

# LITTERATURGENNEMGANG TIL REDEGØRELSE OM HEROINORDINATION

Af

Forskningsassistent, cand.techn.soc  
Anders Blædel Gottlieb Hansen

&

Forskningschef, cand.med., ph.d., dr.med.  
Morten Grønbæk

Statens Institut for Folkesundhed  
Syddansk Universitet  
August 2007



<b>Sammenfatning.....</b>	<b>4</b>
Svar på spørgsmål stillet af Sundhedsstyrelsen.....	5
Tabel 1. Oversigt over afsluttede heroinforsøg .....	6
<b>Indledning.....</b>	<b>7</b>
Baggrund og formål .....	7
Substitutionsbehandling og heroin.....	8
Bemærkninger til gennemgangen .....	9
Metode .....	9
<b>Det britiske heroinforsøg .....</b>	<b>11</b>
Resume .....	11
Vurdering.....	12
Politiske konsekvenser .....	13
<b>Det schweiziske heroinforsøg.....</b>	<b>14</b>
Resume .....	14
Vurdering.....	16
Politiske konsekvenser .....	18
<b>Det hollandske heroinforsøg.....</b>	<b>20</b>
Resume .....	20
Vurdering.....	21
Politiske konsekvenser .....	24
<b>Det spanske heroinforsøg.....</b>	<b>25</b>
Resume .....	25
Vurdering.....	26
Politiske konsekvenser .....	27
<b>Det tyske heroinforsøg .....</b>	<b>28</b>
Resume .....	28
Uddybning af undersøgelsesdesignet.....	31
Vurdering.....	34
Politiske konsekvenser .....	36
<b>Igangværende heroinforsøg i andre lande .....</b>	<b>37</b>
Heroinforsøg i Storbritannien .....	37
Heroinforsøg i Spanien.....	40
Heroinforsøg i Belgien .....	40
Heroinforsøg i Canada.....	41
<b>Diskussion.....</b>	<b>42</b>
Konklusion.....	44
Afsluttende kommentarer .....	44

<b>Bilag 1 – Oversigt over afsluttede og igangværende heroinforsøg .....</b>	<b>45</b>
<b>Referencer.....</b>	<b>49</b>
<b>Noter .....</b>	<b>57</b>

## Sammenfatning

Denne systematiske litteraturgennemgang belyser den eksisterende forskning om heroinordination. Formålet er at vurdere om den foreliggende evidens omkring lægelig ordination af heroin til særligt belastede stofmisbrugere, kan vise om der er tungtvejende grunde til at foretrække injicerbar heroin, frem for den i øjeblikket foretrukne substitutionsbehandling med metadon.

I gennemgangen fokuseres på de lande, der har indført heroinordination enten som forsøgsordning (Canada, Spanien, Tyskland og Belgien) eller som permanent ordning (Holland, Schweiz og UK). Gennemgangens konklusioner bygger kun på forsøg der er randomiserede og opererer med en kontrolgruppe. Behandlingsudfaldet for de beskrevne forsøg er typisk forbedret helbred for den enkelte stofmisbruger og nedgang i brugen af illegale stoffer. Afvænnning af stofmisbrugeren er således ikke målet med heroinordination.

Det konkluderes, at der er grunde til at foretrække injicerbar heroin, frem for den i øjeblikket anvendte substitutionsbehandling med peroral metadon. Evidensen fra det hollandske og tyske forsøg underbygger dette. Evidensen fra det spanske og schweiziske heroinforsøg peger i samme retning, men er ikke af en kvalitet, der tillader en sådan konklusion. Resultaterne fra det britiske heroinforsøg peger ikke i nogen bestemt retning (forsøgene uddybes i tabel 1 på side 6).

Det skal dog nævnes, at heroin farmakologisk set ikke er et velegnet substitutionsstof, da det skal ordineres ca. 3 gange om dagen. Det er således ikke sandsynligt, at den dokumenterede effekt af heroinstøttet behandling er et udtryk for heroinens farmakologiske virkninger, men det er sandsynligvis i højere grad et udtryk for, at man med heroinstøttet behandling kan nå en svært belastet målgruppe, der ellers er svær at få fat på.

Om der er tungtvejende grunde til at foretrække lægelig ordination af heroin, beror på en afvejning af om nedgangen i kriminalitet, den samfundsøkonomiske fordelagtighed, det forbedrede helbred hos stofmisbrugeren og det at kunne tiltrække en målgruppe der ellers er svær at nå, opvejer det irrationelle i at benytte en dyr substitutionsbehandling, der klinisk set ikke er velegnet til dette formål.

## Svar på spørgsmål stillet af Sundhedsstyrelsen

De allerhårdst belastede misbrugere, med svær fysisk nedsat funktion og psykiske sygdomme, indgår ikke i de beskrevne forsøg.

Det kan i højere grad antages at de positive resultater kan henføres til intensiveret psykosocial indsats i et struktureret behandlingsmiljø, end det kan antages at den dokumenterede effekt af heroinstøttet behandling er et udtryk for heroinens farmakologiske virkninger.

Indholdet i og kvaliteten af den psykosociale indsats er ikke ens i de beskrevne forsøg. Der optræder således ikke i de beskrevne forsøg en entydig forståelse af standard hhv. intensiveret psykosocial behandling. Konsekvenserne af dette for fortolkningen af forsøgenes resultater er ikke store, da resultaterne peger i samme retning.

I de tidlige heroinforsøg (UK og Schweiz) foreligger der ikke en nærmere beskrivelse af indholdet i den sundhedsfaglige (sundhedsfaglig forstås her som medicinsk/lægelig hjælp) og den socialfaglige indsats, herunder den psykosociale indsats og dens integration i den tværfaglige behandlingsindsats.

I de senere heroinforsøg (Holland, Spanien og Tyskland) er den psykosociale indsats en del af en organiseret behandlingskontekst, hvor der tilbydes både sundhedsfaglig og socialfaglig bistand. Sundhedsfaglige ydelser blev givet på individuel basis sammen med den psykosociale støtte og er ikke nærmere beskrevet i de pågældende forsøg. I det hollandske forsøg er indholdet i den socialfaglige indsats ikke beskrevet nærmere. I det spanske forsøg er den socialfaglige indsats kort beskrevet. I det tyske forsøg er den socialfaglige indsats grundigt beskrevet.

I de beskrevne forsøg foreligger der en sammenligning med en kontrolgruppe der har modtaget metadon og samme psykosociale indsats som heroingruppen.

Der er i de beskrevne forsøg taget højde for kendte fejlkilder. Dog tages der i formidlingen af forsøgenes resultater ikke højde for at behandlingseffekten højst sandsynligt vil være mindre i virkeligheden, end i et videnskabeligt forsøg.

Sammenfattende kan det siges, at i det hollandske forsøg har gennemsnitligt 240 ud af 1000 misbrugere klaret sig bedre med heroinstøttet behandling. Tallet er fremkommet ved at trække andelen der havde gavn af metadonbehandlingen (29%) fra andelen der havde gavn af heroinbehandlingen (53%).

I det tyske forsøg har gennemsnitligt 120 ud af 1000 misbrugere klaret sig bedre med heroinstøttet behandling, end med metadonbehandling. Tallet er fremkommet ved at trække andelen der havde gavn af metadonbehandlingen (45%) fra andelen der havde gavn af heroinbehandlingen (57%).

Ud fra resultaterne af de beskrevne forsøg, kan det kun udledes at heroinordination i kombination med metadonbehandling (en natlig dosis), er traditionel substitutionsbehandling overlegen.

Det hollandske, britiske og schweiziske heroinforsøg har været underkastet en uafhængig, kritisk vurdering fra internationalt/eksternt hold. Med denne gennemgang er også det spanske og tyske heroinforsøg blevet underkastet en sådan ekstern vurdering.

Tabel 1. Oversigt over afsluttede heroinforsøg

Forkortelser: MB = metadonbehandling, HSB = heroinstøttet behandling, MMB = mislykket metadon behandling, IIK = ikke i kontakt med behandlingssystemet, CI = sikkerhedsinterval, NS = ikke signifikant forskel, OR = odds ratio. Tabellen indeholder kun signifikante resultater. **Grøn = god evidens**. **Gul = evidens af mindre god kvalitet**.

Forfatter Land Årstal	Design	Intervention / deltagere	Resultatmål	Hovedresultater
Hartnoll, RL et al <sup>1</sup> <b>UK</b> 1972-1975	RCT	Injicerbar heroin vs. peroral metadon / Heroinafhængige der dagligt har injiceret heroin i minimum 3 måneder. n=96	Helbred, brug af illegale- + totalt brug af opioider, injektionsfrekvens, brug af ikke-opioide stoffer, tid brugt sammen med andre misbrugere, beskæftigelse, kriminalitet, m.m.	Ingen entydig konklusion, størst retentionsrate efter 1 år for HSB: 31/44 i HSB og 13/52 i MB
Rehm, J et al <sup>2</sup> Uchtenhagen, A et al <sup>3</sup> Perneger, T et al <sup>4</sup> <b>Schweiz</b> 1994-1996	prospektiv kohorte, opfølgende kohorte, RCT	Injicerbar heroin/peroral heroin, peroral metadon, peroral morfin / Alvorligt heroinafhængige personer, som er mislykket i andre behandlingsformer og hvis helbredstilstand ikke tillader anden slags behandling. n=1035	Retention, forbedringer i fysisk, mentalt, og socialt helbred	Ingen entydig konklusion, retentionsrate på 70% efter 1 år
van der Brink, W et al <sup>5</sup> <b>Holland</b> 1998-2002	2 RCT's, multicenter	Injicerbar heroin + peroral metadon vs. peroral metadon/inhalerbar heroin + peroral metadon / Heroinafhængige patienter i MB, med alvorlige stofrelaterede helbredsproblemer, som ikke har haft gavn af tilgængelige behandlingsmuligheder. n=549	Forbedring på 40% i fysisk, mentalt, eller socialt helbred og ingen stigning i kokainbrug	56% forbedring vs. 31% injektions HSB vs. MB; 50% forbedring vs. 27% inhalations HSB vs. MB. Retentionsrate: 87 vs. 68% injektions HSB vs. MB; 85 vs. 72% inhalations HSB vs. MB. Afbrydelse af HSB resulterede i en hurtig forværring hos 82% af deltagerne
March, JC et al <sup>6</sup> <b>Spanien</b> 2003-2004	RCT	Injicerbar heroin + peroral metadon vs. peroral metadon / Jævnligt opioid-injicerende personer med alvorlige stofrelaterede helbredsproblemer, der ikke har profiteret af metadon. n=62	Fysisk helbred; stofrelaterede problemer; brug af illegale stoffer; risikoadfærd for HIV; psyko-social adfærd; kriminalitet	HSB/MB: fysisk helbred OR=2,5; stofrelaterede problemer OR=2,1; brug af illegal heroin OR=2,4; risikoadfærd for HIV OR=1,6; kriminalitet OR=3,2; NS på psykosociale variable og retention
Naber, D et al / <b>Tyskland</b> 2003-2004	RCT, multicenter, stratificeret	Injicerbar heroin + peroral metadon vs. peroral metadon / Heroinafhængige med stof-relaterede helbredsproblemer, der ikke havde haft gavn af MB (MMB), eller som ikke kunne nås af behandlingssystemet (IIK). n=1032	Forbedringer på 20% i fysisk- eller mentalt helbred og en reduktion på 20% i brugen af illegalt heroin (og ingen stigning i kokain brug)	57,3% forbedring ved HSB, 44,8% ved MB. Retentionsrate: HSB 67% / MB 39%. Ingen forskel mlm. de forskellige målgrupper (MMB, IIK) eller psykosocial indsats

## Indledning

I 2005 estimeredes der at være 27.000 stofmisbrugere i Danmark.<sup>8: a</sup> Ud af disse var 13.316 i behandling i 2005. I 2005 blev der på landsplan indskrevet 5.228 nye personer i behandling. Af disse 5.228 oplyste 19,4 % at heroin<sup>b</sup> var deres hovedstof og 21,4 % oplyste at andre opioider<sup>c</sup> var deres hovedstof.<sup>9</sup> Et estimat på antallet af heroinmisbrugere i Danmark er 9-11.000 personer.<sup>10</sup> Ud af denne gruppe skønnes at være en gruppe på mellem 900 og 1.200 personer, der kan karakteriseres som hårdt belastede stofmisbrugere.<sup>11</sup> Det er denne hårdt belastede gruppe af misbrugere, som er målgruppen for en eventuel indsats med lægeordineret heroin.

Stofmisbrug, og især intravenøst stofmisbrug, udgør et alvorligt sundhedsmæssigt problem for den enkelte misbruger. Således peger undersøgelser på, at stofmisbrugere har en ti gange så høj dødelighed, sammenlignet med normalbefolkningen. I 2005 blev der registreret 275 narkotikarelaterede dødsfald i Danmark, dette tal er højere end årene 1998 - 2003, hvor der skete ca. 250 dødsfald årligt.<sup>9</sup> Således er der gode grunde til at optimere behandlingseffekten for hårdt belastede misbrugere.

Denne litteraturgennemgang er en del af en samlet sundhedsfaglig redegørelse for den aktuelle viden om lægelig ordination af heroin til stofmisbrugere, som Indenrigs- og Sundhedsministeriet har anmodet Sundhedsstyrelsen om. Den følgende litteraturgennemgang er foretaget på opdrag af Sundhedsstyrelsen.

Der vil i gennemgangen være fokus på de lande, der har indført heroinordination enten som forsøgsordning eller som permanent ordning, samt en beskrivelse af de enkelte landes ordninger. Der lægges i gennemgangen særlig vægt på erfaringerne fra Schweiz<sup>3</sup>, Holland<sup>5</sup> og Tyskland,<sup>12:13</sup> men også erfaringer fra andre lande vil blive inddraget (Storbritanien,<sup>14:15</sup> Spanien<sup>6</sup> og Canada).<sup>16</sup>

## Baggrund og formål

Lægeordineret heroin er et område der i høj grad har både befolkningens og politikernes opmærksomhed,<sup>10:17</sup> og især inden for de seneste 10 år har der været videnskabelig og politisk interesse for området.<sup>18</sup> Sundhedsstyrelsen har også tidligere redegjort for området, bl.a. i en udtalelse om de schweiziske heroinforsøg i 1998,<sup>19</sup> samt i en vurdering af de hollandske forsøg med lægelig ordination af heroin til stofmisbrugere i 2002.<sup>20</sup> Ligeledes har en ekspertgruppe, nedsat af regeringen i 2001, udtalt sig om heroinordination.<sup>11</sup>

Diskussionerne om lægelig ordination af heroin til stofmisbrugere har mange facetter og inddrager, udover medicinske/sundhedsfaglige problemstillinger, både etiske, ideologiske og politiske problemstillinger.<sup>21:22</sup> Både blandt befolkningen og politikerne er der ofte markante følelsesladede holdninger til ordination af heroin, der oftest mere bundes i ideologi og værdier, end i evidens. Således blev et australsk forsøg med heroinstøttet behandling, der havde været på tegnebrættet i et par år skudt ned, da den australske premierminister nedlagde veto mod projektet.<sup>23:24</sup>

Forskning tyder på, at stofafhængighed er en kronisk sygdom, der har fællestræk med andre kroniske sygdomme, såsom type-2 diabetes og hypertension,<sup>25</sup> og behandlinger tilbudt heroinmisbrugere skal følgelig være baseret på den bedst tilgængelige videnskabelige evidens omkring disse behandlingers effekt, og skal ikke være influeret af hverken fordomme eller ideologisk bias.<sup>26</sup> Formålet med denne litteraturgennemgang er således ikke en stillingtagen til etiske, ideologiske og politiske problemstillinger, men derimod at vurdere om den

foreliggende evidens omkring lægelig ordination af heroin til særligt belastede stofmisbrugere, kan vise om der er tungtvejende grunde til at foretrække injicerbar heroin, frem for den i øjeblikket foretrukne substitutionsbehandling<sup>d</sup> med metadon. Fokus i gennemgangen vil være på gennemførlighed og effekt af heroinordination. Effektiviteten af heroinordination vil blive vurderet på et individuelt niveau, mens effektivitet på et samfundsmæssigt niveau, f.eks. omkostningseffektivitetsanalyser og cost-benefit analyser, falder uden for rammerne af denne gennemgang.

## Substitutionsbehandling og heroin

Behandlingsmulighederne for opioidafhængige personer er mange og velbeskrevet i litteraturen.<sup>27</sup> Det skal bemærkes at formålet med substitutionsbehandling i første omgang ikke er at afvænne stofmisbrugeren, men derimod at stabilisere stofmisbrugeren farmakologisk, socialt og psykisk.

Substitutionsbehandling for opioidafhængighed (oftest med metadon<sup>e</sup> eller buprenorphin<sup>f</sup>) er indført i alle EU-lande, og der er bred videnskabelig konsensus om værdien af disse programmer. Substitutionsbehandling fører til et fald i brugen af illegale stoffer, et fald i intravenøst brug, en reduktion af adfærd med høj risiko for spredning af HIV, samt forbedringer i den generelle helbredstilstand og sociale funktion.<sup>28;29</sup> Der er også videnskabelig konsensus om vigtigheden af psykosocial indsats, således har tidligere forskning dokumenteret, at en psykosocial indsats, i kombination med substitutionsbehandling, giver højere succesrater for substitutionsbehandling.<sup>30</sup> Det er mere tvivlsomt om denne effekt også er tilstede ved en behandling, udelukkende bestående af en psykosocial indsats. I et Cochrane review konkluderes det således, at der endnu ikke foreligger tilstrækkelig evidens for en effekt af en behandling, udelukkende bestående af psykosocial indsats.<sup>31</sup>

I de lande hvor substitutionsbehandling med metadon er mest udbredt, estimeres det, at ca. 50 – 60 % af den gruppe, der bruger illegale opioider, er i behandling.<sup>17</sup>

Nogle vestlige lande har igangsat substitutionsbehandling med heroin eller er i gang med det. Antallet af personer, der modtager denne behandling, er lille i forhold til andre former for substitutionsbehandling (formentlig under 1 % af det samlede antal).<sup>28</sup> Substitutionsbehandling med heroin foregår i nogle lande på videnskabelig forsøgsbasis (Canada, Spanien, Tyskland og Belgien) og er i andre lande en godkendt og etableret del af behandlingssystemet (Holland, Schweiz og UK).<sup>17</sup>

Forskningen i substitutionsbehandling med heroin har siden et af de første britiske randomiserede forsøg, der foregik fra 1972- 1975,<sup>1</sup> typisk opereret med et forsøgsdesign, der sammenligner intravenøs indgivelsesmåde af heroin (i kombination med en metadondosis til natten), med peroral indgivelsesmåde af metadon. Dette forsøgsdesign er også blevet anvendt i de hollandske-, tyske-, canadiske-, og spanske heroinforsøg. Et sådant forsøgsdesign kan ikke besvare spørgsmålet om, hvorvidt man skal prioritere en intensivering af behandlingsindsatsen med peroral metadon eller behandling med injicerbar heroin eller metadon. Derfor har man i UK i 2006 iværksat en større randomiseret multicenterundersøgelse af effekten af hhv. injicerbar heroin og injicerbar metadon versus optimeret peroral metadonbehandling. Det endelige resultat af undersøgelsen foreligger i 2008.<sup>32 g</sup>

## Bemærkninger til gennemgangen

Den britiske forsker Lintzeris m.fl. påpeger, at evidenskravet åbenbart synes højere for heroinstøttet behandling, end indenfor andre behandlingsformer. At evidenskravet synes højere skyldes, at heroinstøttet behandling er og bliver kontroversielt. Derfor er denne behandlingsform i særlig høj grad udsat for kritik og skepticisme fra både politikere, den videnskabelige verden og offentligheden m.fl. På grund af dette forudsætter implementeringen af heroinstøttet behandling i særlig høj grad solid dokumentation af en effekt.<sup>32</sup> Dette gør det særlig vigtigt at eksplicite, hvad der menes med evidens. Traditionelt set opfattes det dobbelt blindede randomiserede og kontrollerede forsøg (RCT), som den mest autoritative måde at frembringe evidens på inden for kliniske forsøg.<sup>33</sup> Der har dog været diskussion om relevansen af RCT inden for forskning i substitutionsbehandling. Ikke alle mener, at heroinforsøg kan ses som 'rene' kliniske forsøg.<sup>34:35</sup> F.eks. er ingen af de beskrevne forsøg dobbelt blindede, som det normalt anbefales for fase 3 forsøg.<sup>h</sup> Det er imidlertid ikke muligt at lave et dobbelt-blindet forsøgsdesign, da langt de fleste deltagere er erfarne brugere af både heroin og metadon, og kender forskel på effekten af stofferne. Desuden er indgivelsesmåden forskellig for hhv. heroin og metadon.<sup>22 36</sup> Evidens forstås i denne redegørelse som en videnskabelig undersøgelse der har vist en statistisk signifikant effekt.<sup>i</sup> Den videnskabelige kvalitet af den enkelte undersøgelse, er afgørende for om den enkelte undersøgelses resultater kan generaliseres og er hermed afgørende for kvaliteten af den fremkomne evidens. RCT opfattes i denne sammenhæng som et metodedesign, der kan frembringe evidens af god kvalitet.

