p>Det var forbedringer allerede ved 3 måneder, ved 6 måneder og for noen utfall også signifikante forbedringer etter 12 måneder. Deltakerne som fikk heroin var eldre og hadde injisert lengre tid. Totalt var det 60 % retensjon i behandlingen. Sosial fungering ble forbedret, helsesituasjonen ble forbedret, illegalt rusmisbruk ble redusert men forsvant ikke, seksuell risikoatferd ble redusert men ikke signifikant.</p> <p>25 pasienter sluttet med legemiddelasistert behandling under studien.</p>
<p><b>Metrebian 2007</b></p> <p>Hvordan og hvorfor får pasienter forskrevet diamorfin i England?</p>	<p>Data fra 210 pasientjournaler der alle fikk diamorfin, fra 27 av i alt 42 sentre i UK. Flesteparten fikk ampuller til injisering, noen fikk heroinsigaretter, tabletter eller pulver. Mean alder var 34 år, 41 % fikk annen opioid forskrevet i tillegg. 71 % brukte illegal-heroin, 17 % brukte crack eller kokain, median lengde var 10 års heroinmisbruk, 7 % hadde ikke tidligere</p>	<p>41 % hadde manglende suksess i tidligere eller nåværende behandling, 41 % brukte illegale rusmidler i tillegg til foreskriving, 32 % var kroniske brukere, 31 % ba om diamorfin, 18 % redusert kriminalitet/prostitusjon, 15 % stabiliserte heroinbruken, 13 % overgang til injisert metadon, 9 % injiseringsrelatert venskade, 8 % for tidlig til avgiftning, 7 % partner på diamorfinskriving, 7 % intolerant til metadon, 6 % forbedret generell helse, 6 % nektet oral</p>



	fått opioidassistert behandling. Ukjent oppfølgingstid.	metadon, 5 % alkoholproblemer.
<b>White 2008</b>  Formålet var å sammenligne lokal praksis med nasjonale retningslinjer, undersøke variasjon og se på komplikasjonsrate.	N= 51 pasienter, hvorav 36 på måletidspunktet fikk injiserbar heroin og 15 metadon. Alle var fra Cornwall, gjennomsnittlig 3 år på heroinassistert behandling, dosering var gjennomsnittlig 100 mg metadon, gjennomsnittlig status som tidligere heroinmisbrukere i 12 år. Dette var en tverrsnittsundersøkelse.	Tilleggsbruk av illegal gateheroin var fem ganger høyere i metadongruppa enn i heroingruppa. Flere i heroingruppa rapporterte om bruk av alkohol (ca 9 dager versus ca 7 dager i metadongruppa). Halvparten injiserte i muskel og resten i vene. Det ble rapportert om flere problemer med intramuskulær injisering. Abscesser og dirrende arm. Ingen rapporter om overdoser. De fleste rensset injiseringspunktet hver gang og brukte rene nåler og de færreste var under oppsyn når de foretok injiseringen.
<b>Kasus-kontroll studie</b>		
<b>McCusker 1996</b>  Å studere de ulike effekter som oppstår hos opioidbrukere som får forskrevet diamorfin sammenlignet med de som får metadon i tre ulike rusbehandlingsklinikker.	N= 68, består av den første kohorten av 27 HAB pasienter som ble matchet etter alder, kjønn, tid med opioidmisbruk og behandlingstid med 39 metadonpasienter i andre klinikker i en region. Gjennomsnittlig alder 29.4 år for heroin, 28.5 for metadon. Opioidbruk var 11.8 år i heroingruppa mot 10.3 i metadongruppa. Gjennomsnittlig antall måneder med forskriving var 11.4 i heroingruppa mot 9.2 i metadongruppa. 12 % av deltakerne i HAB var kvinner, 15 % i meta-	Etter 6 måneder hadde 36 % droppet ut fra metadonbehandling mot 4 % fra heroin. De som fikk heroin hadde hyppigere og mer regelmessig kontakt med sin saksbehandler. Bruk av illegale rusmidler var vanlig i begge gruppene. Resultatene fra intervjuer der deltakerne ble spurt om de hadde brukt et av stoffene de siste 30 dager indikerte at kokainbruken var signifikant større blant deltakerne i HAB enn metadon, samt en økt bruk av illegalt heroin i HAB (fra 22 % til 35 %) versus blant de som fikk metadon (fra 69 til 40 % i metadon). Ingen statistiske signifikante endringer i helseproblemer

	dongruppa. Tilbud om injisert og røykeheroin. Oppfølgingstid= 6 måneder.	mellom gruppene, men hivrisikoatferd ble bare rapport i metadongruppa. Psykisk helse målt med GHQ 28 viste ingen endring i gruppene, men HAB gruppen kom dårligere ut enn metadongruppen ved begge intervjutidspunktene. Sosial fungering var relativt stabil, mens kriminalitet syntes å være redusert i HAB gruppen.
--	--	--

De seks studiene er ulike i forhold til metodiske tilnærminger og problemstillinger, med varierende metodikk for intervensjoner og oppfølgingstid. Oppfølgingstid er fra seks måneder til ti år, men er ukjent i flere av studiene. Studien viser hvordan utviklingen av heroinassistert behandling har vært gjennom perioden fra 1960-tallet til nåtid. Det trekkes frem mange bivirkninger tilknyttet bruk av heroin. Selv om bruk av illegale rusmidler reduseres blir få av pasientene rusfrie. Det viktigste resultatet synes likevel å være at illegal bruk av heroin og andre illegale rusmidler reduseres mer enn hos deltakerne som får metadonassistert behandling. Helsesituasjonen forbedres noe både på kort og lang sikt. Langtidsvirkningen av heroinassistert behandling kan være positiv for utfallene sosiale forhold og psykisk helse, men dette er vanskelig å tolke i forhold til aktuell metadonassistert behandling. De viser imidlertid også at heroin kan forskrives poliklinisk uten forverring eller store salgsproblemer, men også at det er en del komplikasjoner av injeksjoner og en del bivirkninger. Resultatene må fortolkes med forsiktighet.

## Sveits

I Sveits var det estimert at av de 30 000 heroinmisbrukerne i landet ville det være omtrent 1 000 som var i målgruppa for heroinassistert behandling (23). Til sammenligning vil det tilsvare 400 i Norge hvis man går ut fra at det er 12 000 heroinmisbrukere. Ordningen med heroinassistert behandling i Sveits ble implementert på 1990-tallet. Nedenfor har vi satt inn et utdrag av målsettingene som kan forklare at forskere har hatt mange ulike formål og utfallsmål når de har studert heroinassistert behandling (23). Målsettinger med forskriving av heroin i Sveits:

### *GOALS OF HEROIN PRESCRIPTION IN THE CONTEXT OF THE REFORMED SWISS DRUG POLICY*

The reformed Swiss drug policy implemented in the 1990s (SFOPH, 2001) is characterized by a fourfold approach, including elements of prevention, law enforcement, therapy, and harm reduction. Harm reduction is the primary innovation. Typically, harm reduction includes low threshold services as mentioned above. In this context, heroin maintenance can be conceived as a therapy with marked harm reduction elements. More precisely, the reduction of risks and harms associated with heroin use and its status of illegality in the areas of health, socio-economic status, and criminal behavior are the main *short-term* goals of heroin maintenance. In the *medium-term*, the program aims at a stabilization of the patient's general situation and the attainment of a stable daily routine. Such stabilization is achieved, among other things, by the commitment to visit the prescription center twice or three times a day at specific times. Finally, the *long-term* goal is to reintegrate treated people into conventional society, which is ideally associated with total abstinence from heroin. However, there is basically no time limit for heroin prescription. Patients may stay in the program as long as required for a successful stabilization and reorientation.

Tabell 4: Inkluderte studier fra Sveits

Referanse og formål	Pasienter	Resultater
<b>Kohortstudier</b>		
<b>Blattler 2002</b> Å evaluere om kokainmisbruk var assosiert med høyere frafall fra behandling og hvordan kokainmisbruk ble endret blant de som forble i behandling.	N=266 deltakere i behandling. Data om deltakere fra 1994 og 1995 der 955 pasienter. 37 % kvinner. Gjennomsnittlig 30 år og 10 år med regelmessig bruk av heroin (75 % injiserte), 7 år med kokain. 11 % hadde hiv, 80 % hadde hepatitt c. 222 oppga å ha brukt kokain og av dem var det 90 % som injiserte. 33 % drakk 30 g eller mer ren alkohol daglig. 46.9 % rapporterte om ingen bruk av	N= 247. Av de 46 som oppga ingen bruk av kokain hadde 7 (15 %) positive urinprøver ved oppstart i behandling. Det var bedre samsvar ved oppfølgings-tidspunktet der kappa (samsvar) var på 0.82 og da hadde andelen som ikke brukte kokain økt til 133 av 247. Av de 114 som oppga at de brukte kokain var det 99 som brukte av og til mot 15 som oppga daglig eller nesten daglig bruk.

	<p>illegale benzodiazepiner, 23 % oppga at de ikke brukte cannabis. 16 % brukte ingen kokain i perioden seks måneder før behandling, med negative urinprøver.</p> <p>Oppfølgingstid= 18 måneder.</p>	
<p><b>Frick 2006 A</b></p> <p>Å vurdere effekt og sikkerhet ved orale diacetylmorfin tabletter i substitusjonsbehandling for alvorlig opioidavhengige.</p>	<p>N= 365, to grupper ble sammenlignet (ikke tilfeldig fordelt). Gruppe 1 besto av 128 pasienter som fikk diacetylmorfin tabletter og gruppe 2 var 237 pasienter fikk diacetylmorfin tabletter samt injisert diacetylmorfin og/eller andre opioider.</p> <p>Gjennomsnittsalder var ca 37, 23 % var kvinner. Gjennomsnittlig bruk av heroin ca 16 år, 65 % hadde hepatitt c og 11.2 % hadde hiv. De som brukte tabletter tok stort sett lavere doser enn de andre pasientgruppene.</p> <p>Oppfølgingstid= 1 år.</p>	<p>Retensjonsraten etter 1 år var 80% i tablett gruppen versus 84% i den kombinerte gruppen.</p> <p>Bivirkningene var relativt like i gruppene (3,8 vs 2,8%) men varierte i styrke. De vanligste var muskelskjelvinger spesielt i nakken, hevelser, økt spyttproduksjon, oppkast, rødhet, vertigo, pusteproblem, synsforstyrrelser, kvalme, hodepine, kløe, munntørhet og svette.</p>
<p><b>Frick 2006 B</b></p> <p>Å studere tid til avsluttet HAB og evaluere grunn til avslutning av behandling.</p>	<p>N= 948 heroinavhengige som startet HAB mellom 2001 og 2004.</p> <p>Oppfølgingstid= 38 måneder.</p>	<p>668 av 948 fortsatte i HAB. Etter 38 måneder fant man 26 % hadde "negativt utfall" (manglende suksess i behandlingen eller at pasienten droppet ut av behandling).</p> <p>1 års overlevelse 85.7 %, 2 års overlevelse 78.4 %.</p>
<p><b>Frick 2010</b></p> <p>Å vurdere langtids utvikling, mulighet og sik-</p>	<p>N= 365, to grupper ble sammenlignet (ikke tilfeldig fordelt). Gruppe 1 besto av 128 pasienter som</p>	<p>Begge grupper hadde høye retensjonsrater over 70% etter 48 måneder, 80,7% i tablett gruppen og 87,6% i</p>