## Metode

Denne gennemgang er opbygget på baggrund af en systematisk litteraturgennemgang af relevant litteratur. Litteraturgennemgangen bygger på det materiale som lever op til de nedenfor beskrevne inklusions- og eksklusionskriterier.

### Inklusionskriterier:

Fokus i litteraturgennemgangen er på agonistisk substitutionsbehandling med heroin, sat overfor mere traditionel substitutionsbehandling med metadon. Som hovedregel er forsøg der er randomiserede og opererer med en kontrolgruppe medtaget. Andre forsøgsmetoder end RCT er medtaget i gennemgangen i de tilfælde hvor forsøgene er med til at forklare/udbyde baggrunden for de beskrevne forsøg. Dog vil konklusionerne i gennemgangen kun bygge på RCT.

Inklusionskriterierne er:

- Forskningsrapporter omhandlende nationale forsøg med lægelig ordination af heroin
- Peer reviewed artikler omhandlende nationale forsøg med lægelig ordination af heroin
- Baggrundslitteratur angående forsøg med lægelig ordination af heroin
- Artikler der diskuterer forsøg med lægelig ordination af heroin
- Systematiske oversigter (f.eks. Cochrane reviews)
- Statslige hjemmesider med officiel information og statistik om nationale heroinforsøg

### Eksklusionskriterier:

- Litteratur der fokuserer på snævre kliniske problemstillinger
- Forsøg med peroral indtagelse af heroin (Oral slow-release heroine). Disse forsøg er ikke medtaget da der endnu ikke foreligger RCT på området

- Korte artikler der mest har karakter af 'nyhedsartikler' (er dog medtaget i det omfang de kan bruges til at forklare baggrunden for et igangværende forsøg og/eller uddybe de politiske konsekvenser af et forsøg)
- Ikke engelsk- eller dansksprogede artikler (med få tyske undtagelser).

#### Søgemetoder:

Der er søgt i databaserne PubMed og bibliotek.dk, samt i Google (efter baggrundsmateriale) og efter 'sneboldsmetoden' ved at kigge i litteraturlisterne på relevant litteratur.

Der er foretaget en systematisk litteratursøgning i databasen PubMed på følgende kombination af søgeord:

- (rx OR prescribed OR prescription OR "co-prescribed") AND (heroin OR diamorphine OR diacetylmorphine); 840 resultater.
- heroin-assisted treatment OR heroin assisted treatment; 76 resultater.
- orally administered AND (heroin OR diamorphine OR diacetylmorphine); 37 resultater.

Sprogæssigt er søgningen afgrænset til dansk og engelsk.

I bibliotek.dk blev der søgt på 'lægeordineret heroin'; 14 resultater.

I alt blev 99 artikler og hjemmesider fundet relevante.

#### Læsevejledning:

Rækkefølgen af de beskrevne forsøg er kronologisk (efter hvornår forsøgene er udført). I gennemgangen er uddybningsgraden af de forskellige forsøg ikke ens. Det tyske forsøg uddybes mest, da det ikke tidligere er beskrevet i dansk videnskabelig litteratur. I beskrivelsen af de hollandske og schweiziske forsøg vil der blive refereret til, hvad der tidligere er skrevet på dansk om disse forsøg. Det første britiske forsøg beskrives kortfattet, da det er et mindre forsøg og dets konklusioner ikke er vidtrækkende.

Afsnittet 'Vurdering' under de enkelte forsøg vil indeholde både forskernes konklusion og forfatterne til denne rapport kommentarer.

Med 'heroinforsøg' og 'heroinbehandling', menes der i gennemgangen 'heroinstøttet behandling', idet der i de beskrevne forsøg ordineres heroin sammen med en natlig dosis metadon og i sammenhæng med psykosocial støtte.

Med heroin forstås der i det følgende farmakologisk ren heroin (diacetylmorfin), som er forskellig fra den illegale heroin, stofmisbrugere køber på gadeplan. Den illegale heroin har typisk en renhedsgrad, der i Danmark ligger på 63 % (et tal, der kan svinge meget).<sup>28; j</sup>

I bilag 1 forefindes en samlet systematisk oversigt over både igangværende og afsluttede heroinforsøg.

## Det britiske heroinforsøg

Inden det britiske heroinforsøg gennemgås, vil den britiske heroinbehandlings historie blive opsummeret. Den britiske kontekst er særegen, og et kort rids af denne vil fremme forståelsen for både det afsluttede og igangværende britiske heroinforsøg.

Siden *the Rolleston Committee* i 1926 erklærede, at under særlige omstændigheder kunne heroin ordineres til opioidafhængige, har det været et godkendt middel til behandling af opioidafhængighed i Storbritannien (UK). UK er det eneste land, som tillader særligt godkendte praktiserende læger<sup>k</sup> at ordinere heroin til behandling af opioidafhængighed. Ordination af heroin er dog ikke særlig udbredt. Det estimeres at mindre end 1 % af de opioidafhængige er i behandling med heroin, hvilket vil sige at mindre end 500 personer får ordineret heroin fra deres praktiserende læge. Langt størstedelen er i metadonbehandling (ca. 40.000 – 80.000)<sup>14</sup>. Ordinationen af heroin via de praktiserende læger er omdiskuteret og effekten af ordningen er ikke systematisk undersøgt.<sup>14;15;37-39</sup> Der er blandt læger, der ordinerer heroin, ikke enighed om kriterierne for ordinationen, ligesom lægerne er delt i spørgsmålet om ordinationen af heroin producerer kliniske og sociale forbedringer.<sup>40</sup> Et enkelt kohortestudie omfattende 210 personer (der i gennemsnit havde fået ordineret heroin i 6 år) viste dog, at den gruppe der fik ordineret heroin, havde få helbredsproblemer.<sup>41</sup> Et tværsnitstudie, der sammenlignede 27 personer, der fik ordineret injicerbar heroin, med 39 personer, der fik ordineret peroral metadon, viste ingen signifikant forskel de to grupper imellem på fysisk helbred. Heroingruppen havde en højere retentionsrate og bedre mentalt helbred, men dog også et højere illegalt sidemisbrug af kokain.<sup>42</sup> Da de ovenstående beskrevne forsøg ikke er RCT, vil resultaterne af dem ikke blive nærmere uddybet.<sup>1</sup>

### Resume

Det Britiske heroinforsøg foregik fra 1972 – 1975 i London, blev publiceret i 1980 og var det første RCT, der undersøgte effekten af ordination af heroin.<sup>1</sup>

#### Formål:

Formålet var at undersøge hvor effektiv ordinationen af moderate doser af heroin var i forhold til at vedligeholde den heroinafhængiges helbred, omfanget af illegalt stofbrug, tid brugt sammen med andre misbrugere og i forhold til beskæftigelse og kriminalitet.

#### Undersøgelsesdesign:

Undersøgelsen var designet som et RCT, der sammenlignede effekten af ordination af injicerbar heroin med ordination af peroral metadon.

Fra en klinik, der tilbød substitutionsbehandling til narkomaner, blev 96 heroinafhængige personer udvalgt. Inklusionskriterierne var: daglig injicering af heroin i minimum 3 måneder, alder fra 18 – 35 år, bosiddende i London området, ingen tilfælde af psykoser. Deltagerne blev randomiseret til hhv. heroin og metadongruppen. Deltagerne blev interviewet før randomisering og efter 12 måneder. Der blev løbende indsamlet data om deltagerne baseret på interviews, direkte observationer, kriminalitetsregistre m.m. Der blev jævnlige taget urinprøver og ved start, og hver 3. måned blev et statusnotat for hver enkelt deltager udarbejdet. Den gennemsnitlige dagsdosis af heroin og metadon var for begge grupper ca. 60 mg

Resultatmål var: Vedligeholdelse af den heroinafhængiges helbred, omfanget af illegalt opioidbrug, det totale brug af opioider, injektionsfrekvens, brug af ikke-opioide stoffer, tid brugt sammen med andre misbrugere, beskæftigelse, kriminalitet, kriminalitet som indkomstkilde og arrestationer.

### Resultater:

Illegalt opioidbrug (5-39 og mere end 40 mg): Lidt flere fra heroingruppen brugte jævnligt illegale opioider (27/42) imod (27/46) i metadongruppen, men forskellen var ikke signifikant.

Totalt opioidbrug: Metadongruppen havde et lavere totalt opioidbrug (dvs. mindre end gennemsnitligt 5 mg/dag og ikke mere end to gange på en uge ( $\chi^2 = 11.244$ , 3 *df*, signifikant ved 2%).

Injektionsfrekvens: Heroingruppen havde en signifikant højere injektionsfrekvens end metadongruppen ( $\chi^2 = 11.491$ , 2 *df*, signifikant ved 1%).

Brug af ikke opioide stoffer: Der var ingen signifikant forskel på brugen af ikke opioide stoffer (barbiturater, amfetamin og kokain m.fl.) de to grupper imellem.

Tid brugt sammen med andre misbrugere: I metadongruppen kunne der observeres en polarisering. Denne gruppe havde en signifikant højere sandsynlighed for enten ikke at tilbringe noget tid sammen med andre misbrugere 10/46 (imod 1/42 i heroingruppen), eller for at tilbringe det meste af deres tid sammen med andre misbrugere 18/46 (imod 12/42 i heroingruppen), ( $\chi^2 = 11.08$ , 3 *df*, signifikant ved 2%).

Beskæftigelse: Der var ingen signifikant forskel på beskæftigelse mellem de to grupper.

Helbred: Der var ingen signifikante forskelle i helbred mellem heroingruppen og metadongruppen.

Kriminalitet: Der var ingen signifikante forskelle mellem afhængigheden af illegal indkomst og antallet af arrestrationer imellem de to grupper.

Der var en signifikant større retentionsrate (fastholdelse i behandling)<sup>m</sup> efter 12 måneder for heroingruppen: (31/44) imod (13/52) i metadongruppen; Relativ risiko (RR)=2,82 (95% CI=1,70-4,68).<sup>n</sup>

### Vurdering

Resultaterne af det britiske heroin forsøg indikerer ikke en overlegenhed af hverken heroin eller metadonbehandling. Umiddelbart kan det virke overraskende at heroingruppen fortsatte med at bruge illegale opioider (forskellen er dog ikke signifikant), og endda i større omfang end metadongruppen. Dette kan tilskrives det faktum, at den daglige dosis heroin (60 mg) var suboptimal i relation til at vedligeholde misbrugeren.<sup>o</sup> Dette kan også have været medvirkende årsag til det andet overraskende resultat: at heroingruppens helbred ikke blev forbedret. Grundet de lave doser heroin, der blev ordineret, havde heroingruppen et behov for at supplere deres dosis med illegal opioider. Forsøgets begrænsede størrelse og den særlige kontekst, det er undersøgt i (den britiske), gør i sammenhæng med mangler i forsøgsdesignet (her tænkes på den lave dosis af heroin der blev ordineret) at generaliserbarheden<sup>p</sup> ikke er særlig stor. Det skal dog bemærkes at retentionsraten for heroingruppen var på 79 % imod 29 % i metadongruppen. Det store frafald i metadongruppen er også medvirkende til at umuliggøre holdbare konklusioner fra dette forsøg.

## Politiske konsekvenser

Det britiske heroinforsøg har, paradoksalt nok, påvirket politikken omkring heroinordination. Forsøgets resultater blev af mange fortolket som at peroral metadon var at foretrække frem for heroin, og på den måde understøttede forsøget det behandlingsskift fra heroin til peroral metadonbehandling, som allerede var i gang i 1970'erne. Således er antallet af personer i metadonbehandling i UK langt større, end antallet i heroinbehandling (40.000 – 80.000 vs. <500).<sup>14</sup>

Dog er det stadig muligt, i specielle tilfælde, at få heroin ordineret hos sin praktiserende læge.<sup>44</sup> Dette anbefalede en ekspertgruppe nedsat af *The National Treatment Agency for Substance Misuse* i 2002. Ekspertgruppen anbefalede, at substitutionsbehandling med både injicerbar heroin og metadon, forsat skulle være tilgængelig. De fremkom også med 8 principper, som en behandling skal følge.<sup>45; 46</sup>

## Det schweiziske heroinforsøg

Det schweiziske heroinforsøg<sup>3</sup> er i kraft af, at det er et af de første omfattende forsøg med lægelig ordination af bl.a. heroin, både velbeskrevet, evalueret<sup>19;47-49</sup> og omdiskuteret i såvel dansk<sup>47;50</sup> som international litteratur.<sup>35;51-56</sup> Der er også foretaget opfølgende studier på langtidseffekten af forsøget,<sup>2;57</sup> og flere forskellige aspekter af heroinforsøget er undersøgt i delundersøgelser og afledte undersøgelser af hovedforsøget.<sup>4;58-61</sup> På trods af den omfattende kritik af det schweiziske forsøgsdesign, har det fungeret som en *ice-breaker* for efterfølgende forsøg med lægeordineret heroin i andre lande.<sup>18</sup>

### Resume

#### Baggrund:

Fra 1980'erne og frem til 1990'erne var der i Schweiz en voldsom stigning i omfanget af problemer relateret til heroinmisbrug (4000 heroinafhængige pr. million indbyggere). Problemerne var bl.a. en stigning i antallet af HIV/AIDS tilfælde og problemer med stofrelateret kriminalitet. Især blev den såkaldte 'nålepark' i Zurich berygtet. Her opholdt der sig dagligt ca. 3000 stofmisbrugere og stofhandlere. Den offentlige debat var ophedet og tolerancen for et stofmisbrug, der foregik i det åbne offentlige åbne rum, var nedadgående. På trods af et veludviklet behandlingssystem havde man problemer med en gruppe af stærkt afhængige, som ikke profiterede af metadonbehandling. Bl.a. på denne baggrund gav regeringen tilladelse til et videnskabeligt projekt omkring lægelig ordination af forskellige former for narkotika. *Projekt zur ärztlichen Verschreibung von Betäubungsmitteln* (PROVE) startede i 1994.<sup>62</sup>

#### Tidsramme:

Januar 1994 – december 1996.

#### Formål:

Formålet var at undersøge flere forskellige lægeordnede narkotiske stoffers (metadon, heroin, rygeheroin, morfin og rygekocain) effekt på stofmisbrugernes sundhed, sociale integration, afhængighedsadfærd, samt behandlingens egnethed for heroinafhængige, der hidtil ikke havde været succesfuldt behandlet.

#### Undersøgelserdesign:

Undersøgelsen var designet som en kohorte-undersøgelse, bestående af 18 små eksperimentalstudier, hvor deltageres behandlingsforløb blev observeret fra januar 1994 til december 1996 (n=1035).

Den oprindelige plan med at anvise 250 deltagere til heroingruppen, 250 til morfingruppen og 200 til metadongruppen måtte det første år opgives, da deltagerne havde stærke præferencer for heroinbehandling og der var problemer med sideeffekter af morfin- og metadonbehandling. Der blev dannet to kohorter: kohorte A, med 385 deltagere og kohorte B, med 650 deltagere. Størstedelen af resultaterne fra det schweiziske forsøg bygger på data fra kohorte A.

Metodologisk er forsøget altså et før-og-efter-design uden kontrolgruppe. Et enkelt RCT indgik også i undersøgelsen (beskrives separat).<sup>4</sup>

Effekt mål defineres som: evnen til at tiltrække en defineret målgruppe, fastholdelse af målgruppen (retention + compliance), samt en række afledte effekter af behandlingen: reduktion af misbrugets negative fysiske, psykiske og sociale følgevirkninger, en reduktion af

illegale stoffer, en reduktion af stofrelateret kriminalitet, samt en mulig effekt efter behandlingens ophør.

Deltagerne blev interviewet ved start og med 6 måneders intervaller op til 18 måneder, og resultaterne bygger i overvejende grad på selvrapporterede data.

Deltagerne til forsøget blev rekrutteret til enten heroin-, morfin-, eller metadonvedligeholdelsesbehandling. Inklusionskriterierne var en alder på minimum 20 år, minimum 2 års afhængighed af opioider, en historie af gentagen fejlslagen vedligeholdelsesbehandling og sundhedsmæssige og/eller sociale skader af misbruget. Alle deltagere modtog ved siden af det ordinerede stof også omfattende psykosocial hjælp.

#### Resultater:

Retentionsraten var på 89 % efter 6 måneder, 76 % efter 12 måneder og 69 % efter 18 måneder.

Deltagernes fysiske helbred vurderet som 'godt' steg fra 79 % til 86 % efter 18 måneder.

Deltagernes mentale helbred vurderet som 'godt' steg fra 64 % til 82 % efter 18 måneder.

85 % (svarkategorierne: 'daglig' og 'lejlighedsvis' er her slået sammen) brugte kokain ved undersøgelsens start mod 57 % efter 18 måneder.

Ved undersøgelsens start brugte 95 % illegalt heroin, efter 18 måneder var dette tal faldet til 25 % (svarkategorierne: 'daglig' og 'lejlighedsvis' er her slået sammen).

Andelen af hjemløse faldt fra 12 % til 1 % og andelen der havde stabile boligforhold steg fra 57 % til 79 % (bolighjælp var en del af den psykosociale indsats).

44 % var arbejdsløse ved forsøgets start, imod 20 % efter 18 måneder.

Andelen der levede af illegal indtægt faldt fra 69 % til 10 %.

Undersøgelsens forfattere tolker selv resultaterne positivt. Resultaterne som ses herunder, inddeles i 3 grupper:

- A. De stofrelaterede resultater vedrørende de ordinerede stoffers farmakologi og toksikologi:
- Ved injicerbar heroin er mulighederne for at rekruttere patienter, retention og compliance overlegne i forhold til injicerbar morfin og metadon
  - De anvendte injicerbare stoffer viste morfin og metadon sig kun at være anvendelige i begrænset omfang; heroin er også bedre egnet pga. færre bivirkninger
  - Der er på nuværende tidspunkt ingen åbenbare absolutte kontraindikationer med ordination af heroin; særlig forsigtighed er nødvendig i tilfælde med tidligere epilepsi
  - Rygeheroin er relativt ineffektiv (90 % af heroinen forbrændes) og kan erstattes af andre ikke-injicerbare former (f.eks. depottabletter).
- B. De patientrelaterede resultater vedrørende de somatiske og psykiatriske resultater og ændringerne i livsførelse og afhængighedsadfærd:
- Forsøget har i højere grad end andre behandlinger været i stand til at nå sin fastlagte målgruppe af kronisk heroinafhængige med en historie med fejlslagne forsøg og tydelige mangler på det sundhedsmæssige og sociale område
  - Patienter som kom fra metadonbehandlingen, da de blev optaget i forsøget, havde i stort omfang taget ulovlig heroin under metadonbehandlingen.
- C. Projektrelaterede resultater vedrørende forsøgets gennemførlighed og økonomi:
- Der var ikke nævneværdige forstyrrelser af naboerne eller sådanne var kun forbigående.
  - Sikkerhedsproblemer (opbevaring af og kontrol med rusmidlerne, sikkerhed mod indbrud, o.s.v.) blev løst tilfredsstillende.

- Tilbage blev en risiko for overdosering hos patienter med stort sideforbrug; der blev truffet sikkerhedsforanstaltninger med henblik på tilfælde af overdosering; der var ingen tilfælde af dødelig overdosis.

## Vurdering

I det følgende er der fokus på udvalgte centrale kritikpunkter vedrørende det schweiziske forsøgs undersøgelsesdesign. Der henvises til Sundhedsstyrelsen vurdering<sup>19</sup> for en uddybende gennemgang og kritik af det schweiziske forsøg.

Kritikken af det schweiziske forsøg har været hård. Den væsentligste kritik som har været fremført både af Sundhedsstyrelsen og i en ekstern evaluering af WHO<sup>48</sup> går på, at forsøgsdesignet bevirker at der ikke kan svares på om de observerede forbedringer skyldes heroinbehandlingen i sig selv, eller den psykosociale indsats.

Kohortedesignet (hvor en gruppe observeres før, under og efter forsøget) samt fraværet af en kontrolgruppe bevirker, at der ikke kan etableres en direkte sammenhæng mellem heroinbehandlingen og de observerede forbedringer.

Der har også været stillet spørgsmål ved validiteten af de anvendte effektmål. Kritikken går på at de i for høj grad bygger på upålidelige selvrapporterede data, og at indsamlingen af urintest var ustabil. Selve analysen af de indsamlede data har været kritiseret, idet analysen kun inkluderer de misbrugere der gennemførte de 18 måneders behandling.

Inklusionskriterierne for forsøgsdeltagerne har også været kritiseret for at være for 'bløde', forstået på den måde at det ikke var de hårdest belastede misbrugere, der indgik i forsøget.<sup>19;52</sup>

De dele af det schweiziske forsøg, der var kliniske undersøgelser, havde fokus på de stofrelaterede resultater vedrørende de ordinerede stoffers farmakologi og toksikologi. Disse forsøg forsøgte at sammenligne heroin med morfin og metadon ved randomiserede og dobbeltblindforsøg. Disse forsøg (2 i alt) sammenlignede kun effekten af heroin og morfin. Det ene forsøg blev ødelagt af farveforskelle i præparationen af de to stoffer.