<p>kerhet ved orale diacetylmorfin tabletter i substitusjonsbehandling for alvorlig opioidavhengighet (oppfølgingsstudie av Frick 2006A).</p>	<p>fikk diacetylmorfin tabletter og gruppe 2 var 237 pasienter fikk diacetylmorfin tabletter samt injisert diacetylmorfin og/eller andre opioider. Behandlingen ble administrert på sentre som var åpne 3 ganger pr dag. 30 % kvinner. Gjennomsnittlig alder 37 år, heroinmisbruk i mer enn 10 år, 65 % hepatitt c, 11 % hiv, 32 % hadde personlighetsforstyrrelser. Samme deltakergruppe som i Frick 2006. Gjennomsnittlig observasjonsperiode var 62 måneder.</p>	<p>gruppen som fikk kombinert behandling. Etter 8 år hadde begge grupper over 50% retensjon.</p> <p>Totalt 12 "alvorlige uønskede hendelser" inntraff for 10 pasienter. 7 hendelser for 5 pasienter i gruppe 2 mot 6 i gruppe 1 som fikk tabletter.</p>
<p><b>Perneger 2000</b></p> <p>Å beskrive opiatbruk til heroinavhengige som hadde tilgang til forskrevet intravenøst heroin og oralt metadon.</p>	<p>N=37 pasienter, blant annet deltakerne fra den Sveitsiske RCT'en (Perneger 1998). Gjennomsnittlig alder 32 år, med nesten 13 års heroinmisbruk, 8 tidligere behandlingsforsøk, 4 overdosetilfeller, 30 % kvinner, og flesteparten med blandingsmisbruk. Oppfølgingstid= 29 måneder.</p>	<p>Behandlingstid var fra 127 til 879 dager (gjennomsnittlig 625 dager), opiatbruk dagsdose var litt over 500 mg fordelt på ca tre daglige injiseringer, noe lavere hos de som også tok oralt metadon. 13 pasienter falt fra: 5 gikk over til metadon, 5 til avgiftning, 2 pga vold og 1 ble fengslet.</p>
<p><b>Rehm 2005</b></p> <p>Å vurdere dødelighet i HAB over en syv års periode i Sveits 1994-2000.</p>	<p>N= alle som har vært i HAB i Sveits. Antall pasienter i HAB økte fra 377 i år 1994 til 1195 i år 2000. Oppfølgingstid= 6 år.</p>	<p>Antall dødsfall i 1994:1, 1995:12, 1996:8, 1997:10, 1998:6, 1999:6, 2000:6. Totalt 49 dødsfall ut fra totalt 4623 personår i behandling. Død målt i og / eller inntil en måned etter utskrivning. Dødsårsaker var hovedsakelig relatert til hiv/aids 17, eller andre infeksjoner 5, kardiovaskulær sykdom 4, kreft 2, andre kroniske sykdommer 4, uhell (overdoser</p>

		5) 9, selvmord 8.
<p><b>Ribeaud 2004</b></p> <p>Å analysere langtids utvikling av kriminell involvering til pasienter i HAB.</p>	<p>N= 1031 heroinavhengige, blant annet populasjonen som var i den sveitsiske RCT'en (Perneger 1998). Oppfølgingstid= 48 måneder.</p>	<p>426 pasienter ble behandlet uten avbrudd gjennom de 48 måneder som studien varte. Det var 231 som forlot programmet etter 1 år, 78 det 2 året, 80 det 3 året og 67 det 4 året. De fleste gikk fra HAB til MAB (38.1 %) eller medikamentfri-behandling (23.6 %). Det var en økning i bruk av illegal-heroin etter behandlingsslutt, men ikke til det samme høye konsumet som før behandlingsstart. Forfatterne indikerer at pasientene går over i andre behandlingssopplegg etter behandlingsslutt. Frafallet på 23.8 % var enten frivillig og uten alternativ behandling eller som en konsekvens av bruk av illegale stoffer, vold etc og derved eksklusjon.</p>
<p><b>Ribeaud 2005</b></p> <p>Å studere sammenhengen mellom redusert antall lovovertrедelser som følge av heroinassistert behandling og sosial inkludering og rusmisbruk.</p>	<p>N= 302 pasienter som etter ett år fortsatt er i behandling, ca. 31 år, 28 % kvinner, gjennomsnitt 10 år heroinavhengighet og mer enn 6 behandlingsfor-søk.</p> <p>Oppfølgingstid= 12 måneder.</p>	<p>Statistisk signifikant relativ nedgang i bruk av illegale rusmidler både etter 6 og 12 mndr. Etter 12 mndr: Benzodiazepiner -51 %, kokainmisbruk -44 % kontakt med rusmiljø -51 %. Arbeidsledighet redusert med 67 % mens pensjonssøkere økte med 64 %, antallet med fast jobb uendret. Hjemløse sank med 81 %, og 23 % fler hadde egen bolig.</p>
<p><b>Steffen 2001</b></p> <p>Å gi en deskriptiv evaluering av infeksjonssykdommer, sosiale og hel-</p>	<p>N= 1035 pasienter, hvorav 800 på HAB ca 31 år, 70 % menn, flere års ruserfaring og tidligere avbrutte rusbehand-</p>	<p>Av de 1035 pasientene hadde 15 % hiv og 82 % hadde hepatitt c. Indikasjon på behandling etter nøye gjennomgang av helsetilstand,</p>

se-aspekter for alvorlige rusmisbrukere i heroin-assistert behandling i Sveits.	lingsforsøk.	journal og studieprotokoll.
<b>Kasus-kontroll studie</b>		
<b>Guttinger 2002</b> Å beskrive 6 års oppfølgingsdata etter oppstart med heroinassistert behandling med fokus på sosiale og helsemessige utfall.	<p>Av totalt 366 personer som hadde startet HAB var 43 personer døde og 16 ikke kunne delta i 6 års oppfølgingen.</p> <p>254 av 307 besvarte et spørreskjema og av disse var 132 fortsatt i behandling (36 % kvinner) og 112 hadde avsluttet behandling.</p> <p>Gjennomsnittlig alder 36 år.</p> <p>Oppfølgingstid= 6 år.</p>	I begge grupper, både de som fortsatt var i behandling og de som hadde avsluttet, var kontakten med andre rusmisbrukere redusert. Helsetilstand var ikke forskjellig for de to gruppene. I begge grupper ble det vist en betydelig reduksjon i forekomst av abscesser og infeksjoner. Antallet HIV positive var høyere både ved behandlingsstart og etter 6 år hos de som hadde avsluttet behandling sammenliknet med de som kontinuerte behandling.
<b>Kasuistikk</b>		
<b>Hartwig 2008</b> Å rapportere erfaringene til en kvinne som ble gravid mens hun var i HAB i Sveits.	<p>N= 1</p> <p>31-årig gravid kvinne med 19 års heroin og kokainmisbruk og 4 år i HAB med tilleggsbruk av diazepam og sigaretter</p> <p>Oppfølgingstid= ? Til baby ble 6 måneder.</p>	Pasient gikk ned til 260 mg heroin, 20 mg metadon, 40 mg diazepam, under 20 sigaretter. Avsto fra kokain. Baby født for tidlig, behandlet med nalokson og morfin. Barnet ble plassert i fosterhjem. Mor forble i HAB.
<b>Dursteler-Macfarland 2006</b> Formålet var å dokumentere prevalens om pasientenes opplevelse av uønskede symptomer i HAB.	<p>N= 127 deltakere av 132 som ble kontaktet av de 1061 som per 2001 var i HAB i Sveits. Flesteparten brukte intravenøs heroin, av resten brukte 11 intramuskulært og 20 peroralt.</p> <p>Gjennomsnittlig alder var 35 år, 22 % kvinner, nesten fire år i HAB, pasienter fikk også forskrevet benzo-</p>	Siste ukes rusmisbruk var 60 % cannabis, 38.5 % alkohol, 23.3 % kokain, 21.4 % benzodiazepiner, 12.1 % kombinasjon av heroin og kokain, 8.8 % heroin, 1.7 % ecstasy, 0.9 % amfetamin. Selvrapportert rusmisbruk for siste år er høyere. Det rapporteres i løpet av siste uke om 69.8 % fatigue, 59.5

	<p>diazepiner, metadon, neuroleptika, antidepressiva, anti-epileptika, med mer.</p> <p>Oppfølgingstid= Ukjent. Dette er en spørreskjemaundersøkelse.</p>	<p>% nedsatt sexlyst, 45.6 % hukommelsesproblemer, 45.5 % tørste, 42.4 % konsentrasjonsvansker, 40.9 % forstoppelse, med mer.</p> <p>Andre rapporterte helseproblemer: tannproblemer, fatigue, kvalme, oppkast, forstoppelse, mageproblemer, hodepine, synsproblemer, mm. Symptomene rett etter heroininntak er hudkløe, svette, rød hud, hevelse og kløe ved injiseringspunkt.</p>
--	--	---

Sveits skiller seg ut med hele tolv inkluderte studier. De fleste studiene omhandler samme pasientpopulasjon som hovedsakelig begynte i heroinassistert behandling på 1990-tallet. En gruppe av deltakerne var også med i en randomisert kontrollert studie som er fulgt opp . Lengste oppfølgingstid er 6 år. Det er studier med fra én til 1031 deltakere.

Alle studiene kommer fra sentre hvor pasienten må møte flere ganger daglig for overvåket inntak.

Studiene viser at dødelighet for deltakere i heroinassistert behandling i Sveits har gått ned de siste årene. Det legges frem omfattende dokumentasjon på de mange bivirkninger generelt tilknyttet bruken av heroin. Dødsårsaker er stort sett relatert til hiv eller andre infeksjonssykdommer. Det rapporteres om signifikante reduksjoner i bruken av illegale rusmidler. Der forskerne har forsøkt å kontrollere data om selvrapportert rusmisbruk opp mot objektive urinmålinger vises det til brukbart samsvare mellom subjektive og objektive måleresultater. For de deltakerne som har bostedsproblemer rapporteres det om signifikante forbedringer. Studiene rapporterer også tegn på bedret helse og minsket kriminalitet, men funnene er usikre. Studiene fra Sveits beskriver behandlingsopplegg og årsaker til at pasienter blir utestengt fra behandling. Utestenging skyldtes blant annet omsetting av heroin eller andre rusmidler, vold og hvis pasienten nektet å delta i behandling eller forskning. Resultatene må fortolkes med forsiktighet.



## Nederland

Nederland skiller seg ut fra andre land ved å ha mange inhalerende opioidavhengige. I den randomiserte kontrollerte studien fra Nederland ble det benyttet to intervensjonsgrupper slik at pasientene som injiserte fikk injisert heroin og de som inhalerte fikk røyke heroin. I en av studiene som vi identifiserte, Blanken og medarbeidere, ble pasientene fra gruppene fulgt opp og man beskriver langtidsvirkningene etter fire år.

Tabell 5: Inkluderte studier fra Nederland

Referanse og formål	Pasienter	Resultater
<b>Kohortstudier</b>		
<p><b>Blanken 2010</b></p> <p>Å beskrive 4 års oppfølgingsdata etter langtids heroinassistert behandling (dette er en oppsummering av flere studier).</p>	<p>N= 149 pasienter fra to tidligere Nederlandske RCT'er (CCBH 2002) som tidligere hadde fulgt HAB med suksess.</p> <p>Primært inhalerende heroinbruk. Dose 268, totalt 502 mg per dag. 17 % kvinner.</p> <p>Gjennomsnittlig alder 39 år.</p> <p>Oppfølgingstid= 4 år.</p>	<p>Retensjon i behandling var på 55.7 %, helseproblem ble redusert, sosiale forhold ble moderat forbedret, illegalt rusmisbruk og alkoholkonsum ble redusert, 11 alvorlige uønskede hendelser, ingen dødsfall i behandlingsgruppa, frakfallsårsaker var manglende behandlingsrespons, gjentatte brudd på behandlingvilkår, nedtrapping av heroin eller overgang til metadon.</p>
<p><b>Rook 2006</b></p> <p>Å måle bruken av illegal-heroin blant deltakerne i HAB.</p>	<p>N= 83 kunne analyseres ut fra gruppen av de 100 frivillige deltakere fra den Nederlandske RCT'en (CCBH 2002)</p> <p>Oppfølgingstid= Over 1 år.</p>	<p>For å måle bruken av illegal-heroin ble det brukt både objektive og subjektive målinger. Resultatene fra målingene ble sammenlignet. Det var høyt samsvar mellom biologisk markør og selvrapportert rusmisbruk med 95 % og kappa ("samsvar") score på 0.81. Acetylkodein eller kodein ble funnet i plasma hos 14 av 83. 2 pasienter selvrapporterte bruk av illegal-heroin uten at det</p>

		kunne verifiseres av plasmamålinger.
--	--	--------------------------------------

Vi fant to studier fra Nederland. Begge er studier fra pasienter som har vært behandlet i sentre med daglig fremmøte. Selvrappertert konsum samsvarer i høy grad med objektive urinmålinger. Frafall beskrives og det redegjøres for hvordan pasienter nedtrappes fra heroin og går over til metadonassistert behandling. Pasienters helse og sosiale situasjon forbedres når de er i heroinassistert behandling og det rapporteres om både reduksjon i bruk av illegale rusmidler og alkohol i forhold til tidligere eller de som går over til metadon. Andre studier har ikke rapportert om redusert alkoholkonsum hos heroingruppen. Resultatene må fortolkes med forsiktighet.

## Spania

I Spania ble det problemer med rekrutteringen til en randomisert kontrollert studie og studien hadde derfor kun 62 deltakere (33). Kvinner som var i målgruppa fikk ikke delta hvis de var gravide. Det ble tatt urinprøver ved inntak, men vi vet ikke hvordan dette ble fulgt opp videre gjennom studieperioden. Kohortstudien under viser resultater to år etter deltakelse i den randomiserte kontrollerte studien.

Tabell 6: Inkludert studie fra Spania

Referanse og formål	Pasienter	Resultater
<b>Kohortstudie</b>		
<p><b>Oviedo-Joekes 2010</b></p> <p>Å måle resultatene til deltakerne fra den spanske RCT'en to år etter.</p>	<p>Opprinnelig 62 pasienter i RCT som sammenlignet HAB med oral metadon.</p> <p>54 av disse ble intervjuet etter 2 år (3 var døde, 10 var i fengsel og 3 dropouts).</p> <p>13 % kvinner, heroinmisbrukere i 20 år.</p> <p>Gjennomsnittlig alder var 39 år.</p> <p>Oppfølgingstid= 3 år.</p>	<p>De 54 som ble intervjuet, fordelte seg på følgende grupper:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HAB (n=24)</li> <li>• sluttet med HAB (n=18)</li> <li>• aldri fått HAB (n= 12).</li> </ul> <p>Retensjonsrate etter tre år var 49.6 %.</p> <p>Det var en klar nedgang i bruken av illegal-heroin i alle gruppene. For de som var i HAB var nedgangen fra 26.8 til 2.4 dager bruk siste måned.</p> <p>Det var nedgang i bruken av illegale benzodiazepiner i alle gruppene (fra 3.5 til 1.3 for de som var i HAB). Bruk av cannabis og alkoholmisbruk/overdrevent alkoholinntak ("binge-drinking") gikk noe ned og mest i HAB gruppa. For hivrisikoatferd var det klare forbedringer i alle grupper, men minst forbedring for de som aldri hadde vært i HAB. Både innen og mellom gruppene var det signifikant forbedring for helse og psykologisk situasjon.</p>

Studien fra Spania beskriver at deltakernes helse og sosiale situasjon forbedres når de er i heroinassistert behandling og det rapporteres om både reduksjon i bruk av illegale rusmidler og alkohol. Deltakerne i metadonassistert behandling fikk også forbedret helsesituasjonen. Resultatene må fortolkes med forsiktighet.

## Tyskland

I Tyskland ble heroinassistert behandling prøvd ut i en randomisert kontrollert studie som følge av de positive resultatene fra Sveits, Nederland og Spania. Det var to primære målsettinger i Tyskland og det var forbedret helse og redusert bruk av illegale rusmidler som heroin og kokain (29).

Tabell 7: Inkludert studie fra Tyskland

Referanse og formål	Pasienter	Resultater
<b>Kohortstudie</b>		
<b>Verthein 2008</b> Å beskrive sammenhengen mellom to års heroinassistert behandling og forbedringer i helse og sosial stabilisering og redusert illegalt rusmisbruk i Tyskland.	N=515 pasienter i heroinassistert behandling fra den tyske RCT'en (Haasen 2007). Oppfølgingstid= 2 år.	Behandlingsretensjon var 54.8 %, gjennomsnittlig behandlingstid var 527 dager og de fleste som sluttet gikk over i annen substitusjonsbehandling. Fallsårsaker var 8 personer som døde (ikke relatert til HAB). 16 % gikk i fengsel. 28 forsvant fra behandling, 6 forsvant fra forskning, 10 trussel om vold, eller voldelighet, 17 stjal medikament, med mer. Deltakerne fikk forbedret helse og reduksjon i psykiske symptomer spesielt i løpet av de første seks månedene, deretter avtok forbedringen og stabiliserte seg. For sosiale forhold var det forbedringer i form av stabilt husvære (fra 75.5 % til 90.9 %), og arbeid (fra 15.1 til 26.4 %). Fritidsaktiviteter økte og flere fikk rusfri sosial kontakt. Det var en nedgang i bruk av illegale rusmidler til mindre enn én dag heroin i måneden og fra 9 til 3 dager for kokain.

Det rapporteres om både reduksjon i bruk av illegale rusmidler og forbedret helse og sosiale forhold i studien fra Tyskland. Deltakerne som slutter i heroinassistert behandling går hovedsaklig over til metadonassistert behandling. Det viser også at noen av pasientene ikke får positivt utbytte av heroinassistert behandling og faller ut fra behandlingen. Det rapporteres om dødsfall, men de er ikke relatert til behandlingen. Resultatene må fortolkes med forsiktighet.

---

## SAMLET DOKUMENTASJON

---

Totalt inkluderte vi 22 studier med alt fra én til 1035 deltakere for å belyse spørsmål b og c i bestillingen. Deltakerne i studiene er i ulik grad detaljert beskrevet, men de fleste forfattere oppgir gjennomsnittlig alder og hvor lenge heroinmisbruket har vart. Generelt synes det som om pasientgruppene er ganske like og at de også overlapper med deltakerne i de randomiserte kontrollerte studiene som er oppsummert tidlig i dette notatet. Det er flertall av menn over 35 år, med over 10 års heroinmisbruk og med mange avbrutte behandlingsforsøk bak seg. De hadde både fysiske og psykiske helseproblemer, mange hadde hepatitt og ca én av ti var hiv-positive. Oppfølgingstiden i studiene var fra 6 måneder til 10 år.

Personene har fått heroin som behandling for heroinavhengighet i ulike doser/administrasjonsmåter med eller uten andre medikamenter (som metadon). Det er stor variasjon både i de opprinnelige kliniske situasjoner (da personer ble inkludert i programmene) og for oppfølgingsperioden. Men bortsett fra eksemplene fra England, omfatter studiene heroin utformet som behandling gitt i dagåpne sentre med overvåket utlevering. Dette vil si at virkningene er knyttet til at pasienten kommer flere ganger daglig med de mulighetene dette gir til psykososiale interaksjoner. Det kan i seg selv innebære en strukturering av dagliglivet som har betydning for livsførsel og atferd.

Samlet synes det som om de positive resultatene man får av heroinassistert behandling som blant annet er vist i systematiske oversikter, i følge observasjonsstudiene vedvarer utover 12 måneder. Spesielt er det konsistente funn som tyder på at flere av deltakerne i heroinassistert behandling forblir i behandling, (det kan selvsagt også være preget av pasientenes ønske og preferanse i utgangspunktet), og at bruken av illegalt heroin og andre rusmidler reduseres sammenlignet med de som i utgangspunktet fikk tilbud om metadon. Men det rapporteres fremdeles om et vedvarende blandingsmisbruk, oftest med kokain. Generelt ser det ut som den øvrige helse og sosiale situasjonen forbedres noe mer også på lang sikt, men studiene viser et ikke ubetydelig frafall fra behandlingsopplegget.

## **Kvaliteten til kunnskapsgrunnlaget**

Tidligere har vi bedømt Cochrane-oversikten til å være av høy kvalitet. I den systematiske Kunnskapscenter-oversikten ble det inkluderte forskningsgrunnlaget gradert med tanke på overføring til norske forhold. Effektestimatene til hvert utfall ble vurdert. Dokumentasjonen var samlet vurdert til å være av svært lav kvalitet. De randomiserte kontrollerte enkeltstudiene som inngikk i begge de to systematiske oversiktene fra juli og august 2010 ble kvalitetsvurdert. Oversiktsforfatterne konkluderte med at det var lav risiko for systematiske skjevheter i de randomiserte kontrollerte studiene.

Observasjonsstudiene som er inkludert for spørsmål b og c er alle beheftet med risiko for systematiske skjevheter. Begrensingene er særlig knyttet til seleksjon av pasientene som deltok i studiene, uklarheter når det gjelder behandlingsopplegg med tilleggsintervensjoner, diagnoseverktøy, målemetoder og oppfølgingstid. Det er også metodiske begrensninger når det gjelder sammenlikninger og antall målinger i observasjonsstudiene. Noen studier har bare foretatt målinger én gang. Stort sett rapporteres kun resultater for en gruppe pasienter som får heroinbehandling.

Overførbarhet til norsk kontekst er heller ikke vurdert i dette notatet.

Konklusjonene må derfor tolkes med stor forsiktighet.

Det finnes mange kommentarartikler som tar for seg kvaliteten til studier på heroinassistert behandling. Vi kan vise til én rapport som gransket de sveitsiske studiene og som gir en detaljert gjennomgang av studiekvalitet (34).

---

# Diskusjon

Vi identifiserte studier med ulike design som belyser langtidsvirkningene av heroin-assistert behandling og behandlingsopplegget. De 22 inkluderte studiene har en oppfølgingstid på opp til ti år, men få studier har fulgt pasientgruppen mer enn to år. De fleste studiene er oppfølgingsstudier fra de samme populasjonene og landene som det vi allerede kjente til fra de to systematiske oversiktene over totalt åtte randomiserte kontrollerte studiene som er beskrevet innledningsvis. Flere av studiene hadde kun fulgt opp deltakere i heroinassistert behandling og har derfor ingen sammenligningsgruppe.

Vi har vist fram resultatene i forenklete tabeller og i en kvalitativ oppsummering. I tillegg har vi i utarbeidet en tabell med mer utfyllende data som ble hentet ut av artiklene.

Det ser ut som positive resultater av heroinassistert behandling (som er vist i systematiske oversikter) i observasjonstudiene vedvarer utover 12 måneder. Spesielt er det konsistente funn som tyder på at bruken av illegalt heroin og andre rusmidler reduseres.

Studiene beskriver hvordan heroinassistert behandlingen organiseres og hvordan tiltaket utøves i praksis i England, Spania, Nederland, Tyskland og Sveits. Det er ulike måter å administrere heroinassistert behandling på. Behandlingskonteksten er forskjellig fra norsk praksis for metadonassistert behandling. Vi fant eksempler på forskjellige kontroll- og sanksjonsrutiner som at pasienter kunne bli tatt ut av behandlingen hvis de var voldelige eller truet personalet. Det øvrige behandlingsapparatet rundt heroinbehandling kan ha ulikt innhold både i tilknytting til terapi og sosialoppfølging som bolighjelp. Det kan se ut til at når heroinen deles ut flere ganger om dagen på et sted der pasienten må komme, tilgjengeliggjøres pasienten for annen psykososial og terapeutisk behandling. Studier hvor heroin forskrives og utleveres i praksis uten daglig oppfølging (England) kan indikere mindre overbevisende effekter, men vi har ikke hatt anledning til å gå nærmere inn i de enkelte opplegg og vurdere disse i forhold til deres resultater.

Vi fant kun én studie om en kvinne som ble gravid mens hun var i HAB. Det var en kasuistikk. I de randomiserte kontrollerte studiene fikk ikke gravide delta i heroin-assistert behandling.

I arbeidet med å utvide kunnskapsgrunnlaget for heroinassistert behandling utførte vi søk i flere databaser. Vi benyttet anerkjente filter for å fange opp relevante studier. Det kan allikevel tenkes at vi ikke har fanget opp all relevant forskning fordi den enten er upublisert (grå litteratur) eller fordi den er mangelfullt indeksert. Å finne frem til det som kalles grå litteratur er en mer omfattende jobb enn vi kunne gjøre i dette hasteprojektet. Men vi søkte i Cochrane-databasen for enkeltstudier som aktivt søker etter, og inkluderer, referanser til grå litteratur.

Studiene er vanskelig å tolke på tvers siden det brukes forskjellige måleverktøy. En del av utfallene er målt ved hjelp av selvrapporing. Enkelte ganger er disse verifisert ved hjelp av objektive målinger eksempelvis urinprøver eller kriminalstatistikk. Det ser ut til at det er et godt samsvar mellom de subjektive og objektive målingene og flere studier undersøkte dette. Subjektive målinger må likevel tolkes med forsiktighet.

Det er metodiske begrensinger i de inkluderte RCT- studier særlig knyttet til seleksjon av pasientene og høyt frafall. Flere har påpekt problemet med at intervensjonsstudier, spesielt randomiserte kontrollerte studier innen rusfeltet inneholder selekterte populasjoner(83). Forfatteren i den norske systematiske oversikten (83) konkluderer med at deltakere i slike studier representerer minoriteter av pasienter man møter i praksis og at dette må tas hensyn til når man fortolker studier.

Kriteriene for seleksjon av deltagere i de aktuelle studiene i vår rapport er som utgangspunkt personer som faller ut av et metadon opplegg, eventuelt de som er i metadon men som likevel bruker heroin. Mange ønsker heroin og skuffes derfor om de ikke blir inkludert i heroin gruppen av studien (RCT). Disse forholdene kan selvsagt også påvirke resultatene, kanskje til og med at retensjonen i heroingruppen blir større.

Problemet med seleksjon i randomiserte kontrollerte studier er ikke en trussel mot påliteligheten av funnene, men fører til problemer med å generalisere disse (83).