I det andet forsøg kunne forsøgsdeltagerne i 58 % af tilfældene identificere ordinationen af heroin som heroin. For morfin var den tilsvarende procentdel 54 %. Dvs. i ca. halvdelen af tilfældene kunne forsøgsdeltagerne ikke afgøre, hvilken medicin de havde fået. Disse forsøg kan ikke vurderes at være videnskabeligt holdbare, da randomiseringen er foretaget på en selekteret gruppe (den gruppe der havde meldt sig til heroinforsøget og ønskede behandling med heroin). Det konkluderes, at der var et større frafald i morfingruppen end i heroingruppen, bl.a. pga. bivirkninger ved morfin. Denne konklusion er heller ikke videnskabelig holdbar, bl.a. fordi der havde været stor omtale i pressen af bivirkninger ved morfin, samt fordi patientmaterialet er stærkt selekteret til dem der ønskede heroin.

I det tredje delforsøg<sup>4</sup> sammenlignes ordination af intravenøst indtaget heroin (480 mg) (n=27) med traditionel peroral metadon vedligeholdelsesbehandling (n=24) i 6 måneder (begge grupper modtog psykosocial behandling). Effektvariable var bl.a. brug af illegale stoffer, antal af overdoser, risikoadfærd, fysisk- og mentalt helbred, arbejds- og boligforhold og stofrelateret kriminalitet. Resultaterne viste, at kun én i den eksperimentelle gruppe (heroingruppen) brugte illegal heroin imod 10 i kontrolgruppe efter 6 måneder. Deltagere fra heroingruppen forbedrede deres mentale helbred og havde færre tilfælde af stofrelateret kriminalitet. Der var ingen forskel de to grupper imellem på den arbejds- og boligmæssige situation og det fysiske helbred.

Der er mangler ved forsøgsdesignet, som begrænser de konklusioner der kan drages fra forsøget: undersøgelsespopulationen er lille, effektmålene bygger på selvrapporterede data og

det kan ikke afgøres om forbedringerne i den eksperimentelle gruppe kan tilskrives den psykosociale indsats eller heroinbehandlingen i sig selv.

#### Afsluttende vurdering af det schweiziske heroinforsøg:

Det kan på baggrund af det schweiziske forsøg ikke direkte fastslås, at heroinbehandling er anden substitutionsbehandling overlegen. Forsøget kan, på grund af metodologiske begrænsninger i forsøgsdesignet, ikke levere evidens for at effekten af heroinbehandling er større end effekten af anden substitutionsbehandling.

Betragtet som et klinisk forsøg er resultaterne af det schweiziske forsøg nedslående. Dette er dog ikke ensbetydende med at forsøget kan opfattes som en fiasko. Betragtet som et socialt/sundhedsmæssigt eksperiment, har det schweiziske forsøg vist at der findes alternativer til metadonbehandling.

Forsøget har yderligere vist:

- at hvis en injicerbar substans skal anvendes til substitutionsbehandling, så er ordinationen af heroin praktisk gennemførlig
- at vedligeholdelsesbehandling på en stabil dosis af heroin er mulig
- at en heroinstøttet behandling kan foretages på behandlingssteder hvor metadon vedligeholdelsesbehandling udføres (med mindre modifikationer)
- at heroinstøttet behandling har en høj retentionsrate
- selvrapporterede forbedringer i deltagernes fysiske-, og mentale helbred, sociale funktionsevne (beskæftigelse og boligforhold), nedgang i deltagernes brug af illegale stoffer, samt en nedgang i stofrelateret kriminalitet.<sup>48</sup>

I en videnskabelig kontekst, hvor man er interesseret i en viden, der kan overføres til en anden kontekst end den schweiziske, leverer det schweiziske forsøg ikke ny viden, men bekræfter blot den eksisterende viden om substitutionsprogrammer: at vedligeholdelsesbehandling i kombination med psykosocial behandling i en organiseret behandlingssammenhæng har en positiv effekt på en lang række parametre (illegalt forbrug af stoffer, mentalt og fysisk helbredstilstand, en reduktion i stofrelateret kriminalitet, mindsket risikoadfærd og dødelighed m.m.).

#### Opfølgende undersøgelser på det schweiziske forsøg:

Der er foretaget opfølgende undersøgelser af det schweiziske forsøg. I et forsøg<sup>2</sup> undersøges 1.969 personer som modtog heroinstøttet behandling mellem januar 1994 og december 2000. Retentionsraten var på 86 % for de første 3 måneder (n=1693), 70 % for det 1. år (n=1378), 50 % for 2,5 år (n=985) og 34 % for 5 år eller længere (n=669).

Den opfølgende undersøgelse viste også, at et forlænget behandlingsophold var associeret med en højere sandsynlighed for at starte en afholdenhedsbehandling, sammenlignet med et kort behandlingsophold. Således skiftede 9 % af dem, der stoppede indenfor de første 4 måneder, til afholdenhedsbehandling. Af dem der stoppede efter 3 år, skiftede 29 % til afholdenhedsbehandling. Opfølgningen på det schweiziske forsøg kan således ikke bekræfte den formodning, at langvarig substitutionsbehandling med heroin fastholder forsøgsdeltageren i afhængighed af heroin.

Det samfundsøkonomiske aspekt af heroinbehandling er også blevet undersøgt gennem en cost-benefit analyse, som viser at udgiften til den forholdsvis dyre heroinbehandling, opvejes af færre samfundsmæssige udgifter pga. mindre stofrelateret kriminalitet, mindre brug af sundhedsvæsenet (færre skadestuebesøg, hospitalsophold og lægekonsultationer) samt forbedringer i en række af deltagernes sociale variable.<sup>49;63</sup> Se note for uddybning.<sup>9</sup>

Et andet opfølgingsstudie<sup>57</sup> undersøgte 366 personer, der startede i heroinbehandling fra januar 1994 til marts 1995.

Hovedresultaterne var: 6 år efter var 43 døde (11,7 %), 148 var stadig i heroinstøttet behandling og 175 havde forladt behandlingen. Opfølgingsstudiet bygger på data fra 132 af de 148 i behandling (svarprocent 89,2 %) og fra 112 af de 175, der havde forladt behandlingen (svarprocent 64 %).

Efter 6 år var 18 personer (16 %) afvænnede fra brug af opioider og kokain.

45,8 % af kohorten var igen eller stadig i heroinbehandling efter 6 år.

Undersøgelsen viste, at efter 6 år var levevilkårene så godt som de samme i gruppen, der stadig modtog behandling som i den gruppe, der havde forladt behandlingen.

Sammenlignet med situationen ved behandlingens start, var der ved opfølgningen efter 6 år et signifikant fald i brugen af illegale stoffer og illegal indtægt, men også en stigning i arbejdsløshed og afhængighed af sociale overførselsindkomster.

Forfatterne fortolker undersøgelsens resultater på den måde, at den heroinstøttede behandling er effektiv selv efter en periode på 6 år. Dette er også gældende for den gruppe, som afbrød behandlingen.

I en schweizisk kontekst kan forsøget med heroinstøttet behandling karakteriseres som en succes med hensyn til at tiltrække og fastholde de opioidafhængige, som det schweiziske behandlingssystem hidtil ikke havde kunnet hjælpe. Forsøgets resultater skal tolkes på baggrund af de store problemer, der eksisterede med stofmisbrugere i Schweiz op til 1994-95, hvor forsøget blev iværksat. Det schweiziske forsøg var således et adækvat svar på et nationalt problem, hvilket også underbygges i en registeranalyse<sup>64</sup> fra den Zürichske kanton (n=7256). I registeranalysen undersøger Nordt og Stohler hyppigheden af regelmæssig brug af heroin. I den zürichske kanton var der 80 nye heroinmisbrugere i 1975, dette tal var steget til 850 i 1990 og var faldet til 150 i 2002 (en reduktion på 82 %). Faldet i antallet af heroinmisbrugere i den zürichske kanton mener forfatterne er repræsentativt for hele Schweiz. Registeranalysen viste også at 2/3 af dem der forlod et substitutionsbehandlingsprogram, genindtrådte i programmet inden for 10 år, samt at andelen af problematiske heroinmisbrugere faldt med 4 % pr år.

Den schweiziske narkotikapolitik med fokus på skadesreduktion, fixerum, omfattende metadonsubstitutionsprogrammer og heroinstøttet behandling, har ikke ført til en højere ophørsrate for heroinmisbrugere (0,04 % pr år) end i andre lande, men har ført til en markant nedgang i antallet af nye heroinmisbrugere (mere markant end i andre lande). Interessant er det, at forfatterne vurderer, at medikaliseringen af opioidafhængige personer har ført til, at heroinbrugs image er skiftet fra at være en 'rebelsk handling' til at være en sygdom, der kræver behandling. Heroin er således blevet et 'taberstof', som ikke længere, i samme grad som før, tiltrækker unge mennesker.<sup>64</sup>

## Politiske konsekvenser

De politiske konsekvenser af det schweiziske forsøg skal ikke undervurderes. Først og fremmest har forsøget skabt en debat og banet vejen for andre forsøg med heroinstøttet behandling med mere robuste forsøgsdesign.

I Schweiz er heroinstøttet behandling i dag en fast del af de behandlinger, der tilbydes en minoritet af opioidbrugere, nemlig gruppen af kronisk afhængige patienter, for hvem andre behandlingsformer er slået fejl (ca. 10 % af alle narkomaner i behandlingssystemet).<sup>10</sup>

Det overordnede behandlingssystem i Schweiz indeholder substitutionsbehandling hovedsagelig med metadon (ca. 89 %), en mindre del med buprenorfin (<3 %), en lille del med morfin og kodein (ca. 0,70 %) og nogle helt stoffri behandlingsformer. Denne integrering



## Det hollandske heroinforsøg

Det hollandske heroinforsøg er både velbeskrevet<sup>5;26;67</sup> og omdiskuteret<sup>68-72</sup> i litteraturen. Der er også foretaget en økonomisk analyse af omkostningseffektiviteten af heroinordination, sammenlignet med metadonbehandling.<sup>73</sup> I Danmark har både Sundhedsstyrelsen og Center for Rusmiddelforskning leveret en grundig gennemgang og vurdering af det hollandske forsøg; for en uddybning henvises hertil.<sup>74;75</sup>

Da det hollandske forsøg er velbeskrevet i dansk litteratur, vil den følgende gennemgang kortfattet resumere forsøget, have fokus på udvalgte centrale kritikpunkter vedrørende forsøgets resultater, samt slutteligt komme med en vurdering af den evidens, der kan udledes af det hollandske forsøg.

### Resume

#### Baggrund:

I 1998 efter 20 års debat og et mislykket forsøg med ordination af injicerbar morfin, besluttede den hollandske regering at godkende et medicinsk forsøg med ordination af heroin. Regeringen nedsatte *The Central Committee on the Treatment of Heroin* (CCBH), som var ansvarlig for at implementere og evaluere det hollandske forsøg.<sup>76</sup> I 2002 udkom den endelige rapport om forsøget,<sup>5</sup> og i 2003 udkom den første artikel i et peer-reviewed tidsskrift omhandlende forsøget.<sup>67</sup> Det hollandske forsøg er inspireret af det schweiziske forsøg og blev igangsat på baggrund af en mangelfuld dokumentation for den gavnlige effekt af heroinbehandling af stofmisbrugere. En anden grund til forsøget var, at ud af de 12.500 i metadonbehandling i Holland, var 5000 ikke integreret i behandlingssystemet og 3000 var karakteriseret som 'ekstremt problematiske'.

#### Tidsperiode:

Juli 1998 - april 2000.

#### Formål:

Forsøgets formål var at undersøge om ordination af heroin er mere effektiv end standard metadonbehandling, for en gruppe af kroniske resistente heroinmisbrugere, som ikke i tilstrækkelig grad havde gavn af standard metadonbehandling.

#### Undersøgelingsdesign:

Forsøget var designet som en multicenterundersøgelse (med deltagelse af 8 behandlingenheder i 6 byer) og var delt op i 2 selvstændige RCT. I alt indgik 549 personer i undersøgelse. Det ene RCT sammenlignede effekten af rygeheroin<sup>s</sup> med effekten af peroral metadonbehandling. Det andet RCT sammenlignede effekten af injicerbar heroin med peroral metadonbehandling. Grupperne der modtog heroin, fik også ordineret metadon til natten (for at undgå abstinenssymptomer).

I forsøget med rygeheroin blev 375 personer randomiseret til 3 grupper: A) En kontrolgruppe der i 12 måneder modtog standard peroral metadonbehandling (ca. 67 mg/dag) B) En eksperimentel gruppe der i 12 måneder modtog rygeheroin (gennemsnitligt 548 mg/dag) + metadon (gennemsnitligt 57 mg/dag) C) En sammenligningsgruppe, der først modtog 6 måneders standard metadonbehandling efterfulgt af 6 måneders heroin + metadon.

I forsøget med injicerbar heroin blev 174 personer randomiseret til 2 grupper: A) En kontrolgruppe der modtog standard peroral metadonbehandling (gennemsnitligt 71 mg pr.

dag. B) En eksperimentel gruppe der i 12 måneder modtog injicerbar heroin (gennemsnitligt 548 mg pr. dag) + metadon (gennemsnitligt 60 mg pr. dag).

Alle 5 grupper i begge forsøg havde adgang til standard medicinske og psykosociale ydelser.

Undersøgelsernes primære resultatmål er defineret som mindst 40 % forbedring i forhold til udgangsniveauet på mindst ét af områderne: fysisk, psykiatrisk, og social belastning, målt efter 12 måneder. Denne forbedring må ikke forekomme på bekostning af en forværring ( $\geq 40\%$ ) inden for et af de 3 områder og desuden skal forbedringen på 40 % være ledsaget af en nedgang ( $\geq 20\%$ ) i forbruget af kokain og amfetamin. Sekundære resultatmål er bl.a. retentionsrate.

Deltagerne blev interviewet og vurderet hver 2. måned. I nedenstående tabel ses de anvendte effektvariable og tilknyttede måleværktøjer:<sup>t</sup>

Område	Måleredskab	Beskrivelse
Fysisk sundhedstilstand	EuropASI MAP-HSS	European Addiction Severity Index Maudsley Addiction Profile – Health Symptoms Scale
Psykiatrisk status	EuropASI CID I SCL-90	European Addiction Severity Index: Generel psykiatrisk status Composite International Diagnostic Interview (DSM- IV diagnose) Symptom CheckList
Social funktion	EuropASI Politiets journaler	European Addiction Severity Index: Social funktion, beskæftigelsesmæssig situation og illegale aktiviteter
Stofmisbrug	EuropASI Urinalyse	European Addiction Severity Index: Heroin, metadon (legalt/illegal) og andre illegale stoffer. Derudover benzodiazepiner (legal/illegal) og alkohol.

#### Resultater:

Den eksperimentelle behandling med heroin + metadon i 12 måneder var signifikant mere effektiv end metadonbehandling alene. I inhalationsgruppen (rygeheroin) var forskellen på 22,8 % (95% CI: 11,0%; 34,6%). I den injicerbare gruppe var forskellen på 24,3 % (95% CI: 9,6%; 39,0%).

Retentionsraten i inhalationsgruppen var efter 12 måneder på 68 % og på 87 % i kontrolgruppen. I gruppen der modtog injicerbar heroin var retentionsraten efter 12 måneder på 72 % og i kontrolgruppen på 85 %.

Afbrydelse af heroinbehandling resulterede i en hurtig forværring i 82 % af deltagerne.

#### Vurdering

##### Forsøgets målgruppe:

I det hollandske forsøg var der defineret et sæt af inklusionskriterier hvoraf størstedelen ses herunder:

- Mindst 5 års heroinafhængighed.
- En minimum metadondosis på 50 mg (inhalationseksperimentet) eller 60 mg (injektionsforsøget) i en uafbrudt 4 ugers periode indenfor de sidste 5 år
- I det foregående år været registreret i et metadonprogram og i de sidste 6 måneder været i regelmæssig kontakt med metadonprogrammet

- d) Kronisk heroinmisbrug og tidligere behandlet uden succes i metadonvedligeholdelsesprogram
- e) Daglig eller næsten daglig brug af illegal heroin
- f) Dårlig/inadækvat fysisk og/eller psykisk og/eller social funktion
- g) Indtagelse af heroin som intravenøs injektion eller inhalation
- h) Mindst 25 år gammel
- i) Legal opholdstilladelse eller statsborger i Holland
- j) Registreret som bosiddende i byområdet for det aktuelle behandlingscenter i mindst 3 år.

Eksklusionskriterierne, hvoraf udvalgte ses herunder, skulle sikre at de stofmisbrugere, som man skønnede kunne bringe gennemførelsen af eksperimentet i fare, blev frasorteret.

- k) Stofmisbrugere med svære medicinske, psykiatriske og sociale problemstillinger som kontraindicerede en deltagelse i eksperimentet
- l) Stofmisbrugere med svære medicinske, psykiatriske og sociale problemstillinger, som indebar en risiko for eksperimentets gennemførelse
- m) Stofmisbrugere, som har en historie med eksempler på aggressiv adfærd, som forventes at kunne påvirke muligheden for gennemførelse af eksperimentet og/eller andre stofmisbrugeres deltagelse i eksperimentet.

Umiddelbart kan eksklusionskriterierne give en fornemmelse af, at de hårdest belastede stofmisbrugere med svært fysisk og psykisk nedsat funktion ikke indgik i forsøget. Ser man på de personer der faktisk indgik i injektionsforsøget, viser det sig dog at det var en særdeles belastet gruppe der indgik, men de allerhårdest belastede stofmisbrugere med psykisk sygdom indgik ikke i forsøget:

- Gennemsnitlig alder 38,5 år
- HIV-positiv 13,8 %
- Aktuelt behov for behandling af somatiske lidelser 37,9 %
- I hel- eller delbeskæftigelse 12,1 %
- Hjemløs 13,8 %
- Gennemsnitlig varighed af heroinmisbrug 15,9 år
- Gennemsnitlig tid i metadonbehandling 12,1 år
- Gennemsnitligt antal dage med heroinmisbrug seneste måned 25,9
- Beløb i € anvendt på stoffer seneste måned 995.

#### Den psykosociale indsats – indhold, kvalitet og bias:

Den psykosociale indsats er ikke udførligt beskrevet i det hollandske forsøg. Det oplyses at kontrolgrupperne og de eksperimentelle grupper fik samme tilbud og den samme mængde af psykosociale og medicinske ydelser. Den psykosociale indsats var sammenlignelig med det tilbud om psykosocial støtte, der almindeligvis gives i det hollandske metadonprogram (standard psykosocial støtte). Alle deltagerne havde adgang til en socialarbejder og kunne efter eget ønske bruge de eksisterende sociale behandlings- og rådgivningsprogrammer.

Den psykosociale indsats og det at deltagerne indgik i en organiseret behandlingskontekst hvor der både tilbydes sundhedsfaglig og socialfaglig bistand<sup>u</sup> har haft en indflydelse på de bemærkelsesværdige resultater i kontrolgrupperne. Således er der sket en forbedring på 27 % for kontrolgruppen i inhalationsforsøget og på 31 % i injektionsforsøget. Også retentionsraten for kontrolgrupperne er bemærkelsesværdig, idet den er højere end i de eksperimentelle grupper (hhv. 87 % vs. 68 % i inhalationsgruppen og 85 % vs. 72 % i injektionsgruppen).

Kontrolgruppernes forbedring kan synes overraskende, da de blot modtog standard metadonbehandling, som de netop ikke tidligere havde profiteret af, idet deltagerne var karakteriseret som behandlingsresistente. Der kan være flere forklaringer på dette. Den første er at blot den øgede opmærksomhed det medfører at være med i et forsøg har en behandlingseffekt. Det er således i forskningen kendt at behandlingstiltag der foregår i en

systematisk, velkoordineret og monitoreret undersøgelse, har en bedre effekt end i undersøgelser af naturlige grupper, hvor organisering, monitorering og anden forskningsbetinget påvirkning er minimal.<sup>75</sup> Desuden har man gennem metaanalyser fundet frem til at behandlingseffekten i RCT er større end den behandlingseffekt, man finder i kvasi-eksperimentelle undersøgelser.<sup>77</sup> En anden forklaring er, at når man udvælger personer på baggrund af deres ringe helbredstilstand, vil man oftest ved en efterundersøgelse se en forbedring, uanset hvori behandlingen bestod. At meget høje (eller lave) måleværdier har tendens til at være mindre ekstreme, altså at være tættere på gennemsnitsværdien når efterfølgende målinger sammenlignes med første måling, betegnes som 'regression mod gennemsnittet' og er en fejlkilde ved ethvert behandlingsforsøg.

#### Forskernes konklusion:

De hollandske forskere konkluderer at deres forsøg leverer stærk evidens for virkningsfuldheden i at ordinere heroin (sammen med metadon) til den gruppe af misbrugere, som ikke er modtagelige for andre behandlingsformer. Den heroinstøttede behandling var således signifikant mere effektiv end metadonbehandling alene. Forskellen i behandlingssucceserne, målt ud fra det primære resultatmål, var 22,8 % for inhalationsforsøget og 24,3 % for injektionsforsøget. 49,7 % af misbrugerne i inhalationsgruppen opnåede en effekt af den heroinstøttede behandling og 55,5 % af misbrugerne i injektionsforsøget opnåede en effekt af den heroinstøttede behandling. 26,9 % af kontrolgruppen i inhalationsforsøget opnåede en effekt af metadonbehandling. 31,2 % af kontrolgruppen i injektionsforsøget opnåede en effekt af metadonbehandling.

De personer som responderede på behandlingen opnåede kliniske relevante forbedringer i helbred indenfor alle effektvariable. Det kunne konstateres at andelen i forsøgsgruppen, som efter afslutning ikke mere opfyldte inklusionskriterierne (om dårligt helbred) var betydeligt større end i kontrolgruppen (for injektionsgruppen 33% vs. 13%; forskel 20%; OR=3,3, for inhalationsgruppen 27% vs. 9%; forskel 17%; OR=3,5).

Praktisk og sikkerhedsmæssigt fungerede ordinationen af heroin uden alvorlige medicinske bivirkninger (ikke flere end hvad der normalt forekommer i metadonbehandling), og med et begrænset antal forstyrrelser af den offentlige orden.

Den gunstige virkning af heroinordination er knyttet til behandlingens fortsættelse. Således resulterede afbrydelse af den heroinstøttede behandling i en hurtig forværring af 82 % af deltagerne.

Sammenfattende kan det siges at ud af gennemsnitligt 1000 misbrugere har ca. 240 misbrugere klaret sig bedre med heroinstøttet behandling, end med metadonbehandling og ud af 1000 har ca. 470 ingen effekt opnået af den heroinstøttede behandling.

#### Afsluttende vurdering af det hollandske forsøg:

Det hollandske heroinforsøg er velplanlagt og velgennemført. Undersøgelsesdesignet er succesfuldt implementeret og både inklusions- og eksklusionskriterierne for deltagerne er klart beskrevet. Rekrutteringen af en tilstrækkelig stor forsøgspopulation til at kunne foretage robuste (dvs. god statistisk power) statistiske analyser var succesfuld.

Resultatmålene er klart formulerede, om end der har været fremført en kritik af succeskriteriet for det primære resultatmål, som tillader en forværring på op til 40 % indenfor ét af områderne: fysisk, psykiatrisk, og social belastning.<sup>26;70</sup> Denne kritik afvises af de hollandske forskere, som undervejs i forsøget afprøvede et succeskriterium der ikke tillod nogen

forværring, men stadig opnåede resultater der viste at heroinstøttet behandling var mest effektiv.<sup>71</sup>

Det hollandske forsøg har med sit forsøgsdesign, der indebærer at alle grupper har modtaget den samme psykosociale intervention (dog foregik ordinationen af heroin i nyetablerede klinikker og ordinationen af metadon skete i sædvanlige metadonklinikker), vist at den dokumenterede forskel mellem den heroinstøttede behandling og metadonbehandlingen ikke skyldes forskelle i psykosocial indsats. Således er der taget højde for et af de centrale kritikpunkter af det schweiziske forsøg.

Forsøgsgruppernes bedre resultater leverer således evidens for at heroinstøttet behandling er signifikant bedre end metadonbehandling for den pågældende målgruppe. Men det kan ikke konkluderes at den bedre effekt af den heroinstøttede behandling kan tilskrives heroinens farmakologiske virkninger, idet mange deltagere fra kontrolgrupperne skaffede sig lignende mængder illegalt heroin. Det er mere sandsynligt at de bedre resultater i forsøgsgruppen skyldes den adfærdsregulering der ligger i at kunne få stoffet ordineret uden at begå kriminalitet, samt i at indtage det under kontrollerede og hygiejniske forhold.

#### Opfølgende undersøgelser:

En opfølgende undersøgelse på det hollandske forsøg byggende på aggregerede (pooled) data fra inhalations- og injektionsforsøget, nuancerer resultaterne yderligere.<sup>78</sup> I undersøgelsen konkluderes det at blandt de personer som indgik i inhalations- og injektionsforsøget, var effekten af den heroinstøttede behandling størst blandt dem der tidligere havde været i behandling byggende på afholdenhed. Disse personer havde således signifikant større udbytte af heroinstøttet behandling end af metadonbehandling (61% vs. 24%) og personer uden erfaring med behandling byggende på afholdenhed havde lige så stort udbytte af den heroinstøttede behandling som af metadonbehandlingen (39% vs. 38%). Forfatterne fremkommer med en mulig forklaring på dette: personer der tidligere har deltaget i behandling byggende på afholdenhed, er bedre til at efterleve strenge behandlingsregler og er på denne måde bedre motiverede til at deltage i heroinbehandling.

#### Politiske konsekvenser

Det hollandske heroinforsøg er det første større RCT, der leverer evidens for effektiviteten af heroinstøttet behandling. Forsøgets resultater har i Holland ført til at den hollandske regering i 2004 besluttede at godkende heroinstøttet behandling som en behandlingsform på linje med andre eksisterende behandlingsformer (f.eks. metadonbehandling).

På nuværende tidspunkt er ca. 400 personer i heroinstøttet behandling i ni forskellige byer. Det forventes at heroinstøttet behandling vil blive tilgængeligt for 800 – 1000 personer i 12 – 15 større hollandske byer. Der er årligt afsat 5 millioner € til behandlingen. Kun alvorligt syge og kroniske heroinmisbrugere, som ikke har kunne drage nytte af andre behandlingsformer, kan modtage heroinstøttet behandling.

I 2006 godkendte det hollandske 'Medicines Evaluation Board' (svarende til Lægemiddelstyrelsen i DK) at godkende inhalabelt og injicerbart heroin som et medicinsk produkt til behandlingen af behandlingsresistente heroinmisbrugere, der er karakteriseret ved dagligt heroinmisbrug, dårlig funktion, som ikke har haft nytte af mindst én deltagelse i et metadonbehandlingsprogram og som på nuværende tidspunkt deltager i et metadonbehandlingsprogram.<sup>18,79</sup>

## Det spanske heroinforsøg

Spanien har 150.000 – 250.000 heroinmisbrugere. Det estimeres at 40 – 60 % af heroinmisbrugerne er i behandling.<sup>17</sup>

I april 2001 godkendte det spanske narkotika agentur den kliniske brug af heroin. En regeringskommission godkendte samtidig heroinforsøg. Forsøgene skulle opfylde følgende fem kriterier:

1. inkludere en kontrolgruppe,
2. være støttet af en officiel videnskabelig institution,
3. overvåges af sundhedsministeriet,
4. evalueres af WHO
5. og misbrugerne skal ikke forsætte heroinbehandlingen efter forsøgets afslutning.<sup>80</sup>

P.t. har de føderale myndigheder godkendt to forsøg med heroinordination i Spanien.<sup>18</sup> Det andalusiske forsøg beskrives herunder og det catalanske forsøg beskrives under igangværende, da forsøgets resultater endnu ikke er publiceret.

### Resume

#### Baggrund:

I Andalusien er ca. 20.000 personer i metadonbehandling (tal fra 2002) og på trods af denne behandlingsforms effektivitet, er der stadig en lille gruppe, som vedbliver med at indtage illegalt heroin. Målgruppen for det spanske forsøg<sup>6</sup> er denne lille gruppe af heroinafhængige som i mange år har brugt heroin, som ikke har haft gavn af metadonbehandling og som udover at være socialt ekskluderede, har alvorlige fysiske og mentale problemer. Det spanske forsøg blev udført i byen Granada.

#### Tidsperiode:

2003 – 2004.

#### Formål:

Formålet med det spanske forsøg er gennem 9 måneder at sammenligne effekten af injicerbar ordineret heroin med effekten af peroral ordineret metadon, på deltagerne (n=62) fysiske- og mentale helbred og sociale integration.

#### Undersøgelhedsdesign:

Forsøget er designet som et åbent RCT. Inklusionskriterierne er: alder over 18 år, bosiddende i Granada i mindst ét år, intravenøs brug og afhængighed af opioider i mindst 2 år (ifølge ICD-10), mindst to tilfælde af metadonbehandling, mindst ét af følgende symptomer: infektionssygdom som følge af intravenøst stofmisbrug, mentale helbredsproblemer og sociale adfærdsforstyrrelser (ifølge ASI (Addiction Severity Index) skalaen). Deltagerne blev rekrutteret direkte fra gader, behandlingssteder og velkendte mødesteder for stofmisbrugere. Deltagere randomiseret til kontrolgruppen (n=31) fik udleveret metadon én gang om dagen (105 mg pr. dag). Deltagere i den eksperimentelle gruppe (n=31) fik intravenøs heroin to gange om dagen (274,5 mg pr. dag) (morgen og aften), samt en dosis metadon (42,6 mg pr. dag) som skulle indtages peroralt kl. 20.

Begge grupper modtog medicinsk og psykosocial behandling. Den medicinske intervention bestod af behandling af følgesygdomme og den psykosociale intervention bestod af bistand til

løsning af juridiske problemer, hjælp til at finde bolig og anden social hjælp. Herudover blev der også tilbudt psykiatrisk behandling og psykoterapi. Den psykosociale intervention var ikke standardiseret, forstået på den måde at alle deltagere modtog præcis den samme hjælp. Indsatsen blev derimod fortaget på baggrund af et individuelt skøn og det var ikke obligatorisk for deltagerne at bruge de psykosociale tilbud.

#### Resultater:

Effekt mål blev opgjort i ved start og efter 3, 6 og 9 måneder. Dataindsamlingen skete ved interviews. Analysen blev foretaget efter intention-to-treat princippet. Effektmålene var: helbredstilstand, livskvalitet, stofrelaterede problemer, brug af illegal heroin, risikoadfærd for HIV og hepatitis C, psykologiske-, familiemæssig-, og sociale status. Der blev målt efter skalaerne: ASI, OTI, SCL-90 og SF-12.

Begge grupper opnåede væsentlige forbedringer. Den eksperimentelle gruppe opnåede større forbedringer i fysisk helbredstilstand (forbedringen var 2,5 gange større;  $p=0,034$ ) og i risikoadfærd for at få HIV (forbedringen var 1,6 gange større;  $p=0,012$ ). Den eksperimentelle gruppe nedsatte også sit forbrug af illegalt heroin, fra 25 dage/måned til 8 dage/måned (målt på ASI;  $p=0,020$ ) og havde en stigning i dage uden stofrelaterede problemer (forbedringen var 2,1 gange større;  $p=0,004$ ), samt havde en nedgang i kriminelle aktiviteter (fra 11 dage/måned til  $<1$  dag/måned;  $p=0,096$  mellem grupperne). Der var ingen signifikant forskel i retentionsrate og på de psykosociale variable (undtaget involveringen i kriminalitet) mellem de to grupper.

#### Vurdering

Forfatterne til artiklen er godt klar over at det spanske forsøgsdesign har visse begrænsninger. Den lille undersøgelsespopulation ( $n=62$ ) og deraf manglende statistisk power begrænser rækkevidden af de konklusioner, der kan drages fra forsøget.

Den psykosociale indsats omfattede et bredt spektrum af forskellige tilbud (bistand til løsning af juridiske problemer, hjælp til at finde bolig og anden social hjælp, psykiatrisk behandling og psykoterapi), men var ikke standardiseret og blev givet på baggrund af individuelle behov. Desuden var forsøgsdeltagerne ikke forpligtede til at bruge den psykosociale hjælp, der blev tilbudt. I den eksperimentelle gruppe var antallet af deltagere der modtog psykologisk hjælp større end i kontrolgruppen (8 vs. 5).

En forklaring på at der ingen signifikant forskel var på retentionsraten mellem de to grupper kunne være, at metadongruppen modtog en optimeret metadonbehandling med forholdsvis høje doser metadon (gennemsnitligt 105 mg pr. dag). Sammen med løftet om efter forsøgets afslutning at kunne overgå til heroinstøttet behandling og sammen med den psykosociale indsats, har dette være medvirkende til at fastholde kontrolgruppen i behandlingen.

De spanske forskere konkluderer på baggrund af forsøgets resultater, at ordinationen af heroin (i kombination med metadon til natten) til særligt belastede stofmisbrugere, der ikke har haft gavn af anden behandling, er både sikkert og gennemførligt. De spanske forskere understreger samtidig at ordinationen af heroin, ikke er en førstevalgsbehandling, men er et alternativ til de personer der igennem deres misbrugskarriere ikke har forbedret sig med andre behandlinger.

Det spanske forsøg har dokumenteret at heroinstøttet behandling, under de særlige forhold der gjorde sig gældende i det spanske forsøg, for bestemte variable (fysisk helbred, risikorelateret opførsel for at få HIV, forbrug af illegalt heroin, stofrelaterede problemer, kriminalitet), er mere effektivt en metadonbehandling. Grundet forsøgspopulationens begrænsede størrelse, og manglende standardisering af den psykosociale indsats, er det ikke entydigt klart om forsøgets

resultater kan ekstrapoleres til en anden kontekst. Der er således, gennem det spanske forsøg, fundet evidens for heroinstøttet behandlings effektivitet, men rækkevidden og generaliserbarheden af denne evidens er begrænset.

### Politiske konsekvenser

Det spanske narkotikaagentur har ikke vurderet det andalusiske forsøgs resultater som konklusive og på nuværende tidspunkt er der ingen planer om at heroinstøttet behandling bliver godkendt som en normal behandlingsform.<sup>18</sup>

## Det tyske heroinforsøg

I dette afsnit vil baggrunden, formålet, undersøgelsesdesignet og resultaterne af det tyske heroinforsøg<sup>7;12;13</sup> blive opsummeret. Afslutningsvis vil der være en samlet vurdering af forsøget. Da det tyske forsøg ikke tidligere er beskrevet/evalueret i dansk videnskabelig litteratur, vil forsøget blive gennemgået grundigt.

### Resume

#### Baggrund:

Det tyske forsøg med heroinstøttet behandling af opioidafhængige er det hidtil største randomiserede forsøg, der undersøger effekten af intravenøs heroinbehandling overfor effekten af peroral metadonbehandling.

Det tyske projekt er udført og finansieret af det tyske sundhedsministerium, de tyske delstater Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen og Hessen, samt byerne Hamborg, Hannover, Frankfurt, Köln, Bonn, Karlsruhe og München i fællesskab.

Tyskland har siden 1987 haft erfaringer med metadon vedligeholdelsesbehandling.<sup>81</sup>

Det tyske forsøg med heroin er inspireret af de schweiziske og hollandske forsøg, hvor også hovedsagligt peroral ordination af metadon sammenlignes med ordination af injicerbar heroin. Centralt i det tyske forsøg er, at uddelingen af heroin sker indenfor en struktureret og kontrolleret behandlingsramme. Fokus er på de hårdest belastede stofmisbrugere, som ikke har kunne nås af det etablerede behandlingssystem, men som har behov for behandling pga. af deres helbredstilstand eller aktuelle livssituation ('ikke i kontakt'), eller som ikke har kunnet drage nytte af den eksisterende vedligeholdelsesbehandling med metadon ('mislykket metadonbehandling'). Undersøgelsen skal på denne måde afklare, hvor virkningsfuld heroinbehandling er sammenlignet med en velundersøgt standard peroral metadonbehandling.

#### Tidsperiode:

2003 – 2004.

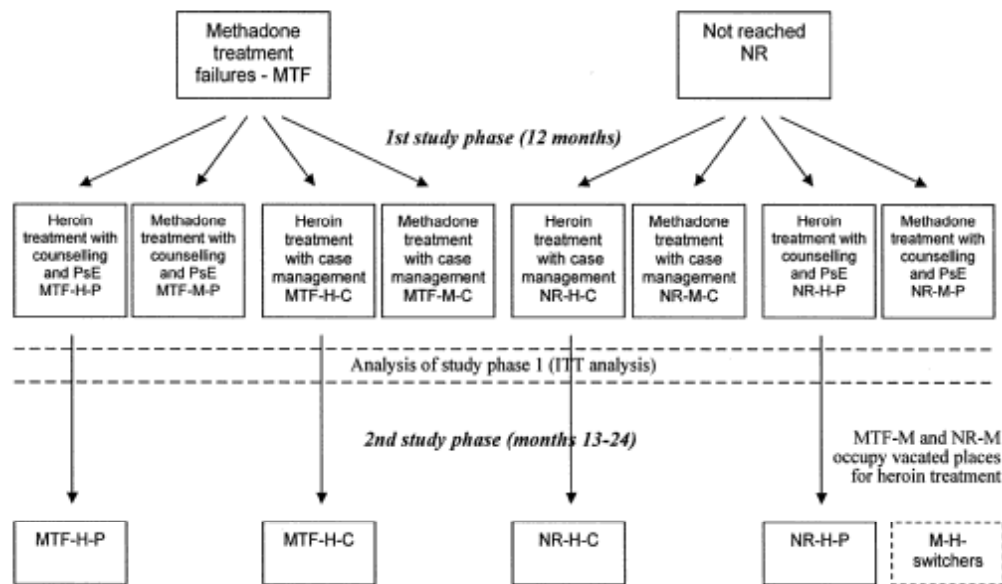
#### Formål:

Hovedformålet var at undersøge om ordination af injicerbar heroin, sat overfor metadonbehandling (peroralt indtaget) ville have en bedre effekt med hensyn til helbredsstabilisering og formindsket brug af ulovlige rusmidler. Målgruppen for forsøget var personer der ikke havde reageret tilstrækkeligt positivt på metadonbehandling eller ikke havde kontakt til behandlingssystemet. Den hypotese, der testes, er således, om ordinationen af injicerbar heroin i en struktureret og kontrolleret behandlingsramme er bedre til at sikre de mål, som normalt forbindes med behandling af stofmisbrugere: skadesreduktion, integration i behandlingssystemet, en reduktion i forbruget af illegale stoffer og en reduktion af dertil hørende problemer, en forbedring af det fysiske og psykiske helbred, en forbedring af den sociale situation, en reduktion af stofrelateret kriminalitet, samt en høj andel der fastholder behandlingen (retentionsraten).

#### Undersøgelsesdesign:

Første fase af det kliniske forsøg var designet som en 4x2 stratificeret, randomiseret, multicenterundersøgelse (undersøgelsen foregik i 7 undersøgelsescentre). Det ses skitseret i figuren<sup>v</sup> herunder:

Figure 0.1  
Strata and groups of the clinical trial of heroin assisted treatment in study phases 1 and 2



Der er 2 hovedgrupper, 'mislykket metadonbehandling' (MTF), som er heroinafhængige der ikke har haft tilstrækkelig gavn af metadonbehandlingen og 'ikke i kontakt' (NR), som er heroinafhængige der ikke har haft nogen effektiv kontakt med behandlingssystemet. Deltagere fra begge hovedmålgrupper, som opfyldte inklusionskriterierne, blev randomiseret til 8 grupper med 140 deltagere i hver gruppe.

De eksperimentelle grupper bestod af: heroin behandling med efterfølgende case management (MTF-H-C) og (NR-H-C), heroin behandling med efterfølgende psykoedukation og narkorådgivning (MTF-H-P) og (NR-H-P). Kontrolgrupperne bestod af: metadon behandling med efterfølgende case management (MTF-M-C) og (NR-M-C), samt af metadon behandling med psykoedukation og narkorådgivning (MTF-M-P) og (NR-M-P).

I de eksperimentelle grupper bestod behandlingen af en daglig uddeling af heroin forberedt til intravenøs injektion (selvadministreret indtagelse under overvågning), efterfulgt af en lægeundersøgelse og psykosocial behandling (enten case management eller psykoedukation og narkorådgivning). Heroin uddeles 3 gange om dagen (morgen, middag, aften) sammen med en dosis metadon til natten. Den maksimale daglige dosis af heroin var 1.000 mg, den individuelle maksimale dosis var 400 mg, der var også mulighed for metadonindtagelse om natten (max. 60 mg). Den gennemsnitlige daglige dosis af heroin over de 24 måneder var 452 mg

I kontrolgrupperne blev metadon udleveret én gang daglig, ingen dosisgrænse. Den individuelle dosering justeret efter stabil tilstand (typisk lå den daglige metadondosis på 40 til 160 mg).

I alt 8 grupper modtog således forsøgsbehandlingen over 12 måneder i første undersøgelsesfase (n= 1.015 deltagere). Herefter kunne deltagerne gå videre til anden undersøgelsesfase, som også varede i 12 måneder.

I den anden undersøgelsesfase, som også forløb over 12 måneder, fik deltagerne fra forsøgsgruppen som gennemførte den første fase af undersøgelsen, mulighed for at forsætte

heroinbehandlingen. Deltagerne fra kontrolgruppen fik tilbud om at overtage ledige pladser i heroinbehandlingsforløbet.

To primære resultatmålinger var i fokus for analyserne:

A) Helbredsforbedring på mindst 20 % fra udgangspunktet og frem til undersøgelsen efter 12 måneder. Helbredsforbedringerne måles på OTI helbredsskalaen (The Opiate Treatment Index)<sup>82</sup> eller den psykologiske helbredsskala SCL-90-R (Symptom Checklist 90 items, revised).