Det er imidlertid denne type selekterte pasienter intervensjonen er beregnet på. Vi har ikke hatt anledning til å gå detaljert inn i hvert enkelt studieopplegg med inklusjon av pasienter for å kunne vurdere dette i forhold til de oppnådde resultater.

Men for å besvare spørsmål om effekt, så vel som langtidsvirkninger av substitusjonsbehandling for personer med kronisk heroinavhengighet, er de inkluderte enkeltstudiene sannsynligvis den beste dokumentasjonen som finnes internasjonalt. Ny forskning vil kunne endre våre konklusjoner.

## **Administrering**

Administreringen av heroin og behandlingsopplegget varierer noe mellom de ulike landene. Ved det vanlige opplegget som praktiseres i Sveits, Nederland, Tyskland



og Spania, til dels i England, administreres heroin i sentre med lang daglig åpnings- tid og 2-3 gangers utlevering til overvåket inntak. Doseringen av både heroin og me- tadon ser ut til å være individuelt tilpasset. Det vanligste er at pasientene ikke får ta med heroin ut fra behandlingsstedet, mens i noen få tilfeller får pasienten ta med seg heroin mot å levere tilbake de brukte ampullene. De aller fleste stedene får pasi- entene lov til å ta med metadon hjem eller de får med flere doser hvis de skal reise bort. Det er en variasjon på mellom en til tre ganger daglige doseringer heroin, men det mest vanlige ser ut til å være to daglige doser og en ”nattdose” metadon med hjem.

Det ser også ut til at en ikke ubetydelig andel av pasientene får tilleggsmedikamen- tell behandling med benzodiazepiner. I enkelte av studiene presenteres informasjon om pasienters bruk av benzodiazepiner uten at det fremgår om dette er forskrevet bruk eller om det er illegalt misbruk. Formålene varierer også på tvers av lande- grenser. Det ser ut til at det er ambisjoner for både den enkelte pasient, men også utover på samfunnsnivå. Målet i Sveits er både å fremme helsa til den enkelte pasi- ent, men også å redusere stigmatisering fra samfunnet og få ned den totale krimina- liteten. Mengden av heroin som forskrives varierer mellom studiene.

### **Regler og sanksjoner**

Det ser ut til at det er tilknyttet enkelte regler for pasienter som deltar i heroinassis- tert behandling. Eksempler på dette er at pasienten skal avstå fra vold, redusere bruken av illegale rusmidler og eller alkohol, delta i det øvrige behandlingsopplegget og det er ikke lov å dele medikamenter med andre i eller utenfor behandlingsoppleg- get. Det ser ut til at sanksjonen kan være midlertidig eller permanent utestengning fra behandling.

### **Suksess**

Behandlingssuksess defineres ulikt i studiene. En sentral faktor er imidlertid reduk- sjon i bruk av illegal heroin i forhold til legal. For enkelte pasienter er det suksess når de reduserer sitt illegale rusmisbruk, mens for andre er det at de avstår totalt fra illegale rusmidler. Behandlingssuksess nevnes også i form av at pasienten trapper ned bruken av farmasøytisk heroin og overføres til kun å få metadonassistert be- handling. I studier er det ofte slik at høy retensjon i behandlingsopplegget assosieres med programmets suksess.

---

# Konklusjon

---

## KORTIDSEFFEKTER

---

Systematiske oversikter over randomiserte kontrollerte enkeltstudier viser at heroinassistert behandling kan gi bedre resultater på enkelte utfallsmål sammenlignet med metadonassistert behandling. Resultatene gjelder for en avgrenset pasientgruppe av personer med langvarig og/eller kronisk heroinavhengighet og som ikke har oppnådd behandlingssuksess i tidligere behandlingsopplegg. Denne målgruppe av pasienter deltar under forutsetning av oppmøte flere ganger daglig og med relativt strenge krav.

---

## LANGTIDSVIRKNINGER

---

Vi fant flere studier om langtidsvirkninger av heroinassistert behandling. Studiene var utført i Europa; Tyskland, Sveits, England, Spania og Nederland. Flere av studiene hadde ikke sammenlignet resultatene til deltakerne i heroinassistert behandling med pasienter i annen rusbehandling. Vi fant ingen studier fra nordiske land. Den lengste oppfølgingsperioden var på ti år og den største studien hadde 1035 deltakere. Herointilbudet gis fortrinnsvis i egne sentre, under tett oppfølging og forutsetter oppmøte flere ganger daglig.

De aller fleste studiene viser positive resultater ved at bruken av illegal-heroin, kokain og andre rusmidler reduseres. Pasientene med kronisk heroinavhengighet fikk forbedret helse-situasjon. Flere av studiene viste også bedret effekt i metadongruppen når denne fikk tett oppfølging. Det var marginale forbedringer på sosiale utfallsmål, forbedret familierelasjon og tilknytting til rusfrie miljøer og yrkesaktivitet. Flere av pasientene i begge behandlingsgruppene døde på grunn av hiv eller andre infeksjonssykdommer uten at det skjedde som en følge av den medikamentelle behandlingen. Retensjon i behandlingen var relativt høy også i de studiene som hadde lang oppfølgingstid, og det ser ut til at en del oppnår behandlingsmålet ved at de klarer å trappe ned på heroinbruken og går over til metadon. En del klarer ikke å delta i behandlingsopplegget primært fordi de forsøker å smugle ut heroinen eller fordi de blir fengslet eller er voldelige.

---

## UAVKLART

---

Vi fant ikke forskning som belyste følgende problemstillinger:

- ”- ringvirkninger i pasientmiljø, opinion og fagfelt
- evt. utvikling i behandlingsopplegg og straffemoral/ideologi”

---

# Referanseliste

## Reference List

1. Dalsbø TK, Steiro A, Hammerstrøm KT, Smedslund G. Heroinassistert substitusjonsbehandling for personer med kronisk heroinavhengighet. 2010 Jul 8. (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 17 - 2010.).
2. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2010;8(pp CDO03410)
3. Mitchell TB, Lintzeris N, Bond A, Strang J. Feasibility and acceptability of an intranasal diamorphine spray as an alternative to injectable diamorphine for maintenance treatment. *Eur Addict Res* 2006;12(2):91-5.
4. Hogen Esch AJ, Van Der Heide S, van den Brink W, van Ree JM, Bruynzeel DP, Coenraads PJ. Contact allergy and respiratory/mucosal complaints from heroin (diacetylmorphine). *Contact Dermatitis* 2006;54(1):42-9.
5. Gerlich M, Gschwend P, Uchtenhagen A, Kramer A, Rehm J. Prevalence of hepatitis and HIV infections and vaccination rates in patients entering the heroin-assisted treatment in Switzerland between 1994 and 2002. *Eur J Epidemiol* 2006;21(7):545-9.
6. Gschwend P, Rehm J, Eschmann S, Uchtenhagen A. [Heroin-assisted treatment of opioid addicts in Switzerland from 1994-2001--utilisation and characteristics of admissions and discharges]. [German]. *Gesundheitswesen* 2003;65(2):75-80.
7. Lasnier B, Brochu S, Boyd N, Fischer B. A heroin prescription trial: Case studies from Montreal and Vancouver on crime and disorder in the surrounding neighbourhoods. *International Journal of Drug Policy* 2010;21(1):28-35.
8. Battersby M, Farrell M, Gossop M, Robson P. "Horse trading": Prescribing injectable opiates to opiate addicts: A descriptive study. *Drug and Alcohol Review* 1992;(1):35-42.
9. Blanken P, Hendriks VM, van Ree JM, van den Brink W. Outcome of long-term heroin-assisted treatment offered to chronic, treatment-resistant heroin addicts in the Netherlands. *Addiction (Abingdon, England)* 2010;105(2):300-8.
10. Blattler R, Dobler-Mikola A, Steffen T, Uchtenhagen A. Decreasing intravenous cocaine use in opiate users treated with prescribed heroin. *Soz Präventivmed* 2002;47(1):24-32.
11. Dursteler-Macfarland KM, Stohler R, Moldovanyi A, Rey S, Basdekis R, Gschwend P, et al. Complaints of heroin-maintained patients: A survey of

- symptoms ascribed to diacetylmorphine. *Drug Alcohol Depend* 2006;81(3):231-9.
12. Frick U, Rehm J, Kovacic S, Ammann J, Uchtenhagen A. A prospective cohort study on orally administered heroin substitution for severely addicted opioid users. *Addiction* 2006;101(11):1631-9.
  13. Frick U, Rehm J, Zullino D, Fernando M, Wiesbeck G, Ammann J, et al. Long-Term Follow-Up of Orally Administered Diacetylmorphine Substitution Treatment. *Eur Addict Res* 2010;16(3):131-8.
  14. Frick U, Ammann J, Kovacic S, Burki C, Mohler M, Kaser R, et al. Quality assurance of heroin assisted treatment (HegeBe) in Switzerland since 2001: Methodological remarks on goals adjustment of patient mix and center comparisons. [German]. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2006;11(3):155-61.
  15. Guttinger F, Gschwend P, Schulte B, Rehm J, Uchtenhagen A. The social situation of patients and ex-patients of heroin-assisted treatment in Switzerland- A six-year follow-up study. [German]. [References]. *Sucht: Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis* 2002;(5):370-8.
  16. Hartwig C, Haasen C, Reimer J, Garbe W, Lichtermann D, Wuellenweber L, et al. Pregnancy and birth under maintenance treatment with diamorphine (heroin): A case report. *Eur Addict Res* 2008;14(2):113-4.
  17. McCusker C, Davies M. Prescribing drug of choice to illicit heroin users: The experience of a U.K. community drug team. *J Subst Abuse Treat* 1996;(6):521-31.
  18. Metrebian N, Shanahan W, Wells B, Stimson GV. Feasibility of prescribing injectable heroin and methadone to opiate-dependent drug users: associated health gains and harm reductions. *Med J Aust* 1998;168(12):596-600.
  19. Metrebian N, Mott J, Carnwath Z, Carnwath T, Stimson GV, Sell L. Pathways into receiving a prescription for diamorphine (heroin) for the treatment of opiate dependence in the United Kingdom. *Eur Addict Res* 2007;13(3):144-7.
  20. Oviedo-Joekes E, March JC, Romero M, Perea-Milla E. The Andalusian trial on heroin-assisted treatment: A 2 year follow-up. *Drug and Alcohol Review* 2010;29(1):75-80.
  21. Perneger TV, Mino A, Giner F, Broers B. Patterns of opiate use in a heroin maintenance programme. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;152(1):7-13.
  22. Rehm J, Frick U, Hartwig C, Gutzwiller F, Gschwend P, Uchtenhagen A. Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994-2000. *Drug Alcohol Depend* 2005;79(2):137-43.
  23. Ribeaud D. Long-term Impacts of the Swiss Heroin Prescription Trials on Crime of Treated Heroin Users. *Journal of Drug Issues* 2004;34(1):163-94.
  24. Ribeaud D. Is there a reduction in crime through social reintegration in the context of the Swiss heroin trials? [German]. *Sucht: Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis* 2005;(2):76-87.
  25. Rook EJ, Huitema ADR, van den Brink W, Hillebrand MJX, van Ree JM, Beijnen JH. Screening for illicit heroin use in patients in a heroin-assisted treatment program. *J Anal Toxicol* 2006;30(6):390-4.