B) Et faldende forbrug af ulovlige rusmidler. Respons hvis brugen af gadeheroin er faldet markant (ikke mere end 2 positive urintest ud af i alt 5 efter 12. måned), og hvis brugen af kokain ikke er steget (målt gennem analyser af hår og selvrapportering).

Undersøgelsen succeskriterium var hvis begge primære resultatmålinger viste en signifikant fordel af heroinbehandlingen sammenlignet med metadonbehandlingen.

#### Resultater:

Analysen blev udført som en *intention-to-treat* analyse af alle randomiserede deltagere  $n=1015$ . Frafaldne blev kodet asymmetrisk ifølge den konservative worst-case strategi: frafaldne fra heroingruppen, blev anset som ikke-profiterende af behandlingen, frafaldne fra metadongruppen, blev anset som profiterende af behandlingen.

Resultaterne fra undersøgelsens to primære målinger viste at heroinbehandling er signifikant bedre end metadonbehandling. Med heroinbehandling opnåede man større helbredsforbedringer, 80 % i heroingruppen vs. 74 % i metadongruppen (OR=1,41, 95% CI 1,05-1,89,  $P=0,0023$ ) og for et faldende forbrug af illegale rusmidler 69,1 % i heroingruppen vs. 55,2 % i metadongruppen (OR=1,85, 95% CI 1,43-2,40,  $P<0,001$ ).

Det konkluderes således, at heroinbehandlingen er mere virkningsfuld end substitutionsbehandlingen med metadon. Heroinbehandlingen er også metadonbehandlingen overlegen, når det gælder deltagere, som har reageret positivt på begge primære resultatmålinger: (heroin: 57,3 %, metadon 44,8 %) (OR=1,67, 95% CI 1,30-2,14,  $P<0,001$ ).

Der kunne ikke påvises nogen statistisk signifikant betydning af faktorerne: målgruppe 'mislykket metadonbehandling' vs. målgruppe 'ikke i kontakt' eller 'psykosocial behandlingsform' (psykoedukation vs. case management).

Retentionsraten for heroinbehandlingen er på 67 % efter 12 måneder. For metadongruppen er retentionsraten på 39 %. Alt i alt stoppede 486 deltagere før forsøgets afslutning (47,1 %).

434 deltagere påbegyndte den anden undersøgelsesfase. 344 fortsatte med heroinbehandlingen (79,3 %) og 90 deltagere skiftede over fra metadonbehandlingen (20,7 %). De 434 deltagere blev, i overensstemmelse med undersøgelseskonceptet, fordelt på 4 grupper af ca. samme størrelse. Fire femtedele af deltagerne i anden undersøgelsesfase gennemførte behandlingen. Ud af i alt 515 deltagere, der blev randomiseret til heroingruppen, var 55 % stadig i behandling efter 24 måneder.

De deltagere, der skiftede fra metadon til heroin efter 1. undersøgelsesfase, indhentede de andre heroinpatienter i behandlingens andet år. I relation til kriterierne 'forbedret helbred' og 'reduceret forbrug af ulovlige rusmidler', var der efter 24 måneder ingen signifikant forskel mellem gruppen, der havde fået heroin i to år og gruppen der havde skiftet fra metadon til heroin efter et år.

Gruppen, der havde modtaget heroinbehandling i 2 år fortsatte med at drage nytte af behandlingen. Statistiske signifikante forbedringer af det fysiske og psykiske helbred kunne også observeres i det andet år. Nedgangen i brug af illegale rusmidler fortsatte også i anden undersøgelsesfase. Heroinmodtagerne i den anden undersøgelsesfase forbedrede også deres sociale situation, stabiliserede deres boligsituation og havde en positiv udvikling i deres fritidsaktiviteter. På det erhvervmæssige område skete der en 11 % stigning i antallet af deltagere med fast arbejde (til 27 % efter to års heroinbehandling).

## Uddybning af undersøgelsesdesignet

### Beskrivelse af forsøgets målgruppe:

De hårdest belastede stofmisbrugere med svært fysisk og psykisk nedsat funktion er forsøgets målgruppe. De allerhårdest belastede misbrugere med svært fysisk og psykisk nedsat funktion, kan jf. eksklusionskriterierne, ikke deltage i forsøget. Inklusions- og eksklusionskriterierne ses herunder:

- a) Mindst 23 år gammel
- b) Mindst 5 års afhængighed af opiat
- c) Nuværende opioidafhængighed svarende til ICD-10<sup>w</sup>
- d) Daglig, hovedsagelig intravenøs heroin brug eller forsæt heroin brug under vedligeholdelsesbehandling.
- e) Dårligt fysisk helbred (OTI-score  $\geq$  13) eller
- f) Dårligt psykisk helbred (GSI T-score  $\geq$  60)
- g) Ikke i kontakt med behandlingssystemet gennem de seneste 6 måneder ('ikke i kontakt') eller
- h) Negativt forløb med vedligeholdelsesbehandling ('mislykket metadonbehandling')
- i) Bosiddende i den by eller region hvor behandlingen foregår i mindst 12 måneder.

### Eksklusionskriterierne var:

- a) Personer som kan forventes at skulle afsone en fængselsstraf inden for tre måneder
- b) Personer som frivilligt har stoppet deres misbrug i mindst to måneder, inden for de sidste 12 måneder
- c) Epilepsi eller krampeanfald inden for de sidste 12 måneder
- d) Overfølsomhed overfor teststofferne
- e) Jævnligt indtag af MAO-hæmmere (Monoaminoxidase)
- f) Alvorlig astmatisk bronkitis eller COPD (Cor pulmonale)
- g) Alvorlig hjertearytmi
- h) Forstørret prostata (med urinretention)
- i) Urinrørsforsnævring
- j) Livstruende leversygdom
- k) Alvorlige nyreproblemer
- l) Insulinafhængig diabetes mellitus
- m) Dianogsticeret ondartet svulst indenfor de sidste seks måneder
- n) Gravide eller ammende mødre
- o) Personer som ikke kan efterkomme forsøgets betingelser, pga. af alvorlig fysisk eller mental sygdom.

Forsøgsdeltagerne var hovedsagligt tyske mænd midt i 30'erne. De må alle anses for at høre til den gruppe af stofmisbrugere, der er allermest belastet og afhængige af behandlingssystemet. Forsøgsdeltagerne var næsten alle tidligere straffet, de levede næsten udelukkende af overførelsesindkomster og ulovlige indtægter, og 4 ud af 5 var forgældet med gennemsnitligt 15.000 – 20.000 €. Deltageres helbred var særdeles ringe med gennemsnitligt 19 symptomer på OTI helbredsskalaen. Et flertal lider af hepatitis C virus infektion, og 11,4 % af MTF og 6,9 % af NR patienterne er HIV positive.<sup>x</sup>

Deltageres psykiske tilstand er også særdeles dårlig. Størstedelen scorer 70 point på SCL-90-R skalaen. 30 % af deltagerne når den højeste score på 80 point. To ud af fem deltagere har mindst én gang forsøgt selvmord. 60 % af deltagerne havde en livslang diagnose på skizofreni, vrangforestillinger, affektive lidelser, neurotiske eller angstmæssige lidelser.

Deltagernes erfaringer med narkotika er omfattende. Næsten alle havde indtaget heroin intravenøst (gennemsnitligt i 13- 14 år) og ¾ havde indtaget kokain i måneden inden undersøgelsens start. Mere en halvdelen havde også et blandingsmisbrug bestående af benzodiazepiner. Ca. 2/3 til 3/4 havde oplevet at tage en overdosis (gennemsnitligt 6 gange). Risikofyldt sundhedsadfærd indenfor de sidste 6 måneder, i form af deling af nåle (9 %) eller injektionsudstyr (18% - 20%), var også udbredt blandt deltagerne.

#### Den psykosociale indsats – indhold, kvalitet og bias:

I det tyske forsøg tager man igennem forsøgsdesignet højde for den kritik, som bl.a. WHO i en ekstern evaluering af det schweiziske heroinforsøg fremkom med: At det ikke var muligt at afgøre om de helbredsforbedringer heroinmodtagerne opnåede, var "... causally related to heroin prescription per se or a result of the impact of the overall treatment programme" <sup>48</sup>

For at sikre sig imod den velkendte bias<sup>30</sup>, at en intensiveret psykosocial indsats har været udslagsgivende for undersøgelsens resultater, varierer behandlingsrammen systematisk med hensyn til psykosocial medbehandling. Derfor udføres undersøgelsen i 4 forskellige rammer: 1) heroin + case management eller 2) heroin + stof rådgivning inkluderende psykoedukation eller 3) metadon + case management eller 4) metadon + stof rådgivning inkluderende psykoedukation.

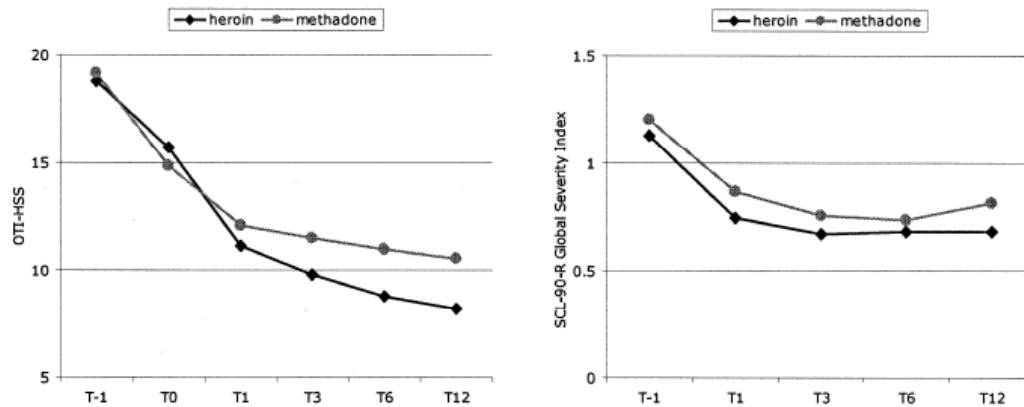
Forsøgsdesignet muliggør en sammenligning af to forskellige psykosociale indsatser under ens medicinske behandlingsforhold. Både den eksperimentelle gruppe og kontrolgruppen udsættes for en ens psykosocial indsats. På denne måde sikres det, at heroinbehandlingens positive resultater ikke kan henføres til forskelle i den psykosociale indsats. Den andel af behandlingens effekt, der kan tilskrives den psykosociale indsats, kan dog igennem forsøgsdesignet ikke kvantificeres, da der ikke i forsøget indgår en eksperimentelgruppe og en kontrolgruppe, der udelukkende modtager hhv. heroin og metadon, uden efterfølgende psykosocial indsats.

Forfatterne er klar over, at en del af den positive effekt af heroin- og metadonbehandlingen ikke udelukkende er induceret af substitutionsbehandlingen, men er et resultat af den indledende sundhedsfaglige indsats. De forbedringer i helbredstilstanden, målt på OTI skalaen, som indtrådte inden behandlingens start, dvs. mellem *baseline* undersøgelsen (de indledende helbredsundersøgelser) (T<sub>-1</sub>) og behandlingens start (T<sub>0</sub>), kan forklares med, at blot patienternes forventning om at påbegynde en behandling tilsammen med de indledende lægeundersøgelser, har en positiv effekt på deltagerne helbredstilstand.

Metodologisk kan denne indledende forbedring, inden den egentlige behandling start, altså forklares med en psykosocial bias fra det strukturerede behandlingsmiljø, samt regression mod midten, hvilket betyder at det ikke er sandsynligt, at der ville opnås lige så ekstreme værdier (helbred målt på OTI skalaen) i en senere genundersøgelse. Det skal dog også tilføjes, at deltagerne helbred, der gennemsnitligt scorede 19 point på OTI skalaen, var særdeles dårligt, og hermed er det forventeligt at så godt som enhver intervention vil lede til forbedringer i helbredstilstanden. Nedenstående figur illustrerer dette: <sup>9</sup>

Figure 7.2

Changes of physical health according to the OTI health scale (left-hand) and mental health according to the Global Severity Index (GSI) of the SCL-90-R<sup>a)</sup> (right-hand) in the course of the study<sup>b)</sup>



Det kan virke overraskende at 44,8 % (tal for begge primære resultatmål (forbedret helbred og faldende forbrug af illegale stoffer)) har draget nytte af metadonbehandlingen. Dette viser hvor stor betydning et velorganiseret behandlingsmiljø og tilknyttet psykosocial indsats har overfor en gruppe, som tidligere ikke har haft nytte af metadonbehandling. Også i det hollandske forsøg var der en stor effekt i kontrolgrupperne som modtog metadonbehandling. Der henvises til dette afsnit for en uddybning af dette forhold.

Rammerne for den psykosociale indsats er baseret på jævnlig kontakt af forskellig intensitet med en ansvarlig rådgiver. Der er to forskellige psykosociale behandlinger:

- A) Case Management med det integrerede element *Motivational Interviewing*
- B) Psykoedukation og narkorådgivning

De to psykosociale indsatser er forskellige, men sammenlignes under ens medicinske behandlingsforhold.

A) Under et Case Management forløb tager en socialarbejder fra afhængighedscenteret kontakt til deltageren og bibeholder denne kontakt over hele behandlingsforløbet. Der er mindst en kontakt om ugen mellem deltageren og behandleren. Case Management kan beskrives som et struktureret og personcentreret interventionskoncept, baseret på det princip, at deltagere med individuelle behov tilbydes ressourcer fra en behandler. Der er 6 trin i et behandlingsforløb: 1) aftale om samarbejde, 2) vurdering, 3) aftale om det mål der skal nås og plan over den hjælp der er behov for, 4) udførelse (inkl. mediation, organisering og koordination), 5) kontrol og genvurdering, 6) evaluering. Alle trin dokumenteres. Case management er en betegnelse for den organisatoriske ramme for aktiviteterne, og motivationel interviewing er betegnelsen for den rådgivningsmetode der benyttes.

B) Deltagerne er tilknyttet et rådgivningscenter, som sørger for psykoedukation og rådgivning i gruppeterapisammenhæng. Indsatsen består af 12 standardiserede sessioner. Indsatsen er problem- og færdighedsorienteret og kræver den enkelte deltagers aktive involvering og har fokus på tilegnelse af hensigtsmæssige copingstrategier. Centrale temaer for længerevarende stofmisbrugere, som der tages fat på i indsatsen er: at se stofmisbruget og afhængigheden i øjnene, fokus på sundhed og følgesygdomme, sociale kontakter og kommunikation,

håndtering af tilbagefald og fokus på problemløsningsstrategier og selvhjælp. Indsatsen bestod af en ugentlig session over en periode af 3 måneder.

De psykosociale indsætter i det tyske forsøg kan, ifølge internationale definitioner af psykosocial indsats, begge karakteriseres som standardbehandlinger (men ifølge en dansk definition som en udvidet behandling).<sup>83</sup> Det fremgår ikke eksplicit i den tyske undersøgelse at behandlingen er en standard behandling, men dette kan udledes fra behandlingshyppigheden (for Case Management: ca. én ugentlig kontakt, for Narkotikarådgivning og psykoedukation: én ugentlig kontakt over en periode på 3 måneder). Behandler-klient ratioen er 1 : 25. Denne ratio bør ifølge Pedersen<sup>7</sup> ikke overstige 1 : 15/20, da undersøgelser har vist, at behandler-klient ratioen er et afgørende parameter i behandling. Pedersen henviser til en metaanalyse af Prendergast et al,<sup>77</sup> der påviser at 2 vigtige parametre (ud af 7 i alt), som viste en signifikant sammenhæng med effekt, var behandler-klient ratio og udsættelsen for behandling (treatment exposure, i.e. en sammenkædning af antallet af timer i direkte behandlingskontakt (intensity) og tid i behandling (duration/retention)).<sup>83</sup>

Det er svært, ud fra den tyske undersøgelse at konkludere noget om kvaliteten i den psykosociale indsats. En egentlig rangordning ud fra type af psykosocial indsats er ikke mulig, da effekt i højere grad er afhængig af indsatsens intensitet og varighed. Dog er Case Management en metode som vurderes positivt i en dansk evaluering af udvidet psykosocial indsats i metadonbehandling.<sup>84</sup>

## Vurdering

### Forskernes konklusion:

Undersøgelsergruppen bag det tyske forsøg konkluderer at heroinbehandling viser en signifikant fordel frem for metadonbehandling for begge primære resultatmålinger. Med heroinbehandlingen opnåede man signifikant bedre resultater hvad angår helbredstilstand, såvel som faldende forbrug af ulovlige rusmidler.

Slås de to primære resultatmål (forbedret helbred og faldende forbrug af illegale stoffer) sammen har 57,3 % af deltagerne draget nytte af heroinbehandlingen, og 44,8 % har draget nytte af metadonbehandlingen. Forskellen i behandlings-succeserne er således ca. 12 %. De 12 % bygger på en konservativ analysestrategi, hvor frafaldne fra den eksperimentelle gruppe kodes som ikke-profiterende af behandlingen og frafaldne fra kontrolgruppen kodes som profiterende af behandlingen. Dette bevirker at effekten af heroinbehandlingen undervurderes.

I en analyse, hvor alle frafaldne kodes som ikke-profiterende af behandlingerne, viser forskellen mellem den eksperimentelle gruppe og kontrolgruppen sig også at være større, end ved en *worst-case* analysestrategi, nemlig 17 %.

Sammenfattende kan det siges at ud af gennemsnitligt 1000 misbrugere har ca. 120 misbrugere klaret sig bedre med heroinstøttet behandling, end med metadonbehandling og ud af 1000 har ca. 430 ingen effekt opnået af den heroinstøttede behandling.

Sammenligningen af de to typer af psykosocial indsats viste, at rammerne for den psykosociale indsats i forsøgets fase 1 ingen signifikant indflydelse havde på behandlingens udfald. Efter 24 måneder ændrer billedet sig og behandlingssuccesen er signifikant større for den gruppe som modtog gruppebaseret psykoedukation og individuel narkorådgivning.

### Afsluttende vurdering af det tyske heroinforsøg:

Det tyske heroinforsøg kan karakteriseres som et særdeles velplanlagt og veludført forsøg med klart formulerede resultatmål. Undersøgellesdesignet blev succesfuldt implementeret og både inklusions- og eksklusionskriterierne for deltagerne er klart beskrevet. Det lykkedes at rekruttere en forsøgspopulation af en tilstrækkelig stor størrelse til at kunne lave valide statistiske analyser.

Undersøgellesdesignet er gennemtænkt og statistisk robust. Den konservative analysestrategi indebærende en *intention-to-treat* analyse med asymmetrisk kodning ifølge en worst-case strategi, gør at undersøgelsens resultater i høj grad er valide.

Der er enkelte problematiske aspekter omkring randomiseringen, der er medvirkende til forskellene i retentionsrate for den eksperimentelle gruppe og kontrolgruppen. For heroingruppen er retentionsraten på 67 % efter 12 måneder, og for metadongruppen er retentionsraten på 39 %, hvilket må karakteriseres som en særdeles lav fastholdelsesprocent. En af grundene til den lave retentionsrate for metadongruppen kan skyldes, at en del af deltagerne i denne gruppe slet ikke startede på behandlingen (28,8 %), da de var skuffede over 'det forkerte' resultat af randomiseringen (dvs. de ville hellere have været udtrukket til behandling med heroin). Især for gruppen 'mislykket metadonbehandling', som jo netop har haft negative erfaringer med metadonbehandling, var det demotiverende at blive udtrukket til kontrolgruppen, hvilket bevirkede at en del af denne gruppe frafaldt behandlingen eller aldrig mødte op til behandling.

Samlet set leverer det tyske forsøg solid evidens for en overlegenhed af heroinbehandling over for metadonbehandling for den gruppe af belastede misbrugere der ikke har kunne drage nytte af anden substitutionsbehandling. Set i lyset af raten af alvorlige bivirkninger (58 tilfælde af observerede alvorlige bivirkninger var højst sandsynligt relateret til heroinen (32,8%), i modsætning til 15 tilfælde (10,9%) i metadongruppen) understreger forfatterne, at heroinbehandling ikke skal være et førstevalg i behandling af stofmisbrugere.

Det tyske forsøg har også bekræftet resultaterne fra det hollandske forsøg, og såvel som i det hollandske forsøg kan den bedre effekt af heroinbehandling ikke entydigt tilskrives heroinens farmakologiske effekter. Den kliniske projekt koordinator på det tyske forsøg, Dr. Christian Haasen mener således, at det at kunne fastholde en gruppe hårdt belastede misbrugere i behandling, spiller en større rolle end heroinens farmakologiske effekter. <sup>aa</sup>

## Politiske konsekvenser

De tyske forskere anbefaler på baggrund af resultaterne, at det undersøges, hvordan et tilbud om heroinbehandling til den mest belastede gruppe af stofmisbrugere, som ikke har profiteret af andre former for behandling, kan integreres i de nuværende behandlingstilbud.