26. Steffen T, Blattler R, Gutzwiller F, Zwahlen M. HIV and hepatitis virus infections among injecting drug users in a medically controlled heroin prescription programme. *European Journal of Public Health* 2001;11(4):425-30.
27. Steffen T, Christen S, Blattler R, Gutzwiller F. Infectious diseases and public health: Risk-taking behavior during participation in the Swiss program for a medical prescription of narcotics (prove). *Subst Use Misuse* 2001;36(1-2):71-89.
28. Uchtenhagen A, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A, Steffen T. Programme for a medical prescription of narcotics. A synthesis of results. *Eur Addict Res* 1997;3(4):160-3.
29. Verthein U, Bonorden-Kleij K, Degkwitz P, Dilg C, Köhler WK, Passie T, et al. Long-term effects of heroin-assisted treatment in Germany. *Addiction (Abingdon, England)* 2008;103(6):960-6.
30. White R, Shearman L. Injectable opiate prescribing in Cornwall. *Psychiatric Bulletin* 2008;32(10):387-90.
31. Wille R. Ten-year follow-up of a representative sample of London heroin addicts: Clinic attendance, abstinence and mortality. *Br J Addict* 1981;76(3):259-66.
32. Blanken P, van den Brink W, Hendriks VM, Huijsman IA, Klous MG, Rook EJ, et al. Heroin-assisted treatment in the Netherlands: History, findings, and international context. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20(SUPPL. 2):S105.
33. March JC, Oviedo-Joekes E, Perea-Milla E, Carrasco F. Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *J Subst Abuse Treat* 2006;31(2):203-11.
34. Ali R, Auriacombe M, Casas M, Cottler L, Farrell M, Kleiber D, et al. Report of the external panel on the evaluation of the Swiss scientific studies of medically prescribed narcotics to drug addicts. *Sucht* 1999;45(3):160-70.
35. The German Project of Heroin Assisted Treatment of Opiate Dependent Patients. *Clinical Trials* 2005;
36. Effects of Diacetylmorphine (DAM) on Brain Function and Stress Response. *Clinical Trials* 2010;
37. March JC, Romero M, Prieto MA, Oviedo ME, Rodriguez C. Quality and heroin: Two words united by a project. [Spanish]. *Revista de Calidad Asistencial* 2005;20(7):396-9.
38. Blanken P, Hendriks VM, Koeter MWJ, van Ree JM, van den Brink W. Matching of treatment-resistant heroin-dependent patients to medical prescription of heroin or oral methadone treatment: Results from two randomized controlled trials. *Addiction* 2005;100(1):89-95.
39. Eiroa-Orosa FJ, Haasen C, Verthein U, Dilg C, Schafer I, Reimer J. Benzodiazepine use among patients in heroin-assisted vs. methadone maintenance treatment: Findings of the German randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2010;112(3):226-33.
40. Eiroa-Orosa FJ, Verthein U, Kuhn S, Lindemann C, Karow A, Haasen C, et al. Implication of gender differences in heroin-assisted treatment: Results from the German randomized controlled trial. *Am J Addict* 2010;19(4):312-8.

41. Gschwend P, Rehm J, Blattler R, Steffen T, Seidenberg A, Christen S, et al. Dosage regimes in the prescription of heroin and other narcotics to chronic opioid addicts in Switzerland - Swiss national cohort study. *Eur Addict Res* 2004;10(1):41-8.
42. Haasen C, Verthein U, Eiroa-Orosa FJ, Schafer I, Reimer J. Is Heroin-Assisted Treatment Effective for Patients with No Previous Maintenance Treatment? Results from a German Randomised Controlled Trial. *Eur Addict Res* 2010;16(3):124-30.
43. Kintz P, Bundeli P, Brenneisen R, Ludes B. Dose-concentration relationships in hair from subjects in a controlled heroin-maintenance program. *J Anal Toxicol* 1998;22(3):231-6.
44. Lobmann R, Verthein U. Explaining the effectiveness of heroin-assisted treatment on crime reductions. *Law & Human Behavior* 2009;33(1):83-95.
45. March JC, Oviedo-Joekes E, Romero M, Gómez M, Rodríguez S, León MI, et al. [The experimental drug prescription program in Andalusia [PEPSA]: procedure for recruiting participants]. *Gaceta sanitaria / S E S P A S* 2004;18(3):245-7.
46. Musshoff F, Lachenmeier K, Lichtermann D, Madea B. Cocaine and opiate concentrations in hair from subjects in a heroin maintenance program in comparison to a methadone substituted group. *Int J Legal Med* 2009;123(5):363-9.
47. Nosyk B, Geller J, Guh DP, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, et al. The effect of motivational status on treatment outcome in the North American Opiate Medication Initiative (NAOMI) study. *Drug & Alcohol Dependence* 2010;111(1-2):161-5.
48. Oviedo-Joekes E, Nosyk B, Brissette S, Chettiar J, Schneeberger P, Marsh DC, et al. The North American Opiate Medication Initiative (NAOMI): Profile of participants in North America's first trial of heroin-assisted treatment. *J Urban Health* 2008;85(6):812-25.
49. Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Lauzon P, Guh D, Anis A, et al. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med* 2009;361(8):777-86.
50. Oviedo-Joekes E, Nosyk B, Marsh DC, Guh D, Brissette S, Gartry C, et al. Scientific and political challenges in North America's first randomized controlled trial of heroin-assisted treatment for severe heroin addiction: Rationale and design of the NAOMI study. *Clinical Trials* 2009;6(3):261-71.
51. Oviedo-Joekes E, Guh D, Marsh DC, Brissette S, Nosyk B, Krausz M, et al. Characteristics and response to treatment among Aboriginal people receiving heroin-assisted treatment. *Canadian journal of public health* 2010;Revue canadienne de sante publique. 101(3):210-2.
52. Oviedo-Joekes E, Guh D, Brissette S, Marsh DC, Nosyk B, Krausz M, et al. Double-blind injectable hydromorphone versus diacetylmorphine for the treatment of opioid dependence: a pilot study. *J Subst Abuse Treat* 2010;38(4):408-11.
53. Oviedo-Joekes E, Guh D, Brissette S, Marchand K, Marsh D, Chettiar J, et al. Effectiveness of diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid dependence in women. *Drug Alcohol Depend* 2010;111(1-2):50-7.

54. Oviedo-Joekes E, Marchand K, Guh D, Marsh DC, Brissette S, Krausz M, et al. History of reported sexual or physical abuse among long-term heroin users and their response to substitution treatment. *Addict Behav* 2011;36(1-2):55-60.
55. Perea-Milla E, Aycaguer LCS, Cerda JCM, Saiz FG, Rivas-Ruiz F, Danet A, et al. Efficacy of prescribed injectable diacetylmorphine in the Andalusian trial: Bayesian analysis of responders and non-responders according to a multi domain outcome index. *Trials* 2009;10
56. Romo N, Poo M, Ballesta R. From illegal poison to legal medicine: a qualitative research in a heroin-prescription trial in Spain. *Drug and Alcohol Review* 2009;28(2):186-95.
57. Rook EJ, Huitema ADR, van den Brink W, van Ree JM, Beijnen JH. Population pharmacokinetics of heroin and its major metabolites. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(4):401-17.
58. Schafer I, Eiroa-Orosa FJ, Verthein U, Dilg C, Haasen C, Reimer J. Effects of psychiatric comorbidity on treatment outcome in patients undergoing diamorphine or methadone maintenance treatment. *Psychopathology* 2010;43(2):88-95.
59. Schulte B, Schutt S, Brack J, Isernhagen K, Deibler P, Dilg C, et al. Successful treatment of chronic hepatitis C virus infection in severely opioid-dependent patients under heroin maintenance. *Drug & Alcohol Dependence* 2010;109(1-3):248-51.
60. Schäfer I, Eiroa-Orosa FJ, Verthein U, Dilg C, Haasen C, Reimer J. Effects of psychiatric comorbidity on treatment outcome in patients undergoing diamorphine or methadone maintenance treatment. *Psychopathology* 2010;43(2):88-95.
61. Strang J, Metrebian N, Lintzeris N, Potts L, Carnwath T, Mayet S, et al. Supervised injectable heroin or injectable methadone versus optimised oral methadone as treatment for chronic heroin addicts in England after persistent failure in orthodox treatment (RIOTT): a randomised trial. *The Lancet* 2010;375(9729):1885-95.
62. Symington A. Results of the first North American prescription heroin study are promising. *HIV/AIDS policy & law review / Canadian HIV/AIDS Legal Network* 2008;13(2-3):11-2.
63. Uchtenhagen A. Prescriptive of narcotics to heroin dependent persons: Objectives and programm of Swiss national pilot projects. *Sucht* 1994;40(5):342-9.
64. van den Brink W, Hendriks VM, van Ree JM. Medical co-prescription of heroin to chronic, treatment-resistant methadone patients in the Netherlands. *Journal of Drug Issues* 1999;29(3):587-608.
65. van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, van Ree JM. The Dutch study on the effectiveness of medical prescription of heroin: Background, research design and first experiences. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(3):108-12.
66. van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, van Ree JM. Beneficial effect of heroin in heroin addicts. *European Neuropsychopharmacology; 15th International Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, October 5-9, Barcelona, Spain 2002*;12(Suppl 3):S120.

67. van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MWJ, Van Zwieten BJ, van Ree JM. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: Two randomised controlled trials. *Br Med J* 2003;327(7410):310-2.
68. Heroin maintenance: The issues. *J Psychedelic Drugs* 1974;(2):185-99.
69. Ahmadi J, Farrashbandi H, Moosavinasab M, Babae M, Firoozabadi A, Mohagheghzadeh M, et al. Treatment of heroin dependence. *German Journal of Psychiatry* 2004;7(2):1-5.
70. Fischer B, Patra J, Firestone CM, Gittins J, Rehm J. Comparing heroin users and prescription opioid users in a Canadian multi-site population of illicit opioid users. *Drug and Alcohol Review* 2008;27(6):625-32.
71. Killias M, Rabasa J. Does heroin prescription reduce crime? Results from the evaluation of the Swiss heroin prescription projects. *Studies on Crime & Crime Prevention* 1998;(1):127-33.
72. Killias M, Uchtenhagen A. Does medical heroin prescription reduce delinquency among drug-addicts? On the evaluation of the Swiss heroin prescription projects and its methodology. *Studies on Crime & Crime Prevention* 1996;(2):245-56.
73. Kintz P, Brenneisen R, Bundeli P, Mangin P. Sweat testing for heroin and metabolites in a heroin maintenance program. *Clin Chem* 1997;43(5):736-9.
74. Kosel M, Noss RS, Hammig R, Wielepp P, Bundeli P, Heidbreder R, et al. Cerebral blood flow effects of acute intravenous heroin administration. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(4):278-85.
75. McLachlan-Troup N, Taylor GW, Trathen BC. Diamorphine treatment for opiate dependence: Putative markers of concomitant heroin misuse. *Addiction Biology* 2001;6(3):223-31.
76. Rentsch KM, Kullak-Ublick GA, Reichel C, Meier PJ, Fattinger K. Arterial and venous pharmacokinetics of intravenous heroin in subjects who are addicted to narcotics. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70(3):237-46.
77. Rusche S. Prescribing heroin. *Science* 1999;285(5427):532.
78. Sell LA, Simmons A, Lemmens GM, Williams SCR, Brammer M, Strang J. Functional magnetic resonance imaging of the acute effect of intravenous heroin administration on visual activation in long-term heroin addicts: Results from a feasibility study. *Drug Alcohol Depend* 1997;49(1):55-60.
79. Stoermer R, Drewe J, Farland KMD, Hock C, Mueller-Spahn F, Ladewig D, et al. Safety of injectable opioid maintenance treatment for heroin dependence. *Biol Psychiatry* 2003;54(8):854-61.
80. van den Brink W, Haasen C. Evidence-based treatment of opioid-dependent
81. Walter M, Wiesbeck GA, Degen B, Albrich J, Oppel M, Schulz A, et al. Heroin reduces startle and cortisol response in opioid-maintained heroin-dependent patients. *Addiction Biology* 2011;16(1):145-51.
82. Miller P, McKenzie S, Lintzeris N, Martin A, Strang J. The community impact of RIOTT, a medically supervised injectable maintenance clinic in south London. *Mental Health and Substance Use: Dual Diagnosis* 2010;3(3):248-59.



83. Melberg HO, Humphreys K . Ineligibility and refusal to participate in randomised trials of treatments for drug dependence. *Drug Alcohol Rev* 2010;29(2):193-201.

---

# Vedlegg 1

---

## PRESENTASJON AV SØKESTRATEGI

---

Databaser: EMBASE (Ovid), Ovid MEDLINE(R), PsycINFO (Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ISI Web of Knowledge: Web of Science, ClinicalTrials.gov

Metodefilter: Kontrollerte studier, kohortestudier, kasuistikker, pasientserier, tidsserier. Filteret som er brukt i Ovidbasene er sammensatt av begreper fra ulike metodefiltere tilpasset bestillingen for dette oppdraget.