På baggrund heraf anbefaler de, at det politiske system straks foretager de lovmæssige ændringer, som er nødvendige, for at implementere heroinstøttet behandling.

Det tyske *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* har på baggrund af forsøgets positive resultater godkendt heroinstøttet behandling. Denne godkendelse (Ausnahmegenehmigung) gør, at det er juridisk muligt at implementere heroinstøttet behandling, selvom denne behandlingsform kræver en ændring af den føderale narkotikalov. Denne ændring kan på nuværende tidspunkt ikke foretages pga. manglende politisk opbakning fra det tyske konservative parti (CDU).

På nuværende tidspunkt benytter syv byer (alle var de en del af det tyske forsøg) sig af den juridiske mulighed for heroinstøttet behandling. To af disse byer vil udvide behandlingen til nye patienter. I Berlin overvejes det om der skal indføres heroinstøttet behandling.<sup>85;86 bb</sup>

## Igangværende heroinforsøg i andre lande

### Heroinforsøg i Storbritannien

#### Baggrunden for det igangværende heroinforsøg i UK:

Som tidligere beskrevet har Storbritannien en lang historie for lægeordineret heroin gennem de praktiserende læger. Herudover har der i Storbritannien kun været et RCT forsøg der sammenlignede injicerbar heroin med peroral indtaget metadon (beskrevet tidligere)<sup>1</sup>, og et RCT der sammenlignede injicerbar metadon med peroralt indtaget metadon.<sup>87</sup> Det sidstnævnte forsøg var et mindre pilotforsøg (n=40), og viste ingen signifikant forskel i retentionsrate, brug af illegalt heroin eller andre resultater imellem de to grupper. Forsøget viste dog at ordination af injicerbar metadon var praktisk gennemførligt, men også dyrere end peroral metadon.

I et andet prospektivt observationsstudie med 58 langtidsafhængige opioidmisbrugere, fik deltagerne muligheden for selv at vælge om de ønskede injicerbar heroin eller metadon. 36 % valgte injicerbar metadon. I forsøget var der efter 12 måneder, ingen signifikant forskel de to grupper imellem på illegal stofbrug, kriminalitet og helbred. Det konkluderes af ordinationen af injicerbare opioider er praktisk gennemførlig og at heroin er det foretrukne stof i 64 % af tilfældene.<sup>88:89</sup> Et tværsnitsstudie med 104 personer, hvor 75 % fik ordineret injicerbar metadon og resten injicerbar heroin, viste at godt halvdelen var tilfredse med deres behandling, men mange ønskede at skifte til heroin eller at forøge deres dosis.<sup>90</sup>

I et nyt britisk forsøg, kaldet RIOTT (Randomised Injecting Opioid Treatment), sammenlignes injicerbar metadon med injicerbar heroin.<sup>32</sup> Baggrunden for forsøget er at de hidtidige RCT af injicerbar heroin ikke i tilstrækkelig omfang har været i stand til at besvare, hvorvidt man skal prioritere en intensivning af behandlingsindsatsen med peroral metadon eller behandling med injicerbar heroin eller metadon.

#### Målgruppe og inklusionskriterier:

Målgruppen for forsøget er personer der er i peroral metadonbehandling, men som ved siden af denne behandling stadig injicerer illegalt heroin. Inklusionskriterierne er: alder mellem 18 og 65 år, minimum 3 års erfaring med injicering af stoffer, deltageren skal have været i behandling i minimum 6 måneder, regelmæssigt brug af injicerbar heroin inden for de sidste 3 måneder (undersøges ved urintest), ingen akut psykiatrisk/medicinsk lidelse (f.eks. aktiv psykose, leversvigt), ingen afhængighed af alkohol eller benzodiazepiner, ingen gravide eller personer, der planlægger graviditet, og deltagere skal være bosiddende i lokalområdet.

#### Forsøgsdesign:

Undersøgelsen er designet som et prospektivt åbent RCT (n=150), bestående af tre grene med hver 50 deltagere: 1) en eksperimentel gruppe der modtager injicerbar metadon, 2) en eksperimentel gruppe der modtager injicerbar heroin, 3) en kontrolgruppe der modtager optimeret peroral metadonbehandling.

Alle tre grupper modtager den samme psykosociale intervention, som består af at deltagerne får tildelt en nøglemedarbejder der forestår ugentlige møder i de første 3 måneder. Herefter sættes mødefrekvensen ned til hver 14. dag. Alle deltagere har et månedligt møde med en læge og har herudover adgang til en psykolog der kan give individuel kognitiv adfærds terapi.

Deltagerne har også adgang til andre supplerende ydelser, f.eks. rådgivning og gruppe-baserede programmer. Deltagelse i de supplerende ydelser er frivillig og er ikke en forudsætning for at gennemføre forsøget.

Der udarbejdes behandlingsplaner, hvori stofrelaterede fysiske, psykologiske, og sociale emner tages op med klienten, en nøglemedarbejder og en læge. Dette sker indenfor forsøgets 1. måned og gentages den 3. og 6. måned. Herudover indsamles der ugentligt urinprøver.

Deltagerne følges i 6 måneder og via en intention-to-treat analyse, sammenlignes kontrolgruppen med metadongruppen og med heroingruppen. Forsøget er en multicenterundersøgelse der foregår fire forskellige steder.

Formålet med RIOTT er ikke en direkte sammenligning af injicerbar heroin med injicerbar metadon, men derimod at undersøge sikkerheden, virkningsfuldheden og omkostningseffektiviteten af optimeret metadonbehandling sammenlignet med injicerbar heroin og metadon. Hypoteserne for behandling med injicerbar heroin/metadon er:

1) De personer der ikke har haft gavn af hidtidig peroral metadonbehandling, vil med en behandling med injicerbar heroin/metadon opnå større nedgang i deres illegale heroinforbrug, i deres forbrug af andre stoffer, i kriminalitet, samt opnå større sociale- og helbredsmæssige forbedringer, end hvis de modtog en optimeret metadonbehandling.

2) Ved at ordinere injicerbar heroin/metadon til en afgrænset gruppe, der ikke har haft gavn af hidtidig peroral metadonbehandling, kan man forøge omkostningseffektiviteten pr. ekstra enhed investeret i behandlingen, i forhold til hvis man kun tilbød optimeret metadonbehandling.

#### Resultatmål:

Undersøgelsens primære resultatmål er brug af illegalt heroin, målt som den andel af personer i hver gruppe der ophører med regelmæssigt at bruge illegalt heroin. Ophør af regelmæssigt brug af illegalt heroin defineres som, at i behandlingens 4. til 6. måned, skal mindst 50 % af urintestene være negative (der testes for metabolitter af papaverine<sup>91</sup>). Dette suppleres med selvrapporterede data fra interviews ved 3. og 6. måneder (mål med OTI Q score).

De sekundære resultatmål er:

- Brug af andre illegale stoffer og alkoholforbrug (selvrapporterede data fra interviews ved 3 og 6 måneder, suppleret med ugentlige urintests)
- Injektionspraksis forbundet med høj risiko (selvrapporterede data fra interviews ved 3 og 6 måneder, målt med *Injecting Risk Questionnaire*, suppleret med kliniske undersøgelser af injektionssteder)
- Helbred og psykosocial funktion (selvrapporterede data fra interviews ved 3 og 6 måneder indsamlet via *SF-36*, *EQ-5D* og *OTI Psychosocial Adjustment Section*, samt via *HADS* en gang om måneden)<sup>cc</sup>
- Kriminalitet (selvrapporterede data fra interviews ved 3 og 6 måneder indsamlet via kriminalitetsdelen af *MAP* og *OTI*)<sup>dd</sup>
- Retention
- Bivirkninger
- Omkostningseffektivitet i relation til at forøge livskvalitet og reducere brug af illegalt heroin
- Patienttilfredshed med hver af de 3 behandlingsmodaliteter (målt via strukturerede og semi-struktureret interviews ved baseline, 3. og 6. måneder).

Under hele undersøgelsesperioden vil de 3 behandlingsmodaliteter blive vurderet, både i forhold til deltagernes sikkerhed og i forhold til det omgivende samfund.

Resultatet af undersøgelsen foreligger 2008.

## Foreløbig vurdering af det Britiske heroinforsøg

### Undersøgelsesdesignet:

Det britiske heroinforsøg (RIOTT) er et veltilrettelagt RCT med et gennemtænkt forsøgsdesign. Der redegøres i forsøgets metodebeskrivelse grundigt for procedurerne omkring valg af populationsstørrelse, rekruttering og randomisering. Forsøgets hypoteser er eksplicite. Resultatmålene er velbeskrevne, og det fremgår tydeligt hvordan de operationaliseres. Analysestrategien med en intention-to-treat analyse, der sammenligner forskelle mellem kontrolgruppen og injicerbar heroingruppen, og mellem kontrolgruppen og injicerbar metadongruppen, virker statistisk robust.

### Beskrivelse af forsøgets målgruppe:

Forsøgets målgruppe er den gruppe af stofmisbrugere, som på trods af at de er i konventionel peroral metadonbehandling, alligevel forsætter med at injicere illegal heroin. Inklusionskriterierne for optagelse i forsøget kan dog på visse punkter synes lempelige. F.eks. er optagelse mulig allerede fra en alder på 18 år. De allermest belastede personer med svær psykisk sygdom og/eller afhængighed af alkohol/benzodiazepiner kan ikke deltage i forsøget.

### Den psykosociale indsats:

Forsøgsdesignet, med en forholdsvis standardiseret psykosocial intervention, der er ens for alle 3 behandlingsmodaliteter, gør at forskelle imellem de 3 grupper ikke ville kunne tilskrives forskelle i den psykosociale intervention. Det kan dog ikke udelukkes at den psykosociale intervention på nogle punkter vil være forskellig, da visse dele af indsatsen er frivillig for deltagerne.

### Samlet vurdering:

RIOTT har en af sine styrker i, at det ikke blot reproducerer skabelonen fra de hollandske og tyske heroinforsøg, hvor ordination af peroral metadon sammenlignes med injicerbar heroin. I RIOTT modtager kontrolgruppen ikke en standard metadonbehandling, men en optimeret metadonbehandling. På denne måde vil resultaterne fra RIOTT måske udfordre den evidens der foreligger for, at injicerbar heroin er peroral metadonbehandling overlegen. Resultaterne fra de hollandske og tyske heroinforsøg viste således, at injicerbar heroin er konventionel peroral metadonbehandling overlegen, men disse forsøg inkluderede ikke optimeret peroral metadonbehandling i deres forsøgsdesign.

Optimeret peroral metadonbehandling betyder i RIOTT at deltagerne bliver tilskyndet til at tage høje metadondoser, et flertal af doserne er på 80 - 100 mg (ofte > 100 mg) (doserne er individuelt afstemt) og den maksimale dosis er 300 mg Til sammenligning lå metadondoserne i det tyske heroinforsøg på mellem 40 og 160 mg, og i det hollandske forsøg på gennemsnitligt 71 mg (i injektioneksperimentet).

## Heroinforsøg i Spanien

Det catalanske heroinforsøg beskrives under igangværende, da forsøgets resultater endnu ikke er publiceret.<sup>18:80</sup>

### Tidsperiode:

2004 – 2006.

### Målgruppe og inklusionskriterier:

Misbrugere der jævnligt bruger heroin og som ikke tidligere har haft gavn af metadonbehandling og som i øjeblikket ikke får metadon.

### Forsøgsdesign:

Forsøget er designet som et dobbeltblindet RCT, hvor deltagerne (n=45) randomiseres til at få ordineret peroral heroin eller peroral metadon/morfin eller peroral metadon.

### Resultatmål:

Retention, dosis respons sammenhæng, andre subjektive mål.

## Heroinforsøg i Belgien

I april 2008 starter der et forsøg med heroinordination i byen Liege.<sup>92</sup> Forsøget beskrives her kortfattet. Det skal bemærkes at det belgiske forsøg endnu ikke er videnskabeligt eller politisk godkendt. Nedenstående oplysninger er fra en foreløbig forsøgsprotokol.<sup>ee</sup>

### Tidsperiode:

April 2008 – april 2009.

### Målgruppe og inklusionskriterier:

Heroinafhængige der ikke har haft tilstrækkelig gavn af metadonbehandlingen og heroinafhængige der ikke har haft nogen effektiv kontakt med behandlingssystemet.

### Forsøgsdesign:

200 deltagere randomiseres til enten injicerbar / inhalerbar heroin (der er også mulighed for at få heroin i tabletform, f.eks. i tilfælde af ødelagte vener) eller peroral metadonbehandling.

Den eksperimentelle gruppe får ordineret injicerbar heroin tre gange om dagen. Begge grupper modtager ens psykosocial behandling og medicinsk behandling.

### Resultatmål:

Retention, forbedret fysisk og mental helbred, illegalt forbrug af heroin og kokain, social integration, kriminalitet.

### Politiske konsekvenser:

I 2010 beslutter myndighederne, på baggrund af resultaterne, om projektet vil blive forlænget og udbredt til andre byer i Belgien. Forsøgsdeltagerne kan efter forsøgets afslutning ikke forsætte i heroinstøttet behandling, men overføres til metadonbehandling.

## Heroinforsøg i Canada

I Canada estimerer man antallet af opioid afhængige til at være et sted mellem 60.000 og 90.000 personer, men det estimeres at kun 25 % af opioid brugerne i Canada modtager metadonbehandling.<sup>93</sup>

I Canada har man netop iværksat et forsøg med heroinordination.<sup>94:95 ff gg</sup> Resultaterne af undersøgelsen vil foreligge i efteråret 2008. Herunder refereres undersøgelsen:

### Målgruppe og inklusionskriterier:

Forsøgets målgruppe er den hårdt belastede gruppe af misbrugere, som ikke har haft gavn af andre behandlinger. To centre i Vancouver og Montreal har netop afsluttet tilmeldingen af 251 deltagere.

Inklusionskriterierne er en alder på minimum 25 år, afhængighed af opioider i minimum 5 år, dagligt intravenøst brug af opioider i mindst 1 år, og som minimum to tilfælde af metadonbehandling eller anden behandling i 30 eller flere dage.

### Forsøgsdesign:

45 % af deltagerne vil blive randomiseret til en optimeret peroral metadonbehandling. Denne gruppe fungerer som kontrolgruppe.

55 % af deltagerne vil blive randomiseret til den eksperimentelle gruppe, hvor 45 % vil få ordineret intravenøs heroin og 10 % vil få ordineret intravenøs hydromorphone (Dilaudid<sup>TM</sup>) (3 gange dagligt), som farmakologisk ligner heroin (grunden til ordinationen af hydromorphone er, at det således i denne gruppe er muligt at teste for brug af illegalt heroin gennem urintest). Heroin og hydromorphone gives på basis af et dobbelt-blindet forsøgsdesign. Indtagelsen foregår selvadministreret på undersøgelsesstedet. Deltagere i den eksperimentelle gruppe gives også muligheden for at få metadonbehandling (hvis de f.eks. en dag ikke har tid til at besøge klinikken for at få 3 injektioner).<sup>hh</sup>

Begge grupper vil modtage ens psykosocial behandling.

### Resultatmål:

De to centrale resultatmål er: retention, forbrug af illegale stoffer (målt på ASI) og kriminalitet.

Deltagerne vil modtage behandlingen i 12 måneder, efterfulgt af en 3 måneders periode, hvor deltagere der behandles med injicerbar stof, overflyttes til andre traditionelle behandlinger, såsom metadonbehandling.

## Diskussion

I det følgende vil der blive svaret på, om den foreliggende evidens omkring lægelig ordination af heroin til særligt belastede stofmisbrugere, kan vise om der er tungtvejende grunde til at foretrække injicerbar heroin, frem for den i øjeblikket foretrukne substitutionsbehandling med peroral metadon.

Evidensen fra de forskellige forsøg med heroinstøttet behandling vil herunder blive gennemgået ud fra følgende parametre:

A) Gennemførlighed (feasibility): med gennemførlighed menes der, at det rent praktisk og sikkerhedsmæssigt kan lade sig gøre på betryggende vis at gennemføre heroinforsøget.

B) Signifikant effekt: med signifikant effekt menes der, at heroinstøttet behandling har vist sig mere effektiv end metadonbehandling (set i relation til forsøgenes resultatmål og definition af succes).

### Det britiske heroinforsøg:

#### Gennemførlighed:

Forsøget viste, at ordination af injicerbar heroin var praktisk gennemførligt. Heroingruppen havde en højere retentionsrate end metadongruppen.

#### Signifikant effekt:

Resultaterne af det britiske heroin forsøg indikerer ikke en overlegenhed af hverken heroin- eller metadonbehandling.

### Det schweiziske heroinforsøg:

#### Gennemførlighed:

Forsøget viste: at ordinationen af heroin er praktisk gennemførlig, at vedligeholdelsesbehandling på en stabil dosis af heroin er mulig, at en heroinstøttet behandling kan foretages på behandlingssteder hvor metadon vedligeholdelsesbehandling udføres (med mindre modifikationer) og at heroinstøttet behandling har en høj retentionsrate.

#### Signifikant effekt:

I det schweiziske heroinforsøg indgik kun et mindre RCT. Dette forsøg viste, at deltagere fra heroingruppen forbedrede deres mentale helbred og havde færre tilfælde af stofrelateret kriminalitet. Der er mangler ved forsøgsdesignet, som begrænser de konklusioner, der kan drages fra dette forsøg: undersøgelsespopulationen er lille, resultatmålene bygger på selvrapporterede data, det kan ikke afgøres om forbedringerne i den eksperimentelle gruppe kan tilskrives den psykosociale indsats eller heroinbehandling i sig selv.

### Det hollandske heroinforsøg:

#### Gennemførlighed:

Forsøget viste, at praktisk og sikkerhedsmæssigt fungerede ordinationen af heroin uden alvorlige medicinske bivirkninger (ikke flere, end hvad der normalt forekommer i metadonbehandling), og med et begrænset antal forstyrrelser af den offentlige orden.

#### Signifikant effekt:

Det hollandske forsøg leverer stærk evidens for virkningsfuldheden af at ordinere heroin (i kombination med metadon) til den gruppe af misbrugere, som ikke er modtagelige for andre behandlingsformer. Den heroinstøttede behandling var således signifikant mere effektiv end metadonbehandling alene. Forskellen i behandlings-succeserne var 22,8 % for inhalationsforsøget og 24,3 % for injektionsforsøget. I alt 49,7 % af misbrugerne i inhalationsgruppen opnåede en effekt af den heroinstøttede behandling og 55,5 % af misbrugerne i injektionsforsøget opnåede en effekt af den heroinstøttede behandling. Sammenfattende kan det siges, at ud af 1000 misbrugere, har gennemsnitligt 240 misbrugere klaret sig bedre med heroinstøttet behandling, end med metadonbehandling og ud af 1000 har ca. 470 ikke opnået en effekt af den heroinstøttede behandling.

#### Det spanske heroinforsøg:

##### Gennemførlighed:

Forsøget viste, at ordinationen af heroin (i kombination med metadon) til særligt belastede stofmisbrugere, der ikke har haft gavn af anden behandling, er både sikkert og gennemførligt.

#### Signifikant effekt:

Det spanske heroinforsøg har dokumenteret, at heroinstøttet behandling under de særlige forhold, der gjorde sig gældende i dette forsøg, for bestemte variable (fysisk helbred, risikoadfærd for at få HIV, forbrug af illegalt heroin, stofrelaterede problemer, kriminalitet), er mere effektivt end metadonbehandling. Grundet forsøgspopulationens begrænsede størrelse og manglende standardisering af den psykosociale indsats, er det ikke entydigt klart om forsøgets resultater kan ekstrapoleres til en anden kontekst. Der er således fundet evidens for heroinstøttet behandlings effektivitet, men rækkevidden og genrealiserbarheden af denne evidens er begrænset.

#### Det tyske heroinforsøg:

##### Gennemførlighed:

Forsøget har vist, at ordinationen af heroin (i kombination med metadon) til særligt belastede stofmisbrugere, der ikke har haft gavn af anden behandling, og til den gruppe af misbrugere, der ikke tidligere kunne nås af behandlingssystemet, er praktisk gennemførligt. Dog understreges det, at heroinbehandling ikke skal være et førstevalg af behandling. Raten af alvorlige bivirkninger var 32,8 % i heroingruppen vs. 10,9 % i metadongruppen (58 tilfælde af observerede alvorlige bivirkninger var højst sandsynligt relateret til heroinen, i modsætning til 15 tilfælde i metadongruppen).

#### Signifikant effekt:

Det tyske heroinforsøg leverer solid evidens for en overlegenhed af heroinbehandling over for metadonbehandling for den gruppe af belastede misbrugere, der ikke har kunnet drage nytte af anden substitutionsbehandling. Med heroinbehandlingen opnåede man signifikant bedre resultater hvad angår helbredstilstand, såvel som faldende forbrug af ulovlige rusmidler. Slås de to primære resultatmål (forbedret helbred og faldende forbrug af illegale stoffer) sammen, har 57,3 % af deltagerne

draget nytte af heroinbehandlingen, og 44,8 % har draget nytte af metadonbehandlingen. Forskellen i behandlings-succeserne er således ca. 12 %. Sammenfattende kan det siges, at ud af 1000 misbrugere har gennemsnitligt 120 misbrugere klaret sig bedre med heroinstøttet behandling, end med metadonbehandling og ud af 1000 har ca. 430 ingen effekt opnået af den heroinstøttede behandling.

## Konklusion

Den foreliggende evidens omkring lægelig ordination af heroin til særligt belastede stofmisbrugere viser, at der er grunde til at foretrække injicerbar heroin (i kombination med metadon), frem for den i øjeblikket foretrukne substitutionsbehandling med peroral metadon. Evidensen fra det hollandske og tyske forsøg underbygger dette. Evidensen fra det spanske og schweiziske heroinforsøg indikerer noget lignende, men er ikke af en kvalitet, der tillader en sådan konklusion. Resultaterne fra det britiske heroinforsøg peger ikke i nogen bestemt retning.

Resultaterne skal ses i lyset af det paradoks, at heroin farmakologisk set ikke er et velegnet substitutionsstof, da det har en kort halveringstid (3-5 timer) og skal ordineres ca. 3 gange om dagen. Det er ikke sandsynligt, at den dokumenterede effekt af heroinstøttet behandling er et udtryk for heroinens farmakologiske virkninger, men det er i højere grad sandsynligvis et udtryk for, at man med heroinstøttet behandling kan nå en svært belastet målgruppe, der ellers er svært at få fat på. Der er altså gode grunde til at foretrække lægelig ordination af injicerbar heroin til særligt belastede stofmisbrugere frem for den i øjeblikket foretrukne substitutionsbehandling med peroral metadon. Men om disse grunde er tungtvejende, beror på en afvejning af de positive resultater af den heroinstøttede behandling (nedgang i kriminalitet, samfundsøkonomisk fordelagtighed<sup>49:73</sup>, forbedret helbred hos stofmisbrugeren, at kunne tiltrække en målgruppe der ellers er svært at nå) og en afvejning af det irrationelle i at benytte et substitutionsstof (og en dyr behandling), der klinisk set ikke er velegnet til substitutionsbehandling.

## Afsluttende kommentarer

Diskussionen omkring lægelig ordination af heroin til stofmisbrugere kan, i lyset af den lille målgruppe, som i Danmark ville kunne modtage denne behandling (900-1200 personer), virke ude af proportioner. Debatten har også i udlandet synes ude af proportioner.<sup>51</sup> At ordinere et substitutionsstof (heroin) til en lille gruppe af hårdt belastede stofmisbrugere, er åbenbart stærkt kontroversielt. Dette skyldes selvfølgelig ikke kun de spørgsmål man rent klinisk og sikkerhedsmæssigt berettiget kan stille til ordinationen af injicerbar heroin<sup>96:97</sup>, men skyldes at stofmisbrug og substitutionsbehandling ofte er en ideologisk kampplads, hvor to grupperinger står stejlt overfor hinanden. Den ene gruppe vurderer at skadesreduktion (harm reduction) er den bedste strategi og er overbevist om at for den gruppe af stofmisbrugere, som ikke kan afvænes, er substitutionsbehandling et fornuftigt valg.<sup>98</sup> Den anden gruppe har en mere prohibitiv tilgang til narkotikapolitik, og argumenterer for at det at udvide substitutionsbehandling med heroin er et moralsk skråplan.<sup>70</sup>

På trods af den foreliggende evidens, er og bliver lægelig ordination af heroin til særligt belastede stofmisbrugere en afvejning mellem politik og videnskab:

"The advisability of establishing clinics or some equivalent system to dispense opiates to addicts cannot be settled on the basis of objective facts. Any position taken is necessarily based in part on opinion, and on this question opinions are divided"<sup>99</sup>

## Bilag 1 – Oversigt over afsluttede og igangværende heroinforsøg

Forkortelser: MB = metadonbehandling, HSB = heroinstøttet behandling, MMB = mislykket metadon behandling, IIK = ikke i kontakt med behandlingssystemet, CI = sikkerhedsinterval, NS = ikke signifikant forskel, OR = odds ratio, RCT = randomiseret kontrolleret forsøg.

Kilder: Fischer et al<sup>18</sup>; Ferri et al<sup>26</sup> + de enkelte landes forsøg.

	<b>Belgien</b>	<b>Canada</b>	<b>Tyskland</b>	<b>Holland</b>	<b>Spanien (Andalusien)</b>
<b>Første forfatter/projektleder(ere)</b>	Demaret, I	Schechter, M	Naber, D	van der Brink, W	March, JC
<b>Tidsperiode</b>	2008 - 2009	2005 - 2008	2003 - 2004	1998 - 2002	2003 - 2004
<b>Design</b>	RCT	RCT, multicenter	RCT, multicenter, stratificeret	2 RCT's, multicenter	RCT
<b>Formål/intervention</b>	Injicerbar heroin vs. peroral metadon	Injicerbar heroin + peroral metadon vs. peroral metadon/injicerbar dilaudid + peroral metadon vs. peroral metadon	Injicerbar heroin (+ peroral metadon hvis efterspurgt) vs. peroral metadon	injicerbar heroin + peroral metadon vs. peroral metadon/inhalerbar heroin + peroral metadon	injicerbar heroin + peroral metadon vs. peroral metadon
<b>Undersøglesperiode</b>		12 måneder	12 måneder	12 måneder	9 måneder
<b>Deltagere</b>	Heroinafhængige der ikke har haft tilstrækkelig gavn af MB og heroinafhængige der ikke har haft nogen effektiv kontakt med behandlingssystemet. n=200	Opioidafhængige personer der hovedsagligt og jævnligt injicerer heroin, ingen gavn af tidligere eller nuværende MB. n=251	Heroinafhængige med stof-relaterede helbredsproblemer, der ikke havde haft gavn af MB (MMB), eller som ikke kunne nås af behandlingssystemet(IIK). n=1032	Heroinafhængige patienter i MB, med alvorlige stofrelaterede helbredsproblemer, som ikke har haft gavn af tilgængelige behandlingsmuligheder. n=549	Jævnligt opioid-injicerende personer med alvorlige stofrelaterede helbredsproblemer, der ikke har profiteret af metadon. n=62
<b>Resultatmål</b>	Retention, forbedret fysisk og mental helbred, illegalt forbrug af heroin og kokain, social integration, kriminalitet.	Retention, forbrug af illegale stoffer (målt på ASI) og kriminalitet	Forbedringer på 20% i fysisk eller mentalt helbred og en reduktion på 20% i brugen af illegalt heroin (og ingen stigning i kokain brug).	Forbedring på 40% i fysisk, mentalt, eller socialt helbred og ingen stigning i kokain brug.	Fysisk helbred, stof-relaterede problemer, brug af illegale stoffer, risikoadfærd for HIV, psykosocial adfærd, kriminalitet.

<b>Resultater</b>	foreligger i 2010	Foreligger efterår 2008	Helbredsforbedring: HSB 80% / MB 74%; OR 1,4 ( $p=0,023$ ). Brug af illegal heroin: HSB 69% / MB 55,2%; OR 1,9 ( $p=0,001$ ). Retentionsrate: HSB 67% / MB 39%. Ingen forskel mellem de forskellige målgrupper (MMB, IIK) eller psykosocial indsats.	56 % forbedring vs. 31% injektions HSB vs. MB; 50 % vs. 27% inhalations HSB vs. MB. Retentionsrate: 87% vs. 68% injektions HSB vs. MB; 85% vs. 72% inhalations HSB vs. MB. Afbrydelse af HSB resulterede i en hurtig forværring i 82% af deltagerne.	HSB/MB ( $p$ ): fysisk helbred 2,5 (0,034); stofrelaterede problemer 2,1 (0,004); brug af illegal heroin 2,4 (0,02); risikoadfærd for HIV 1,6 (0,012); kriminalitet 3,2 (0,09); NS på psykosociale variable og retention.
<b>Nuværende/fremtidige status af HSB</b>	I 2010 beslutter myndighederne, på baggrund af resultaterne, om projektet vil blive forlænget og udbredt til andre byer i Belgien.	Igangværende: to centre i Vancouver og Montreal har netop afsluttet tilmeldingen af 251 deltagere. Efter 12 måneder vil HSB-deltagere blive overført til andre behandlinger, såsom MB.	300 deltagere er i opfølgende HSB i 7 tyske byer. HSB sker på baggrund af en midlertidig juridisk godkendelse. Endelig godkendelse af HSB kræver en ændring af den føderale narkotikalov.	Ca. 400 deltagere forsætter HSB i 7 behandlingscentre. Nye behandlings-centre vil blive åbnet i 2007; i alt vil 800-1000 behandlings-pladser blive oprettet i 12-15 byer. HSB blev godkendt som behandlingsform i december 2006	Det spanske narkotika agentur har ikke vurderet det andalusiske forsøgs resultater som konklusive og på nuværende tidspunkt er der ingen planer om at heroinstøttet behandling bliver godkendt som en normal behandlingsform.
www		<a href="http://www.naomistudy.ca">www.naomistudy.ca</a>	<a href="http://www.heroinstudie.de">www.heroinstudie.de</a>	<a href="http://www.ccbh.nl">www.ccbh.nl</a>	<a href="http://www.easp.es/pepsa">www.easp.es/pepsa</a>

<i>Forsat fra forrige side</i>	<b>Spanien (Catalonien)</b>	<b>Schweiz</b>	<b>UK - 1980</b>	<b>UK - 2006</b>
<b>Første forfatter/projektleder(ere)</b>	Casas I Brugué, M, Pérez de los Cobos J, Río Meyer, M/	Rehm, J, Uchtenhagen, A, Perneger, T/	Hartnoll, RL	Strang, J
<b>Tidsperiode</b>	2004 - 2006	1994 - 2006	1972 - 1975	2006 - 2008
<b>Design</b>	Dobbeltblindet RCT	RCT, prospektiv kohorte, opfølgende kohorte	RCT	RCT, multicenter
<b>Formål/intervention</b>	Peroral heroin vs. peroral metadon/morfin vs. peroral metadon	Injicerbar heroin/peroral heroin, peroral metadon, peroral morfin	Injicerbar heroin vs. peroral metadon	Injicerbar heroin vs. peroral metadon/injicerbar metadon vs. peroral metadon
<b>Undersøgelserperiode</b>		2 år	12 måneder	6 måneder
<b>Deltagere</b>	Jævnligt heroin-misbrugende personer, som ikke tidligere har haft gavn af MB og som pt ikke indtager metadon. n=45	Alvorligt heroinafhængige personer, som er mislykket i andre behandlingsformer og hvis helbredstilstand ikke tillader anden slags behandling. n=1035 (385)	Heroinafhængige der dagligt har injiceret heroin i minimum 3 måneder. n=96	Heroinmisbrugere der jævnligt injicerer heroin og som ikke har haft gavn af traditionelle vedligeholdelses-behandlinger. n=150
<b>Resultatmål</b>	Retention, dosis respons sammenhæng, andre subjektive mål	Retention, forbedringer i fysisk-, mentalt-, og socialt helbred	Helbred, brug af illegale opioider + totalt brug af opioider, injektionsfrekvens, brug af ikke-opioide stoffer, tid brugt sammen med andre misbrugere, beskæftigelse, kriminalitet, kriminalitet som indkomstkilde og arrestrationer	Reduktion i brug af illegalt heroin og andre stoffer, højrisiko injektionsadfærd, helbred og psykosocial funktionsevne, kriminalitet, patient tilfredshed, omkostnings-effektivitet.

Resultater	Endnu ikke publiceret.	Retentionsrate: 70% efter 1 år (follow-up studie). Fysisk helbred vurderet som 'godt' steg fra 79% til 86% efter 18 måneder. Mentalt helbred vurderet som 'godt' steg fra 64% til 82% efter 18 måneder. 85% brugte kokain ved undersøgelsens start mod 57% efter 18 måneder. Illegalt heroinbrug faldt fra 95% til 25%, efter 18 måneder. Hjemløse faldt fra 12% til 1% og stabile boligforhold steg fra 57% til 79%. arbejdsløshed faldt fra 44% til 20% efter 18 måneder. Andelen der levede af illegal indtægt faldt fra 69% til 10%.	NS på helbred i HSB og MB. NS på brug af illegale opioider. NS mellem HSB og MB på brugen af illegale ikke-opioide stoffer. NS på beskæftigelse mellem HSB og MB. NS i afhængighed af illegal indkomst. NS mellem HSB og MB på arrestationer. Størst retentionsrate efter 12 måneder for HSB: 31/44 i HSB og 13/52 i MB; RR=2,82 (95% CI=1,70-4,68).	Foreligger i 2008
Nuværende/fremtidige status af HSB		HSB begyndte på en eksperimentel basis i 1994; er nu tilgængelig som en standard behandling lovmæssigt godkendt af regeringen siden 1999. Ved udgangen af december 2005, var 1428 personer i HSB i 23 centre.	HSB har siden 1920'erne været mulig gennem udvalgte praktiserende læger, som har kunnet ordinere heroin. HSB benyttes ikke i stort omfang. I 2000 estimeres det at under 500 personer modtog HSB.	Efter undersøgelsens afslutning efter 6 måneder, besluttes det individuelt hvilken behandlingspraksis den enkelte skal forsætte med.
www		<a href="http://www.bag.admin.ch">www.bag.admin.ch</a>		<a href="http://www.iop.kcl.ac.uk/departments/?locator=355&amp;project=10114">http://www.iop.kcl.ac.uk/departments/?locator=355&amp;project=10114</a>

## Referencer

- (1) Hartnoll RL, Mitcheson MC, Battersby A, Brown G, Ellis M, Fleming P et al. Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37(8):877-884.
- (2) Rehm J, Gschwend P, Steffen T, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A, Uchtenhagen A. Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet* 2001; 358(9291):1417-1423.
- (3) Uchtenhagen A, Dobler-Mikola A, Steffen T, Gutzwiller F, Blättler R, Pfeifer S. Prescription of Narcotics for Heroin Addicts. Main Results of the Swiss National Cohort Study. VII-134. 1999. Basel, Karger. (Medical prescription of narcotics; vol. 1).
- (4) Perneger TV, Giner F, del Rio M, Mino A. Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *BMJ* 1998; 317(7150):13-18.
- (5) van den BW, Hendriks VM, Blanken P, Huijsman IA, van Ree JM. Medical Co-prescription of Heroin. Two Randomized Controlled Trials. i-ix, 13-182. 2002. Utrecht, Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (CCBH).
- (6) 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):203-211.
- (7) Haasen C, Verthein U, Degkwitz P, Berger J, Krausz M, Naber D. Heroin-assisted treatment for opioid dependence: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2007; 191:55-62.
- (8) Stofmisbrugere i Danmark 1996 - 2005. 1-8. 2006. København, Sundhedsstyrelsen. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen 23.
- (9) Narkotikasituationen i Danmark 2006 : Årsrapport til det europæiske overvågningscenter for narkotika og narkotikamisbrug, EMCDDA. 3-103. 2006. København, Center for Forebyggelse, Sundhedsstyrelsen.
- (10) Høring om lægeordineret heroin. 1-82. 25-5-2007. København, Teknologirådet.
- (11) Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Indsatsen for de hårdest belastede stofmisbrugere. 1-213. 2002. Indenrigs- og Sundhedsministeriet.
- (12) Naber D, Haasen C. The German model project for heroin assisted treatment of opioid dependent patients. A multi-centre, randomised, controlled treatment study. Clinical study report of the first study phase... 1-167. 2006. Centre for Interdisciplinary Addiction Research of Hamburg University (ZIS).

- (13) Naber D, Haasen C. The German model project for heroin assisted treatment of opioid dependent patients. A multi-centre, randomised, controlled treatment study. Clinical study report of the second study phase... 1-120. 2006. Centre for Interdisciplinary Addiction Research of Hamburg University (ZIS).
- (14) Stimson GV, Metrebian N. Prescribing heroin. What is the evidence? 1-54. 2003. London, Joseph Rowntree Foundation.
- (15) Metrebian N, Shanahan W, Stimson GV. Heroin prescribing in the United Kingdom: an overview. *European Addiction Research* 1996; 2:194-200.
- (16) Schechter MT, et al. North American Opiate Medication Initiative (NAOMI): Multi-Centre, Randomized Controlled Trial of Heroin-Assisted Therapy for Treatment-Refractory Injection Opiate Users. 2006. Canada, Canadian Institutes of Health Research.
- (17) Fischer B, Rehm J, Kirst M, Casas M, Hall W, Krausz M et al. Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence. *Eur J Public Health* 2002; 12(3):228-234.
- (18) Fischer B, Oviedo-Joekes E, Blanken P, Haasen C, Rehm J, Schechter MT et al. Heroin-assisted Treatment (HAT) a Decade Later: A Brief Update on Science and Politics. *J Urban Health* 2007.
- (19) [Sundhedsstyrelsens udtalelse om de Schweiziske heroinforsøg] J.nr. 4415-52-1996. 1998.
- (20) [Sundhedsstyrelsens redegørelse for og vurdering af de Hollandske heroinforsøg]. vedr. j.nr.2002-5326/09-53.  
[http://www.sst.dk/faglige\\_omr/tilsyn/HEROIN/heroin61.pdf](http://www.sst.dk/faglige_omr/tilsyn/HEROIN/heroin61.pdf). 25-4-2002.
- (21) Small D, Drucker E. Policy makers ignoring science and scientists ignoring policy: the medical ethical challenges of heroin treatment. *Harm Reduct J* 2006; 3:16.
- (22) Bammer G, Dobler-Mikola A, Fleming PM, Strang J, Uchtenhagen A. The heroin prescribing debate: integrating science and politics. *Science* 1999; 284(5418):1277-1278.
- (23) Bammer G, Douglas RM. The ACT heroin trial proposal: an overview. *Australian Capital Territory. Med J Aust* 1996; 164(11):690-692.
- (24) Hall WD, Kimber J, Mattick RP. Breaking the deadlock over an Australian trial of injectable opioid maintenance. *Med J Aust* 2002; 176(2):72-73.
- (25) McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000; 284(13):1689-1695.

- (26) Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance treatment for chronic heroin-dependent individuals: a Cochrane systematic review of effectiveness. *J Subst Abuse Treat* 2006; 30(1):63-72.
- (27) van den BW, Haasen C. Evidenced-based treatment of opioid-dependent patients. *Can J Psychiatry* 2006; 51(10):635-646.
- (28) Årsberetning 2006: narkotikasituationen i Europa. 5-96. 2006. Luxembourg: Kontoret for De Europæiske Fællesskabers Officielle Publikationer, Det Europæiske Overvågningscenter for Narkotika og Narkotikamisbrug.
- (29) Reviewing current practice in drug-substitution treatment in the European Union. 3, 5-273. 2000. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. EMCDDA INSIGHTS SERIES.
- (30) McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA* 1993; 269(15):1953-1959.
- (31) Mayet S, Farrell M, Ferri M, Amato L, Davoli M. Psychosocial treatment for opiate abuse and dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD004330.
- (32) Lintzeris N, Strang J, Metrebian N, Byford S, Hallam C, Lee S et al. Methodology for the Randomised Injecting Opioid Treatment Trial (RIOTT): evaluating injectable methadone and injectable heroin treatment versus optimised oral methadone treatment in the UK. *Harm Reduct J* 2006; 3:28.
- (33) Pedersen T, Gluud CN, Gøtzsche PC, Matzen P, Wille-Jørgensen PA. Hvad er evidensbaseret medicin? *Ugeskr Laeger* 2001; 163(27):3769.
- (34) Gossop M. Randomiserede & kontrollerede - men relevante? RCT-design bør ikke ukritisk bruges i udforskning af afhængighed. *Stof* 2005; 5(juni):38-41.
- (35) Drucker E. Regarding "The Swiss Heroin Trials: scientifically sound?". *J Subst Abuse Treat* 2000; 19(3):211-212.
- (36) Dehue T. Prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: double blinding is not possible. *BMJ* 2004; 328(7433):228.
- (37) Gossop M, Keaney F, Sharma P, Jackson M. The unique role of diamorphine in British medical practice: a survey of general practitioners and hospital doctors. *Eur Addict Res* 2005; 11(2):76-82.
- (38) Sell L, Farrell M, Robson P. Prescription of diamorphine, dipipanone and cocaine in England and Wales. *Drug Alcohol Rev* 1997; 16(3):221-226.
- (39) Strang J, Sheridan J. Heroin prescribing in the "British System" of the mid 1990s: data from the 1995 national survey of community pharmacies in England and Wales. *Drug Alcohol Rev* 1997; 16(1):7-16.