Antall treff: 889 (966 inkl. duplikater)

Søk utført: 23.02.11

Søk utført av: Ingrid Harboe, forskningsbibliotekar

---

**EMBASE, OVID MEDLINE(R), PSYCINFO (FELLES SØK)**

---

1	Heroin dependence/	13655
2	Heroin Addiction/ [PsycInfo]	15688
3	(heroin adj2 (depend* or addict*)).tw.	8754
4	or/1-3	18709
5	Heroin/tu use prmz [Therapeutic Use, Medline]	332
6	Diamorphine/dt use emez [Drug Therapy, Embase]	1151
7	Maintenance Therapy/ use psyb [Psychinfo]	707
8	Heroin/	20637
9	Drug Prescriptions/ use prmz [Medline]	19393
10	8 and 9	89
11	Diamorphine/ use emez [Embase]	14498
12	Prescription/ use emez [Embase]	77406
13	11 and 12	727
14	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 assist*).tw.	187
15	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 prescri*).tw.	510
16	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 (maintenance or maintain*)).tw.	547
17	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 free).tw.	68
18	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj treat*).tw.	176
19	medical heroin.tw.	15
20	or/5-7,10,13	2795
21	or/14-19	1338
22	or/20-21	3786
23	4 and 22	1156
24	Case-control studies/ use prmz [Medline]	128466
25	Case control study/ use emez [Embase]	50888
26	Case Reports/ use prmz,psyb	1495473
27	Case study/ use emez	11206
28	Cohort Studies/ use prmz	115192
29	Cohort analysis/ use emez,psyb	94785
30	Longitudinal Studies/ use prmz,psyb	77395
31	Prospective studies/ use psyb	386
32	Time Series Analysis/ use emez	10816
33	Time series/ use psyb	911
34	case reports.pt. use prmz	1495473
35	controlled clinical trial.pt. use prmz	81709

36 clinical trial.pt. use prmz	459368
37 experiment*.tw.	2616490
38 (time adj series).tw.	26922
39 (pre test or pretest or post test or posttest).tw.	40377
40 impact.tw.	873616
41 intervention*.tw.	1023674
42 chang*.tw.	4033092
43 evaluat*.tw.	3905841
44 effect*.tw.	8724494
45 compar*.tw.	6301021
46 control*.tw.	4702917
47 cohort*.tw.	406426
48 (case* adj (control* or report* or series or stud*)).tw.	778531
49 longitudinal stud*.tw.	94470
50 or/24-49	20993271
51 animal/ use prmz	4657726
52 human/ use prmz	11499919
53 51 not (51 and 52)	3450666
54 nonhuman/ use emez	3587428
55 comment.pt. use prmz,emez	453423
56 editorial.pt. use prmz,emez	643577
57 letter.pt. use prmz,emez	1434034
58 or/53-57	9105755
59 50 not 58	16292246
60 23 and 59	690
61 23 and 50	747
62 61 not 60	57
63 23 and 50 use psyb	214
64 60 or 63	690
65 remove duplicates from 64	456

---

## COCHRANE CENTRAL

---

Antall treff: Clinical Trials [500]

#1 MeSH descriptor Heroin explode all trees with qualifier: TU	49
#2 MeSH descriptor Drug Prescriptions explode all trees	651
#3 MeSH descriptor Heroin explode all trees	224
#4 (#2 AND #3)	7
#5 ((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) near/2 assist*):ti,ab,kw	23
#6 ((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine)	34

	near/2 prescri*):ti,ab,kw	
#7	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) near/2 (maintenance or maintain*)):ti,ab,kw	35
#8	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) near/2 free):ti,ab,kw	8
#9	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) near/2 treat*):ti,ab,kw	146
#10	medical heroin:ti,ab,kw	743
#11	(#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	793
#12	MeSH descriptor Heroin Dependence, this term only	445
#13	(heroin near/2 (depend* or addict*)):ti,ab,kw	656
#14	(#12 OR #13)	656
#15	(#11 AND #14)	542

---

## CLINICALTRIALS.GOV

---

Søk: Condition: heroin | Intervention diacetylmorphine

Antall treff: 2 relevante

---

## ISI WEB OF KNOWLEDGE: WEB OF SCIENCE

---

Søk: Topic=(heroin dependence) AND Topic=(diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) AND Document Type=(Article) AND Topic=( control\* or cohort\* or time ser\*) Timespan=All Years. Databases=SCI-EXPANDED, SSCI.

Antall treff: 8 unike (28 tot.)

---

## **Vedlegg 2 - Ekskluderte referanser**

- 1) Pågående studier (35;36)
- 2) Studier vi fikk i fulltekst på spansk ble ikke vurdert (37)
- 3) Referanser til RCT'er og subgruppeanalyser av RCT'er (33;38-67)
- 4) Ikke-relevante referanser (3-7;68-82)

---

# Vedlegg 3

---

**DATA FRA 22 ENKELTSTUDIER**

---

Referanse	Studiens formål	Pasientgruppen	Målinger	Resultater	Studiedesign og risiko for systematisk skjevhet	Land
Battersby M, Farrell M, Gossop M, Robson P. "Horse trading": Prescribing injectable opiates to opiate addicts: A descriptive study. Drug and Alcohol Review 1992;(1):35-42.	Undersøkelse av injiseringsatferd i en gruppe av Londons opioidavhengige som var i NHS poliklinisk behandling	N= 40 opioidavhengige, hvorav 13 var kvinner. Gjennomsnittlig ca 35 år med ca 16 års injiserings opiatmisbruk. 5 fikk heroinassistert behandling, mens resten fikk metadon. Det var ingen forskjeller mellom gruppene i hvor høy dose de fikk innledningsvis eller i mengde foreskrevet i injiserbar form.	Data fra perioden 1987-1989 om behandlingssted, fysiske komplikasjoner, livsendringer og terapeutisk allianse	De fleste som sluttet å besøke klinikk gikk videre til privatlege eller "fastlege". 11 av de 40 fortsatte behandlingen i klinikken med opiat forskrivelse, en døde av overdose etter et rusfritt behandlingsopplegg. En fikk osteomyelitis. 14 av de 40 fikk forbedret livskvalitet mens 8 fikk forverret livskvalitet og 18 var uforandret. 16 av 40 oppga god terapeutisk allianse, mens 24 var kritisk til behandlingsplan og terapeutisk prosess. Mean dose metadon gikk ned fra 70 til 50 mg. 9 pasienter ble rusfrie. 14 oppga at de hadde positive livsendringer. Mean antall uker i behandling var 45.	Pasientserie eller retrospektiv journalstudie (clinical audit) med høy risiko for systematiske skjevheter	England
Blanken P, Hendriks VM, van Ree JM, van den Brink W. Outcome of long-term heroin-assisted treatment offered to chronic, treatment-resistant heroin addicts in the Netherlands. Addiction (Abingdon, England) 2010;105(2):300-8.	Å beskrive 4 års oppfølgingsdata etter langtidsopphold i heroinassistert behandling	N= 149 pasienter fra to tidligere Nederlandske RCT'er (CCBH 2002) som tidligere hadde fulgt HAB med suksess. Primært inhalerende heroinbruk. Dose 268, totalt 502 mg per dag. 17 % kvinner, mean alder 39 år.	4 års retensjon, helseproblem, sosiale forhold, illegalt rusmisbruk, og alkoholmisbruk, alvorlige uønskede hendelser, frafallsårsaker.	Retensjon på 55.7 %, helseproblem ble redusert, sosiale forhold ble moderat forbedret, illegalt rusmisbruk og alkoholkonsum ble redusert, 11 alvorlige uønskede hendelser, ingen dødsfall i behandlingsgruppa, frafallsårsaker var manglende behandlingsrespons, gjentatte brudd på behandlingstilstand, nedtrapping av heroin eller overgang til metadon.	Kohortstudie med høy risiko for systematiske skjevheter	Nederland
Blattler R, Dobler-Mikola A, Steffen T, Uchtenhagen A. Decreasing intravenous cocaine use in opiate users treated with prescribed heroin. Soz Praventivmed 2002;47(1):24-32.	Å evaluere om kokainmisbruk var assosiert med høyere frafall fra behandling og hvordan kokainmisbruk ble endret blant de som forble i behandling.	N=266 deltakere som var i behandling og med data etter 18 måneder. Data om deltakere fra 1994 og 1995 kohortene der 955 pasienter var i PROVE. 37 % kvinner, mean 30 år og 10 år med regelmessig bruk av heroin (75 % injiserte), 7 år med kokain. 11 % hadde hiv, 80 % hadde hepatitt c. 90 % injiserte av 222 som oppga av de hadde brukt kokain. 33 % drakk mer enn 30 g eller mer ren alkohol hver dag. 46.9 % rapporterte om ingen bruk av illegale benzodiazepiner, mens 23 %	Kokainbruk med selv-rapporterte data og med urinprøver.	N= 247. Av de 46 som oppga ingen bruk av kokain hadde 7 (15 %) positive urinprøver ved oppstart i behandling. Det var bedre samsvar ved oppfølgingsstidspunktet der kappa var 0.82 og da hadde andelen som ikke brukte kokain økt til 133 av 247. Av de 114 som oppga at de brukte kokain var det 99 som brukte av og til mot 15 som oppga daglig eller nesten daglig bruk.	Kohortstudie med høy risiko for systematiske skjevheter	Sveits



		brukte ikke cannabis. 16 % rapporterte om null bruk av kokain i perioden seks måneder før behandling og hadde negative urinprøver.				
Dursteler-Macfarland KM, Stohler R, Moldovanyi A, Rey S, Basdekis R, Gschwend P, et al. Complaints of heroin-maintained patients: A survey of symptoms ascribed to diacetylmorphine. Drug Alcohol Depend 2006;81(3):231-9.	Formålet var å dokumentere prevalens om pasientenes opplevelser av uønskede symptomer i HAB.	N= 127 deltakere av 132 som ble kontaktet av de 1061 som per 2001 var i HAB i Sveits. Flesteparten brukte intravenøs heroin, av resten brukte 11 intramuskulært og 20 peroralt. Gjennomsnittlig alder var 35 år, 22 % kvinner, nesten fire år i HAB, pasienter fikk også foreskrevet benzodiazepiner, metadon, neuroleptika, antidepressiva, antiepileptika, med mer.	Rusmisbruk, bivirkninger/uønskede symptomer, legekontakt på grunn av helseproblemer	Siste ukes rusmisbruk var 60 % cannabis, 38.5 % alkohol, 23.3 % kokain, 21.4 % benzodiazepiner, 12.1 % kombinasjon av heroin og kokain, 8.8 % heroin, 1.7 % ecstasy, 0.9 % amfetamin. Selvrappert rusmisbruk for siste år er høyere, men der er det flere som ikke har besvart. Symptomene som oppgis er ikke nødvendigvis relatert til heroinbruken, men det rapporteres i løpet av siste uke om 69.8 % fatigue, 59.5 % nedsatt sexlyst, 45.6 % hukommelsesproblemer, 45.5 % tørste, 42.4 % konsentrasjonsvansker, 40.9 % forstoppelse, med mere. De mest vanlige helseproblemer som rapporteres til lege er tannproblemer, fatigue, kvalme, oppkast, forstoppelse, mageproblemer, hodepine, synsproblemer, med videre. Symptomene som rapporteres fra over halvparten å ha oppstått rett etter heroininntak er hudkløe, svette, rød hud, hevelse og kløe ved injiseringspunkt. Flere av deltakerne rapporterer om tørr munn, hudproblemer, svimmelhet, kvalme, synsforstyrrelser, hodepine, pusteproblemer, muskelkramper og mer.	Kasustikker (spørreskjema til et tilfeldig trukket utvalg, stratifisert etter behandlingssted) med høy risiko for systematiske skjevheter	Sveits
Frick U, Rehm J, Kovacic S, Ammann J, Uchtenhagen A. A prospective cohort study on orally administered heroin substitution for severely addicted opioid users. Addiction 2006;101(11):1631-9. A	Å vurdere effekt og sikkerhet ved orale diacetylmorfin tabletter i substitusjonsbehandling for alvorlig opioidavhengige.	N= 365 (128 diacetylmorfin tabletter mot 237 Injisert diacetylmorfin og/eller andre opioider). Samme deltaker gruppe som i Frick 2006. Mean alder var ca 37, 23 % var kvinner, gjennomsnittlig bruk av heroin i ca 16 år, 65 % hadde hepatitt c og	Retensjon etter 1 år, alvorlige uønskede hendelser, dosering og toleranse av medikamentet.	Relativt like tall som i Frick 2010. Symptomene var noe ulike på tvers av gruppene i styrke, men relativt like. De vanligste var muskelskjelvinger spesielt i nakken, hevelser, økt spyttproduksjon, oppkast, rødhet, vertigo, pusteproblem, synsforstyrrelser,	Kohortstudie, prospektiv (open label) med høy risiko for systematiske skjevheter	Sveits