- (40) Metrebian N, Carnwath T, Stimson GV, Storz T. Survey of doctors prescribing diamorphine (heroin) to opiate-dependent drug users in the United Kingdom. *Addiction* 2002; 97(9):1155-1161.
- (41) Metrebian N, Carnwath Z, Mott J, Carnwath T, Stimson GV, Sell L. Patients receiving a prescription for diamorphine (heroin) in the United Kingdom. *Drug Alcohol Rev* 2006; 25(2):115-121.
- (42) 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; 13(6):521-531.
- (43) [Sundhedsstyrelsens redegørelse for og vurdering af de Hollandske heroinforsøg]. vedr. j.nr.2002-5326/09-53. 25-4-2002.
- (44) Eaton L. UK government approves heroin use on prescription. *BMJ* 2002; 325(7376):1321.
- (45) Carnwath T. Prescribing heroin. *Am J Addict* 2005; 14(4):311-318.
- (46) Injectable heroin (and injectable methadone): potential roles in drug treatment. Full guidance report. The National Treatment Agency for Substance Misuse 2003.
- (47) Ege PP. Heroinforsøg og WHO. *Ugeskr Laeger* 1999; 161(40):5550.
- (48) Ali R, Auriacombe M, Casas M, et al. Report of the external panel on the evaluation of the Swiss Scientific Studies of Medically Prescribed Narcotics to Drug Addicts. 1999.
- (49) Frei A. [Economic evaluation of the Swiss project on medically prescribed heroin substitution treatment]. *Ökonomische Evaluation des Schweizer Projekts zur ärztlich kontrollierten Heroinverschreibung*. *Psychiatr Prax* 2001; 28 Suppl 1:S41-S44.
- (50) Schmidt D. Heroinforsøgene i Schweiz - alternativ til hvad? *Stof* 1998; 4(Januar):4-10.
- (51) Farrell M, Hall W. The Swiss heroin trials: testing alternative approaches. *BMJ* 1998; 316(7132):639.
- (52) Satel SL, Aeschbach E. The Swiss heroin trials. Scientifically sound? *J Subst Abuse Treat* 1999; 17(4):331-335.
- (53) Polak F, Webster P. Regarding "The Swiss Heroin Trials: scientifically sound?". *J Subst Abuse Treat* 2000; 19(3):209.
- (54) Cohen PD. Regarding "The Swiss Heroin Trials: scientifically sound?". *J Subst Abuse Treat* 2000; 19(3):209-210.
- (55) Hartnoll R. Regarding "The Swiss Heroin Trials: scientifically sound?". *J Subst Abuse Treat* 2000; 19(3):210-211.

- (56) Broers B, Perneger T, Mino A. Regarding "The Swiss Heroin Trials: scientifically sound?". *J Subst Abuse Treat* 2000; 19(3):212-213.
- (57) Guttinger F, Gschwend P, Schulte B, Rehm J, Uchtenhagen A. Evaluating long-term effects of heroin-assisted treatment: the results of a 6-year follow-up. *Eur Addict Res* 2003; 9(2):73-79.
- (58) 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.
- (59) Steffen T, Blattler R, Gutzwiller F, Zwahlen M. HIV and hepatitis virus infections among injecting drug users in a medically controlled heroin prescription programme. *Eur J Public Health* 2001; 11(4):425-430.
- (60) Perneger TV, Mino A, Giner F, Broers B. Patterns of opiate use in a heroin maintenance programme. *Psychopharmacology (Berl )* 2000; 152(1):7-13.
- (61) 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):41-48.
- (62) Brehmer C, Iten PX. Medical prescription of heroin to chronic heroin addicts in Switzerland - a review. *Forensic Sci Int* 2001; 121(1-2):23-26.
- (63) Gutzwiller F, Steffen T, (eds.). *Cost-Benefit Analysis of Heroin Maintenance Treatment*. *Med Prescr of Narcotics* 2, 54-57. 2000. Basel, Karger.
- (64) Nordt C, Stohler R. Incidence of heroin use in Zurich, Switzerland: a treatment case register analysis. *Lancet* 2006; 367(9525):1830-1834.
- (65) Federal Office of Public Health. Heroin-assisted treatment (HAT) in 2005. 1-29. 2006. HAT Annual report.
- (66) 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):1631-1639.
- (67) van den BW, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MW, van Zwieten BJ, van Ree JM. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 327(7410):310.
- (68) Reed LJ, de Wet C, Bearn J. Prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: replacement therapies need to be tested on a level playing field. *BMJ* 2004; 328(7433):228.
- (69) Caplehorn J. Prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: Dutch heroin trials show retention is better with methadone alone. *BMJ* 2004; 328(7433):228-229.
- (70) Voth EA, Aeschbach E. Prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: heroin handouts are flawed policy. *BMJ* 2004; 328(7433):229.

- (71) van den BW, Blanken P, Hendriks VM. Prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: Authors' reply. *BMJ* 2004; 328(7433):229.
- (72) Lemmens PH. Dutch government backs down on heroin prescription, despite successful trial. *Addiction* 2003; 98(3):247-249.
- (73) Dijkgraaf MG, van der Zanden BP, de Borgie CA, Blanken P, van Ree JM, van den BW. Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *BMJ* 2005; 330(7503):1297.
- (74) [Sundhedsstyrelsens redegørelse for og vurdering af de Hollandske heroinforsøg]. vedr. j.nr.2002-5326/09-53. 25-4-2002.
- (75) Pedersen MU. Behandling med lægeordineret heroin kombineret med metadon. Det hollandske eksperiment i en dansk sammenhæng. 2002. Aarhus Universitet, Center for Rusmiddelforskning.
- (76) van den BW, 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.
- (77) Prendergast ML, Podus D, Chang E. Program factors and treatment outcomes in drug dependence treatment: an examination using meta-analysis. *Subst Use Misuse* 2000; 35(12-14):1931-1965.
- (78) Blanken P, Hendriks VM, Koeter MW, van Ree JM, van den BW. 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.
- (79) Drug Policy. 1-2. 2004. The Hague, The ministry of Health, Welfare and Sport.
- (80) Bosch X. Spain authorises clinical trial on heroin maintenance therapy. *Lancet* 2001; 357(9265):1347.
- (81) Michels II, Stover H, Gerlach R. Substitution treatment for opioid addicts in Germany. *Harm Reduct J* 2007; 4:5.
- (82) Darke S, Ward J, Zador D, Swift G. A scale for estimating the health status of opioid users. *Br J Addict* 1991; 86(10):1317-1322.
- (83) Pedersen MU. Heroin-afhængige i metadonbehandling. Den medicinske og psykosociale indsats. 5-178. 2005. Center for Rusmiddelforskning. Aarhus Universitet.
- (84) Asmussen V, Kolind T. Udvidet psykosocial indsats i metadonbehandling. Resultater fra en kvalitativ evaluering af fire metadonforsøgsprojekter. 2005. Center for Rusmiddelforskning. Aarhus Universitet.

- (85) Bundesministeriums für Gesundheit. Entscheidung zum Fortgang der diamorphingestützten Behandlung. 27-11-2006.
- (86) Bundesministeriums für Gesundheit. Drogenbeauftragte begrüßt die Ausnahmegenehmigung des BfArM zur Fortsetzung der Diamorphinbehandlung in Frankfurt. 13-4-2007.
- (87) Strang J, Marsden J, Cummins M, Farrell M, Finch E, Gossop M et al. Randomized trial of supervised injectable versus oral methadone maintenance: report of feasibility and 6-month outcome. *Addiction* 2000; 95(11):1631-1645.
- (88) 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.
- (89) Metrebian N, Shanahan W, Stimson GV, Small C, Mark Lee, Victor Mtutu et al. Prescribing drug of choice to opiate dependent drug users: a comparison of clients receiving heroin with those receiving injectable methadone at a West London drug clinic. *Drug and Alcohol Review* 2001; 20(3):267-276.
- (90) Sell L, Zador D. Patients prescribed injectable heroin or methadone -their opinions and experiences of treatment. *Addiction* 2004; 99(4):442-449.
- (91) McLachlan-Troup N, Taylor GW, Trathen BC. Diamorphine treatment for opiate dependence: putative markers of concomitant heroin misuse. *Addict Biol* 2001; 6(3):223-231.
- (92) CITY OF LIEGE (BELGIUM) STARTS EXPERIMENT WITH MEDICAL PRESCRIPTION OF HEROIN TO 200 PEOPLE. *Le Soir* . 13-2-2007.  
<http://gatportugal.blogspot.com/2007/02/blgica-inicia-prescrio-mdica-de-herona.html>.
- (93) Fischer B, Chin AT, Kuo I, Kirst M, Vlahov D. Canadian illicit opiate users' views on methadone and other opiate prescription treatment: an exploratory qualitative study. *Subst Use Misuse* 2002; 37(4):495-522.
- (94) North American Opiate Medication Initiative (NAOMI) : Backgrounder. 1-5. 2006. Canadian Institutes of Health Research.
- (95) Schechter MT. NAOMI--her time has come. *North American Opiate Medication Initiative. J Urban Health* 2002; 79(2):164-165.
- (96) Stoermer R, Drewe J, Dursteler-Mac Farland KM, Hock C, Mueller-Spahn F, Ladewig D et al. Safety of injectable opioid maintenance treatment for heroin dependence. *Biol Psychiatry* 2003; 54(8):854-861.
- (97) 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):231-239.

- (98) Bammer G, van den BW, Gschwend P, Hendriks V, Rehm J. What can the Swiss and Dutch trials tell us about the potential risks associated with heroin prescribing? *Drug Alcohol Rev* 2003; 22(3):363-371.
- (99) DOLE VP, NYSWANDER M. A MEDICAL TREATMENT FOR DIACETYLMORPHINE (HEROIN) ADDICTION. A CLINICAL TRIAL WITH METHADONE HYDROCHLORIDE. *JAMA* 1965; 193:646-650.

## Noter

---

<sup>a</sup> Tallet omfatter ikke eksperimenterende stofforbrug, men estimerer antallet af personer, der har et mere vedvarende forbrug af narkotika, som medfører fysiske, psykiske og/eller sociale skader. Egentlig stofafhængige er således medtaget i estimatet, herunder også stabiliserede stofafhængige (fx metadonbehandlede). Estimatet omfatter såvel hashmisbrugere (ca. 7.300), som misbrugere af centralstimulerende stoffer, opioider mfl.

<sup>b</sup> Heroin er et opioid der fremstilles af råopium, som kommer fra den hvide valmue. Ved injektion omdannes heroin til 6-monoacetylmorfin (6-MAM) og morfin. Effekten på opioid-receptorniveau i centralnervesystemet og tarm svarer til morfins. Acetylgrupperne gør heroin mere fedtopløseligt end morfin, og det transporteres dermed langt mere effektivt over blod-hjernebarrieren, således at virkningen opnås hurtigere og med en styrke, der er mindst dobbelt så kraftig som morfins. Bindingen til opioidreceptorer i centralnervesystemet giver analgesi, eufori, sedation, dæmpning af hosterefleksen og af respirationen. Dødsfald som følge af en overdosis heroin skyldes som regel respirationshæmningen. Heroin er vanedannende, har en kort halveringstid, og er ude af kroppen efter 3-5 timer. Dette betyder at den heroinafhængige skal indtage stoffet ca. 3 gange om dagen for at undgå abstinenser. Kilde: <http://da.wikipedia.org>

<sup>c</sup> Opioider er forbindelser der kan binde sig til opioidreceptorerne i blandt andet centralnervesystemet, hvor de har en smertestillende effekt. Andre, ofte uønskede virkninger af opioider er kvalme, forstoppelse, hæmning af åndedrætsrefleksen, eufori og sløret bevidsthed. Opioider udvindes af råopium, og de mest kendte er morfin og kodein.

<sup>d</sup> Substitutionsbehandling er en form for lægebehandling, som tilbydes opiatmisbrugere (primært heroinmisbrugere), og som bygger på et lignende eller identisk stof til det stof, der normalt bruges. Den tilbydes i to former: vedligeholdelse som giver brugeren tilstrækkeligt af stoffet til at begrænse risikobetonet eller skadelig adfærd, eller afgiftning hvorved mængden af stoffet gradvist nedskæres til nul. Behandlingen kommer enten med eller uden psykosocial støtte. (kilde: Det Europæiske Overvågningscenter for Narkotika og Narkotikamisbrug, [www.emcdda.org](http://www.emcdda.org)). Det skal bemærkes at ikke alle mener at heroinordination kan beskrives som behandling eller substitutionsbehandling. Se (Indenrigs- og Sundhedsministeriet 2002)<sup>11</sup>, side75.

<sup>e</sup> Metadon er et syntetisk fremstillet opioid. I Danmark anvendes metadon hovedsageligt i forbindelse med behandlingen af narkomaner. Metadon er ligesom morfin en fuldagonist, der virker på opioidreceptorerne. I modsætning til mange andre opioider er metadon meget velegnet til peroral brug, da absorptionen fra tarmen er hurtig og næsten fuldstændig. Halveringstiden er almindeligvis ca. et døgn. Dette bidrager til en mere jævn koncentration i blodet og dermed nogle betydeligt mildere (men mere langvarige) abstinenssymptomer end hvad der er almindeligt for korttidsvirkende opiatier som fx heroin og morfin. Dette er en af begrundelserne for at metadon anvendes ved substitutionsbehandling og afvænnning af opiatafhængige. Det er vigtigt at være opmærksom på at metadon i sig selv også er meget vanedannende og desuden er et attraktivt rusmiddel på det illegale marked. Metadon kan både indtages peroralt (gennem munden), intravenøst (i venen) og intramuskulært (i musklen). Kilde: <http://da.wikipedia.org>

<sup>f</sup> Buprenorfin er et syntetisk opioid og en partiel agonist, der anvendes i forbindelse med behandling af smerter og opiatafhængighed. Buprenorfin er bedst kendt som præparatet Subutex. Stoffet er langt mere potent end morfin i lave doser, men i modsætning til hvad der er tilfældet for fuldagonister som morfin og heroin, opnås der ved større doser hurtigere en maksimaleffekt, som er noget lavere. Blandt andet hæmmes respirationen langt mindre, hvilket gør buprenorfin til et relativt sikkert præparat i forbindelse med overdoseringer. Kilde: <http://da.wikipedia.org>

<sup>g</sup> Også i Danmark, på ambulatoriet 'Stæren', foregår der et forsøg med injicerbar metadon. Dette forsøg beskrives ikke yderligere her, da det ikke sammenligner metadonindtagelse med heroinindtagelse. <http://www.vfcudsatte.dk/page382.asp>

<sup>h</sup> En undtagelse er det igangværende spanske forsøg, som opererer med et dobbeltblindet forsøgsdesign. De, i gennemgangen beskrevne forsøg, er alle åbne RCT, hvilket betyder at både forskeren og deltageren er klar over hvilken behandling der hhv. gives og modtages.

<sup>i</sup> Evidens kan selvfølgelig også være fraværet af en effekt.

<sup>j</sup> Der skelnes mellem brun heroin som kan rygtes og hvid heroin som injiceres. Renhedsgraden på 63 % er for hvid heroin.

<sup>k</sup> 164 læger har et særligt licens (der skal fornys hvert 3. år) der tillader dem at ordinere heroin. (Gossop et al 2005).<sup>37</sup>

<sup>l</sup> Én bestemt britisk læge, Dr John Marks fra Widnes, Cheshire, har måske haft international indflydelse. Han var entusiastisk tilhænger af heroinordination, og hævdede at ordineren af heroin til et stort antal misbrugere, havde ført til en drastisk nedgang i kriminalitet i hans område. Dr. Marks opnåede både national og international

opmærksomhed. Nogle af de mange gæster i Dr. Marks klinik var en gruppe schweiziske læger, som vurderede at det var formålstjenligt at lave et forsøg med heroinordination i Schweiz. (Carnwath T. Heroin prescription for heroin addiction – an English view. *Acta Neuropsychiatrica* 2004; 16:275–280).

<sup>m</sup> Retentionen er et udtryk for fastholdelse af patienten i behandlingen, altså at patienterne ikke dropper ud af behandlingsforløbet i utide. Retention er et almindeligt anvendt succeskriterium ved evaluering af stofmisbrugsbehandling. (Sundhedsstyrelsen)<sup>43</sup>.

<sup>n</sup> Den relative risiko for retention er udregnet af Ferri et al.<sup>26</sup>

<sup>o</sup> Som det senere vil fremgå blev der i andre forsøg brugt højere heroin dosis. Den optimale terapeutiske heroin dosis ligger normalt på 400-600 mg pr. dag. (Carnwath, T. & Merrill, J. (2002). Dose equivalents in opioid substitution treatment. *International Journal of Drug Policy*, 13, 445-447).

<sup>p</sup> Med generaliserbarhed menes der at konklusionerne ikke umiddelbart kan overføres til en anden kontekst.

<sup>q</sup> Udgifterne til heroinbehandling pr. misbruger pr. dag opgøres til 51,17 CHF pr. døgn, og de samfundsmæssige fordele opgøres til 95,50 CHF pr. misbruger pr. dag, altså en samfundsmæssig netto gevinst på 44 CHF pr. dag (tal fra 1995). Se tabel herunder for uddybning:

**Tab. 1** Kosten og Nutzen der Versuche zur ärztlichen Verschreibung von Betäubungsmitteln pro Proband und Tag 1995.

Kostenart	CHF	Nutzenart	CHF
direkte Kosten	9,01	Wohnen	2,41
Personalkosten	36,44	Arbeit	3,90
übriger Betriebsaufwand	5,72	Legalverhalten	72,08
		gesundheitliche Situation	17,11
<b>Totalkosten</b>	<b>51,17</b>	<b>Totalnutzen</b>	<b>95,50</b>

Kilde: Frei 2001<sup>49</sup>

<sup>r</sup> Hovedkonklusionen af undersøgelsen var at heroinordination var associeret med en samfundsmæssig netto gevinst på 12.793 € (95.200 DKK) pr. misbruger pr. år. Denne undersøgelse vil her ikke blive uddybet yderligere.

<sup>s</sup> I Holland er inhalation af heroin, også kaldet 'Chasing the Dragon', den mest udbredte indtagelsesmåde.

<sup>t</sup> Tabel fra<sup>75</sup>, s. 33.

<sup>u</sup> Normering: I alt havde hver enhed gennemsnitligt tilknyttet  $\pm 0,6$  fta (fuldtidsansat) læge,  $\pm 1,0$  behandlingskoordinator,  $\pm 7,0$  sygeplejersker,  $\pm 0,6$  social-arbejder,  $\pm 0,5$  administrator,  $\pm 0,1$  superviserende farmaceut og  $\pm 1,5$  sikkerhedspersonale. Der var en behandler-klient ratio på omkring 5-10 pr. behandler.

<sup>v</sup> Kilde: Naber et al 2006<sup>12</sup>, s. 2.

<sup>w</sup> ICD-10 er et system til klassifikation af sygdomme og andre helbredsrelaterede lidelser udformet af WHO. ICD er forkortelse for International Classification of Diseases. ICD-10 er således den tiende udgave af dette system (<http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>).

<sup>x</sup> Listen af helbredsproblemer er lang, der henvises til s. 72 i rapporten<sup>12</sup> for en fuldstændig gennemgang.

<sup>y</sup> 'T0' i figuren er behandlingens start og 'T12' er afslutningen af første undersøgelsesfase efter 12 måneder.

Kilde: Naber et al 2006<sup>12</sup>, s. 80.

<sup>z</sup> Mads Uffe Pedersen (Center for Rusmiddelforskning, Aarhus Universitet).

<sup>aa</sup> Haasen C. Personlig korrespondance med Dr. Christian Haasen, Center for Interdisciplinary Addiction Research. 27-7-2007.

<sup>bb</sup> Personlig korrespondance med Dr. Christian Haasen. Center for Interdisciplinary Addiction Research. 10-7-2007.

<sup>cc</sup> SF-36 er et spørgeskema om helbredsstatus, og er et meget anvendt livskvalitetsmål. EQ-5D er et måleredskab, der viser helbredsrelateret livskvalitet. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), består af 14 spørgsmål og er beregnet til at måle angst og depression.

<sup>dd</sup> Maudsley Addiction Profile (MAP) er et kort interviewskema udarbejdet af Marsden og medarbejdere, som undersøger forbrug af narkotika, risikoadfærd, fysisk og psykisk helbred, samt sociale aspekter og kriminel adfærd.

<sup>ee</sup> Personlig korrespondance med forsøgsleder Isabelle Demaret d. 10/8 2007.

<sup>ff</sup> En undersøgelse foretaget blandt 410 intravenøse heroinmisbrugere i Vancouver, viste at der var interesse for at deltage i et forsøg med heroinordination. Misbrugere som havde et stort forbrug af heroin, og som udviste risikobetonet adfærd, og som på trods af deltagelse i et metadonvedligeholdelsesprogram, ikke havde kunne nedsætte deres intravenøse stofbrug, var særligt interesseret i deltagelse i et kommende forsøg med

---

heroinordination. Miller CL, Strathdee SA, Kerr T, Small W, Li K, Wood E. Factors associated with willingness to participate in a heroin prescription program among injection drug users. *J Opioid Manag* 2005; 1(4):201-203.

<sup>gg</sup> Personlig kommunikation med Julie Schneiderman (Centre for Health Evaluation & Outcome Sciences, NAOMI Study). 4-7-2007.

<sup>hh</sup> Se NAOMI videoen på [www.naomistudy.ca/documents.html](http://www.naomistudy.ca/documents.html) for en grundig gennemgang af alle de praktiske detaljer der skal tages højde for når der ordineres injicerbar heroin.