		11.2 % hadde hiv. De som brukte tabletter tok stort sett lavere doser enn de andre pasientgruppene.		kvalme, hodepine, kløe, munntørrhet og svette. 86 % rapporterte om ingen bruk av illegal heroin siste måned, 26.5 % brukte benzodiazepiner, 22 % alkohol og cannabis, nesten 5 av 100 brukte kokain. Kappa var høy for urinprøver for kokain, men moderat for benzodiazepiner og methaqualone.		
Frick U, Ammann J, Kovacic S, Burki C, Mohler M, Kaser R, et al. Quality assurance of heroin assisted treatment (HegeBe) in Switzerland since 2001: Methodological remarks on goals adjustment of patient mix and center comparisons. [German]. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 2006;11(3):155-61. B	Å studere tid til avsluttet HAB og evaluere grunn til avslutning av behandling	N= 948 heroinavhengige som startet HAB mellom 01.01.2001 og 29.02.2004.	Andel som avsluttet behandling med "negativt utfall" (død, sykdom, manglende compliance med mer) og med "positivt utfall" (overgang til metadonbehandling, annen type terapi)	668 av 948 fortsatte i HAB. Etter 38 måneder fant man 26% "negativt utfall". 1 års overlevelse 85.7%, 2 års overlevelse 78.4%.	kohortstudie med høy risiko for systematiske skjevheter	Sveits
Frick U, Rehm J, Zullino D, Fernando M, Wiesbeck G, Ammann J, et al. Long-Term Follow-Up of Orally Administered Diacetylmorphine Substitution Treatment. Eur Addict Res 2010;16(3):131-8.	Å vurdere langtids utvikling, mulighet og sikkerhet ved orale diacetylmorfin tabletter i substitusjonsbehandling for alvorlig opioidavhengige.	N= 365 (Gruppe 1 og 2 besto av 128 pasienter som fikk diacetylmorfin tabletter mot 237 i gruppe 3 som var pasienter som fikk injisert diacetylmorfin og/eller andre opioider). Samme deltakergruppe som i Frick 2006. 30 % kvinner, gjennomsnittlig alder 37 år, heroinmisbruk i mer enn 10 år, 65 % hepatitt c, 11 % hiv, 32 % hadde personlighetsforstyrrelser.	Retensjon etter 2 år, alvorlige uønskede hendelser.	Lavere retensjon i gruppe 1 & 2 med 80.7 % (KI:73.6-87.8) mot 87.6 % (KI:83.2-92) i gruppe 3. Dette var betydelig høyere enn i en historisk kontroll av HAB-deltakere som hadde 70 % retensjon etter ett år. Det var totalt 12 alvorlige uønskede hendelser som inntraff for 10 pasienter. 7 hendelser for 5 pasienter i gruppe 3 mot 5 i gruppe 2 som fikk slow release tabletter og ingen i gruppe 1 som bare fikk immediate release tabletter i perioden november 2003 til januar 2005. Videre fra januar 2005 til januar 2006 var det to nye tilfeller for to pasienter, én i gruppe 2 og én i gruppe 3.	Kohortstudie, prospektiv (open label) med høy risiko for systematiske skjevheter	Sveits
Guttinger F, Gschwend P, Schulte B, Rehm J, Uchtenhagen A. The social situation of patients and ex-patients of heroin-assisted treatment in Switzerland-A six-year follow-up study.	Å beskrive 6 års oppfølgingsdata etter oppstart med heroinassistert behandling med fokus på sosiale og helsemessige utfall	N= 366 personer, hvorav 43 døde og 16 ikke kunne delta. 254 av 307 svarte på spørreskjema, 132 i behandling (64% menn/36% kvinner) og 112 avsluttet behandling (58% menn/42% kvinner) alder gj.snitt	Sammenlignet retensjon, sosiale forhold og helsetilstand	I begge grupper var kontakten med andre rusmisbrukere redusert. Helsetilstand var ikke forskjellig for de to gruppene. I begge grupper ble det vist en betydelig reduksjon i forekomst av abscesser og infeksjoner. Antallet HIV positive var	Kasus-Kontroll studie, med høy risiko for systematiske skjevheter	Sveits

<p>[German]. [References]. Sucht: Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis 2002;(5):370-8.</p>		<p>36 år</p>		<p>høyere både ved behandlingsstart og etter 6 år hos de som hadde avsluttet behandling sammenliknet med de som kontinuerte behandling.</p>		
<p>Hartwig C, Haasen C, Reimer J, Garbe W, Lichtermann D, Wuellenweber L, et al. Pregnancy and birth under maintenance treatment with diamorphine (heroin): A case report. Eur Addict Res 2008;14(2):113-4.</p>	<p>Å rapportere erfaringene til en kvinne som ble gravid mens hun var i HAB i Sveits.</p>	<p>N= 31-årig gravid kvinne med 19 års heroin og kokainmisbruk og 4 år i HAB med tilleggsbruk av diazepam og sigaretter</p>	<p>Rusmiddelbruk til mor, data om barnet, ingen langtidsoppfølging</p>	<p>Pasient gikk ned til 260 mg heroin, 20 mg metadon, 40 mg diazepam, under 20 sigaretter. Avsto fra kokain. Baby født for tidlig, lav vekt/lengde. Pustestopp behandlet med 0.15 mg naloxone, abstinens ved dag tre behandlet med 30 mg phenobarbital, nedtrappet og avsluttet ved 6 mndr. NAS oppsto dag 4. Morfinbehandling midlertidig. Hypocalcemia, hyperbilirubinemia diagnostisert. Baby ble fosterhjemsplassert. Mor forble i HAB.</p>	<p>Kasustikk, med høy risiko for systematiske skjevheter</p>	<p>Sveits</p>
<p>McCusker C, Davies M. Prescribing drug of choice to illicit heroin users: The experience of a U.K. community drug team. J Subst Abuse Treat 1996;(6):521-31.</p>	<p>Å studere de ulike effekter som oppstår hos opioidbrukere som får foreskrevet diamorfin sammenliknet med de som får metadon i tre ulike rusbehandlingsklinikker</p>	<p>N= 68, består av den første kohorten av 27 HAB pasienter som ble matchet etter alder, kjønn, tid med opioidmisbruk og behandlingstid med 39 metadonpasienter i andre klinikker i en region i UK. Gjennomsnittlig, mean, alder 29.4 år for heroin mot 28.5 for metadon. Opioidbruk var 11.8 år i heroingruppa mot 10.3 i metadongruppa. Mean antall måneder med foreskriving var 11.4 i heroingruppa mot 9.2 i metadongruppa. Variasjonen var større blant deltakerne i metadon enn for heroingruppa. 12 % av deltakerne i HAB var kvinner mot 15 % i metadongruppa. De fikk tilbud om injisert og røykeheroin.</p>	<p>Rusmisbruk, helse, hiv-risikoatferd, psykologisk (GHQ-28, MHLC og Becks håpløshetskala) og sosial fungering og kriminalitet.</p>	<p>Etter 6 mndr hadde 35.9 % droppet ut fra metadonbehandling mot 3.7 % fra heroin. De som fikk heroin hadde hyppigere og mer regelmessig kontakt med sin behandler. Mean dose heroin var 253 mg mot 72 mg metadon. Etter 6 mndr var doseringen 295 mg heroin mot 62 mg metadon. Bruk av illegale rusmidler var vanlig i begge gruppene. Kokainbruken var signifikant større blant deltakerne i HAB enn metadon. Deltakerne i HAB gikk fra 22 til 35 % som hadde brukt heroin siste måned (mot 69 til 40 % i metadon). For amfetamin var tallene ganske like med en nedgang på 10 % mot 1 % i metadongruppa. Kokainbruken gikk ned fra 44 til 38 i HAB mot en økning fra 8 til 17 % i metadongruppa. Benzodiazepiner økte kraftig i metadongruppa (fra 20 til 50 %) mens relativt stabil fra 22 til 24 % i HAB. ingen statistiske signifikante helseproblem endringer mellom gruppene, men hiv-risikoatferd hadde økt i</p>	<p>Kasus-kontroll longitudinelt design med høy risiko for systematiske skjevheter</p>	<p>England</p>

				metadongruppa. Psykisk helse ble litt forbedret, spesielt for pasientene i HAB (HP 33-46 og MP 18-60). Sosial fungering var relativt stabil.		
Metrebian N, Shanahan W, Wells B, Stimson GV. Feasibility of prescribing injectable heroin and methadone to opiate-dependent drug users: associated health gains and harm reductions. Med J Aust 1998;168(12):596-600.	Å vurdere muligheten for å gi et valg om forskrivning av injiserbar diamorfin eller injiserbar metadon til opioidavhengige og måle om det er helse eller sosiale gevinster ved tiltaket.	N= 58 lantidsavhengige injiserende opioidavhengige fra vest London som tidligere hadde prøvd og feilet oralt metadon og som ikke ville slutte med injisering. 42 var menn. Median alder var 38 år. Median år med avhengighet var 19,5 år. 37 valgte heroin og 21 valgte metadon.	Behandlingsretensjon, bruk av illegale rusmidler, hiv-risikoatferd, kriminell aktivitet, sosial fungering, helse og psykologisk status.	Diamorfinbruken var ved 12 måneder gjennomsnittlig 185.24 mg per dag, mot 161.25 mg metadon. 15 av pasientene som fikk heroin erfarte tilbaketrekningssymptomer på natta og fikk derfor foreskrevet oralt metadon, gjennomsnittlig 24 mg per dag. En del av pasientene vandret rundt på klinikkområdet og én forsøkte å injisere på området, dette var brudd på protokoll. 25 pasienter avsluttet bruken av legemiddelet i løpet av de 2 årene som studien pågikk. De aller fleste på grunn av protokollbrudd slik som å fortsette med illegale rusmidler (4), rusrelatert kriminalitet (3) og ikke returnere brukt ampull (1), vold (1). 6 gikk over til oralt metadon. 1 ble alvorlig psykisk syk, 1 døde, 1 ble abstinert, 2 ble fengslet, 3 fikk fysiske helsekomplikasjoner. Det var forbedringer allerede ved 3 måneder, ved 6 måneder og for noen utfall også signifikante forbedringer etter 12 måneder. Deltakerne som fikk heroin var eldre og hadde injisert lengre tid. Totalt var det 60 % retensjon i behandlingen. Sosial fungering ble forbedret, helsesituasjonen ble forbedret, illegalt rusmisbruk ble redusert men forsvant ikke, seksuell risikoatferd ble redusert men ikke signifikant.	Prospektiv observasjonsstudie (usikkert design og seleksjonsprosedyre) med høy risiko for systematiske skjevheter	England
Metrebian N, Mott J, Carnwath Z, Carnwath T, Stimson GV, Sell L. Pathways into receiving a prescription for diamorphine (heroin) for the treatment of opiate	Hvordan og hvorfor får pasienter foreskrevet diamorfin i England?	N= 210 pasienter. Færre enn 450 pasienter som fikk foreskrevet heroin fra 46 doktore (psykiatere) i år 2000 . I studien var populasjonen hentet fra 27 av 42 rusklinikker. Flesteparten fikk	14 (overlappende) årsaker til forskrivning av heroin presenteres	N = 147. 41 % hadde manglende suksess i tidligere eller nåværende behandling, 41 % brukte illegale rusmidler i tillegg til forskrivning, 32 % var kroniske brukere, 31 % ba om diamorfin, 18 % redusere	Pasientserie, retrospektiv review av pasientjournaler med høy risiko for systematiske skjevheter	England

dependence in the United Kingdom. Eur Addict Res 2007;13(3):144-7.		ampuller til injisering, noen fikk heroinsigaretter, tabletter eller pulver. Gjennomsnittalder var 34 år, 41 % fikk annen opioid foreskrevet i tillegg. 71 % brukte illegal-heroin, 17 % brukte crack eller kokain, median lengde var 10 års heroinmisbruk, 7 % hadde ikke tidligere fått opioidassistert behandling.		kriminalitet/prostitusjon, 15 % stabilisere heroinbruken, 13 % overgang til injisert metadon, 9 % injiserrelatert veneskade, 8% for tidlig til avgiftning, 7 % partner på diamorfinforeskriving, 7 % intolerant til metadon, 6 % forbedre generell helse, 6 % nektet oral metadon, 5 % alkoholproblemer.		
Oviedo-Joekes E, March JC, Romero M, Perea-Milla E. The Andalusian trial on heroin-assisted treatment: A 2 year follow-up. Drug and Alcohol Review 2010;29(1):75-80.	Å måle å års resultatene til deltakerne fra den spanske RCT'en.	N= 62, hvorav 54 ble intervjuet. 13 % kvinner, heroinmisbrukere i 20 år, mean alder var 39 år.	Bruk av rusmidler (ASI), helse (MAP-H) og livskvalitet (HRQL).	Etter to år var 3 av de opprinnelige 62 deltakerne døde og 10 var i fengsel, 3 klarte forskerne ikke å finne. 54 ble intervjuet hvorav 12 aldri hadde fått diacetylmorfin, 24 var i HAB mens 18 hadde avsluttet HAB, 25 var i MAB, 3 var rusfrie. Mean antall dager for de som var i HAB var 622.7 (fra 4 til 1100). Retensjonsrate etter tre år var 49.6 %. Heroin ble gitt to ganger daglig, mean dose var 334.7 mg (fra 135 til 590 mg) og 58.9 mg (fra 20 til 110 mg) metadon. Pasienter i MAB fikk mean dose 90.1 mg (fra 8 til 170 mg). Resultater fra oppstart til to år vises for de som er i HAB, har vært i HAB og de som aldri har vært i HAB. Det var sterk nedgang i bruken av illegal-heroin. For de som er i HAB var nedgangen fra 26.8 til 2.4 dager bruk siste måned. det var nedgang i bruken av illegale benzodiazepiner i alle gruppene (fra 3.5 til 1.3 for de som er i HAB). Bruk av cannabis og alkoholmisbruk/binge gikk noe ned og mest i gruppa som er i HAB. For hiv-risikoatferd var det klare forbedringer i alle grupper, men minst forbedring for de som aldri hadde vært i HAB. Både innen og mellom gruppene var det signifikante forbedringer for helse og psykologisk situasjon.	Kohortstudie med høy risiko for systematiske skjevheter	Spania
Perneger TV, Mino A, Giner F, Broers B. Patterns of	Å beskrive opiatbruk til heroinavhengige som hadde	N=37 pasienter, blant annet deltakerne fra den Sveitsiske	Behandlingstid, opiatbruk, og frafallsårsaker	Behandlingstid var fra 127 til 879 dager (gjennomsnitt mean 625	kohortstudie med høy risiko for systematiske skjevheter	Sveits

<p>opiate use in a heroin maintenance programme. Psychopharmacology (Berl) 2000;152(1):7-13.</p>	<p>tilgang til foreskrevet intraneøst heroin og oralt metadon</p>	<p>RCT'en (Perneger 1998) ble fulgt opp til 29 måneder etter behandlingsoppstart. Gjennomsnittlig 32 år, med nesten 13 års heroinmisbruk, 8 tidligere behandlingsforsøk, 4 overdosetilfeller, 30 % kvinner, og flesteparten misbrakte også andre rusmidler.</p>		<p>dager), opiatbruk dagsdose var litt over 500 mg fordelt på ca tre daglige injiseringer, noe lavere hos de som også tok oralt metadon. 13 pasienter falt fra fordelt på 5 som gikk over til metadon, 5 til avgiftning, 2 pga vold og 1 ble fengslet. Figurer fra fire typiske pasientforløp presenteres i artikkelen.</p>		
<p>Rehm J, Frick U, Hartwig C, Gutzwiller F, Gschwend P, Uchtenhagen A. Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994-2000. Drug Alcohol Depend 2005;79(2):137-43.</p>	<p>Å vurdere dødelighet i HAB over en syv års periode i Sveits 1994-2000 og sammenligne det med dødelighet i generell populasjon og til opioidbrukere</p>	<p>N= alle som har vært i HAB i Sveits. Antall pasienter i HAB økte fra 377 i år 1994 til 1195 i år 2000.</p>	<p>Dødelighet og dødsårsaker</p>	<p>Antall dødsfall i 1994:1, 1995:12, 1996:8, 1997:10, 1998:6, 1999:6, 2000:6. Totalt 49 dødsfall ut fra totalt 4623 personår i behandling. Død målt i og / eller inntil en måned etter utskrivning. Dødsårsaker var hovedsakelig hiv/aids relatert 17, andre infeksjoner var 5, kardiovaskulær sykdom 4, kreft 2, andre kroniske sykdommer 4, uhell (overdoser 5) 9, selvmord 8.</p>	<p>Kohortstudie (dokumentanalyse av to avhandlinger samt administrative dataer) med høy risiko for systematiske skjevheter</p>	<p>Sveits</p>
<p>Ribeaud D. Long-term Impacts of the Swiss Heroin Prescription Trials on Crime of Treated Heroin Users. Journal of Drug Issues 2004;34(1):163-94.</p>	<p>Å analysere langtids utviklingen av kriminell involvering til pasienter i HAB</p>	<p>N= 1031 heroinavhengige, blant annet populasjonen som var i den sveitsiske RCT'en (Perneger 1998).</p>	<p>Politidata, kriminalitet, frafall</p>	<p>426 pasienter ble behandlet uten avbrudd gjennom de 48 måneder som studien varte. Det var 231 som forlot programmet etter 1 år, 78 det 2 året, 80 det 3 året og 67 det 4 året. De fleste gikk fra HAB til MAB (38.1 %) eller rusfribehandling (23.6 %). Det ser ut til å være en økning i bruk av illegal-heroin etter behandlingsslutt, men ikke til det samme høye konsumet som før behandlingsstart. Omlag 23.8 % av frafallet var frivillig og uten alternativ behandling.</p>	<p>Kohortstude (prospektiv datainnsamlig) med høy risiko for systematiske skjevheter</p>	<p>Sveits</p>
<p>Ribeaud D. Is there a reduction in crime through social reintegration in the context of the Swiss heroin trials? [German]. Sucht: Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis 2005;(2):76-87.</p>	<p>Å studere sammenhengen mellom redusert antall lovovertrедelser som følge av heroinassister behandling og sosial reintegrasjon og rusmisbruk.</p>	<p>N= 302 pasienter som etter ett år fortsatt er i behandling, ca. 31 år, 28% kvinner, gjennomsnitt 10 år heroinavhengighet og mer enn 6 behandlingsforsøk</p>	<p>6 mndr og 1 års oppfølging på kriminalitet, sysselsetting, bosituasjon og illegalt rusmisbruk</p>	<p>En statistisk signifikant relativ nedgang i bruk av illegale rusmidler både etter 6 og 12 mndr. Etter 12 mndr: Benzodiazepiner -51 %, Kokainmisbruk -44 % kontakt med rusmiljø -51 %. Arbeidsledighet redusert med 67 % mens pensjonssøkere økte med 64 %, antallet med fast jobb uendret. Hjemløse sank med 81 %, og 23 % fler hadde egen bolig</p>	<p>kohortstudie med før-etter-registrerte spørreskjema med høy risiko for systematiske skjevheter</p>	<p>Sveits</p>

<p>Rook EJ, Huitema ADR, van den Brink W, Hillebrand MJX, van Ree JM, Beijnen JH. Screening for illicit heroin use in patients in a heroin-assisted treatment program. J Anal Toxicol 2006;30(6):390-4.</p>	<p>Å måle bruken av illegal-heroin blant deltakerne i HAB</p>	<p>N= 83 kunne analyseres ut fra gruppen av de 100 frivillige deltakere fra den Nederlandske RCT'en (CCBH 2002)</p>	<p>Acetylkodein og kodein i plasma og intervjuer om bruk av illegale rusmidler</p>	<p>Samsvar mellom biologisk markør og selv-rapportert rusmisbruk var høy med 95 % og kappa score på 0.81. Acetylkodein eller kodein ble funnet i plasma hos 14 av 83. 2 pasienter selvrapporterte bruk av illegal-heroin uten at det kunne verifiseres av plasmamålinger.</p>	<p>Kohortstudie med høy risiko for systematiske skjevheter</p>	<p>Nederland</p>
<p>Steffen T, Christen S, Blattler R, Gutzwiller F. Infectious diseases and public health: Risk-taking behavior during participation in the Swiss program for a medical prescription of narcotics (prove). Subst Use Misuse 2001;36(1-2):71-89.</p>	<p>Å gi en deskriptiv evaluering av infeksjonssykdommer, sosiale og helse aspekter for alvorlige rusmisbrukere i heroinassistert behandling i Sveits.</p>	<p>N= 1035 pasienter, ca 31 år, 70 % menn, flere års rusfaring og tidligere avbrutte rusbehandlingsforsøk, 15 % hadde hiv og 82 % hadde hepatitt c. Indikasjon på behandling ble undersøkt av to uavhengige instanser i hvert enkelt tilfelle og ble avgjort etter nøye gjennomgang av helsetilstand, journal og studieprotokoll. 800 fikk behandling.</p>	<p>Effekter på helse, sosiale og kriminalitetsrater etter 18 måneder.</p>	<p>385 fikk heroinassistert behandling. Oppfølgingsdata på 237 pasienter viste at nedgang i illegal heroinbruk (daglig bruk fra 81 % til 6 %), kokainbruk (daglig bruk fra 29 % til 5 %), redusert risikoatferd, utestenging forekom på grunn av omsetning av heroin eller andre rusmidler, vold og hvis pasienten nektet å delta i behandling eller forskning.</p>	<p>kohortstudie med før-ettermåling med høy risiko for systematiske skjevheter</p>	<p>Sveits</p>
<p>Verthein U, Bonorden-Kleij K, Degkwitz P, Dilg C, Köhler WK, Passie T, et al. Long-term effects of heroin-assisted treatment in Germany. Addiction (Abingdon, England) 2008;103(6):960-6.</p>	<p>Å beskrive sammenhengen mellom to års heroinassistert behandling og forbedringer i helse og sosial stabilisering og redusert illegalt rusmisbruk i Tyskland</p>	<p>N=515 pasienter heroinassistert behandling fra den tyske RCT'en (Haasen 2007) hvorav 278 pasienter forble i behandling i 2 år.</p>	<p>Behandlingsretensjon, frafallsårsaker, helse og sosiale forhold. Arbeid og kriminalitet.</p>	<p>Gjennomsnittlig dagsdose var 458 mg. Behandlingsretensjon var 54.8 %, gjennomsnittlig behandlingstid var 527 dager og de fleste som sluttet gikk over i annen substitusjonsbehandling. Frafallsårsaker var 8 personer som døde (ikke relatert til HAB), 16 % gikk i fengsel, 28 absent fra behandling, 6 absent fra forskning, 10 trussel om vold, eller voldelig, 17 stjal medikament, med mer. Deltakerne fikk forbedret helse og reduksjon i psykiske symptomer spesielt i løpet av de første seks månedene, deretter avtok forbedringen og stabiliserte seg. For sosiale forhold var det forbedringer i form av stabilt husvære (fra 75.5 % til 90.9 %), arbeid gikk opp fra 15.1 til 26.4 %. Fritidsaktiviteter økte og flere fikk rusfri sosial kontakt. Det var en nedgang i bruk av illegale rusmidler til mindre enn en dag heroin i måneden og fra 9 til 3 dager for kokain.</p>	<p>kohortstudie (prospektiv) med høy risiko for systematiske skjevheter</p>	<p>Tyskland</p>

<p>White R, Shearman L. Injectable opiate prescribing in Cornwall. Psychiatric Bulletin 2008;32(10):387-90.</p>	<p>Målet var å sammenligne lokal praksis med nasjonale retningslinjer, undersøke variasjon og se på komplikasjonsrate</p>	<p>N= 51 pasienter, hvorav 36 på måletidspunktet fikk injiserbar heroin og 15 metadon. Alle var fra Cornwall, UK, gjennomsnittlig 3 år på heroinassistert behandling, dosering var gjennomsnittlig 100 mg metadon, gjennomsnittlig status som tidligere heroinmisbrukere i 12 år.</p>	<p>Bivirkninger og problemer</p>	<p>Halvparten injiserte i muskel og resten i vene. Det ble rapportert om flere problemer med intramuskulær injisering. Abscesse og dirrende arm var rapporterte problemer. Ingen rapporter om overdoser. Flesteparten injiserte i skulder, lår, rompe, arm, lyske og kun en injiserte i nakken. De fleste rensset injiseringspunktet hver gang og brukte rene nåler og de færreste var under oppsyn når de foretok injiseringen. Tilleggsbruk av illegal gate-heroin var fem ganger høyere metadongruppa enn i heroingruppa. Flere i heroingruppa rapporterte om bruk av alkohol (ca 9 dager versus ca 7 dager i metadongruppa).</p>	<p>Pasientserie (Spørreskjemaundersøkelse) med høy risiko for systematiske skjevheter</p>	<p>England</p>
<p>Wille R. Ten-year follow-up of a representative sample of London heroin addicts: Clinic attendance, abstinence and mortality. Br J Addict 1981;76(3):259-66.</p>	<p>Å beskrive 10 års oppfølgingsdata etter poliklinisk heroinassistert behandling</p>	<p>N= 128 pasienter fra London, UK. 35 var kvinner, ca 35 år og ca 15 års heroinbruk. Representativt utvalg.</p>	<p>Retensjon, død og metadonbruk</p>	<p>Etter 10 år sto 49 pasienter i behandling (hvorav 25 kun fikk metadon), 19 var døde, 60 pasienter hadde sluttet behandling (hvorav 5 var i fengsel og 40 oppga at de var rusfrie).</p>	<p>kohortstudie med høy risiko for systematiske skjevheter</p>	<p>England</p>