

Utdelning av naloxon för att förebygga död i heroinöverdos

Studie av opiatberoende patienters attityder till att ingå i antidotprogram

ANDERS HÅKANSSON, leg läkare, med dr, avdelningen för psykiatri, institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet anders_c.hakansson@med.lu.se
ANNA VEDIN, AT-läkare, Höglandssjukhuset, Eksjö

CAMILLA WALLIN, socionom, Integrerad närsjukvård Malmö
ALEX H KRAL, direktör, Urban Health Program, RTI International, San Francisco; gästforskare, Lunds universitet

Heroinmissbruk är förenat med hög dödlighet, med överdos som den enskilt vanligaste dödsorsaken [1]. Medan antalet patienter i läkemedelsassisterad behandling (med metadon eller buprenorfin) ökade kraftigt i Sverige åren 2000–2006 sågs en minskning av den drogrelaterade dödligheten [2]. Under åren 1991–2007 stod heroin och andra opiater för 76–91 procent av de akut drogrelaterade dödsfallen i Sverige, och trots att metadon- och buprenorfinbehandling kan antas ha fortsatt att öka de senaste åren tyder de senaste rapporterade årens statistik på att den akut drogrelaterade dödligheten åter snarast ökar [3–5]. Utöver heroin- och morfinrelaterade dödsfall har det också tillkommit en ökning av dödsfall relaterade till andra opiater och opioider, såsom metadon [6]. Även icke-dödliga överdoser är vanliga vid heroinberoende [7].

I två olika undersökningar av heroinmissbrukare på sprutbytesprogrammet i Malmö uppgår 74 [8] respektive 58 procent [9] anamnes på minst en definierad heroinöverdos. I den ena studien hade 96 procent bevitnat en annan persons heroinöverdos [8]. Vi vet dock också att agerandet vid dessa händelser ofta är suboptimalt. I många fall, också i Sverige [8], ringer vittnen inte ambulans på grund av rädsla för polisingripande [10]. Amerikansk forskning visar att många överdosvittnen gör felaktiga eller farliga livräddningsförsök, som att släpa omkring den drabbade, försöka väcka med smärta eller kyla eller injicera andra droger som ryktesvägen anses kunna rädda patienten [11].

Naloxon i preventionsprogram

Mot denna bakgrund har preventionsprogram i flera länder delat ut antidoten naloxon till potentiella överdosvittnen. Naloxon reverserar effektivt heroinpåverkan, är relativt billigt och saknar missbrukspotential [12]. Programmen har prövats i bl.a Italien [13], Storbritannien [14], Tyskland [15] och i relativt stor skala i USA. I USA utdelades åren 1996–2010 naloxondoser till 53 000 individer, vilket kunde reversera mer än 10 000 opiatöverdoser under perioden [16]. Flera studier har vid uppföljning dokumenterat att ca 10–20 procent av individerna i studierna har givit naloxon till bevitnade överdosfall, att merparten av överdoserna reverserats och att biverkningarna varit få [15, 17, 18].

Ett alternativ till naloxon i injektionsform kan vara en nasal beredningsform som ges som nässprej. Denna beredningsform har hittills använts i begränsad omfattning [16]. En studie med nasalt naloxon i Boston inkluderade 385 individer och kunde efter 15 månader visa att 74 överdoser hade reverserats utan allvarliga biverkningar [19]. Mycket talar för att effekten av nasalt naloxon förvisso sätter in långsammare än vid injektion men att nässprejen å andra sidan går snabbare

att ge än injektionen [20] och intuitivt är säkrare med tanke på risken för stickskador och blodsmitta.

Denna studie syftade till att i en population av opiatberoende patienter i Sverige kartlägga erfarenheterna av korrekt och felaktigt överdosbeteende samt inställningen till att själv ge eller erhålla naloxon i samband med en överdos. Till skillnad från tidigare studier syftade den också till att specifikt studera attityden till naloxon hos patienter som ingår i behandling.

METOD

Studien genomfördes våren 2012 vid substitutionsmottagningen på Integrerad närsjukvård Malmö (INM), en privat psykiatrisk öppenvårdsverksamhet med områdesansvar för psykiatrisk öppenvård i två av Malmös tio stadsdelar. Patienter i läkemedelsassisterad behandling med metadon eller buprenorfin tillfrågades om deltagande i hela studien. Av 60 patienter som informerades valde 50 att delta och undertecknade informerat samtycke.

Patienterna intervjuades av Anna Vedin (läkarkandidat) med hjälp av ett frågeformulär om patienternas egna och bevitnade överdoser och de åtgärder som de själva eller andra hade vidtagit vid de inträffade överdoserna. Här valde vi att fråga om beteenden som är vanligt förekommande i litteraturen: att ge hjärt-lungräddning, ta den drabbade till sjukhus, injicera någon typ av centralstimulerande drog, stimulera med smärta, kyla eller örfilar eller att släpa omkring den drabbade [11].

Vi frågade också om koksalt hade injicerats, då författarna från patientgruppen hört rapporter om att detta ryktesvis används. Det finns i litteraturen också fallrapporter om att den partiella agonisten buprenorfin ska ha givits i syfte att med hjälp av substansens kompetitiva antagonistiska effekt kunna reversera heroinets effekt [21, 22], varför även detta inkluderades. Patienterna tillfrågades också om sin inställning till naloxonförskrivning och om de i händelse av överdos skulle vilja erhålla naloxon som injektion eller nässprej från en icke-sjukvårdskunnig person.

Studien godkändes av etikprövningsnämnden vid Lunds universitet. För signifikansberäkningar användes Fishers exakta test respektive Students t-test, med 95-procentiga konfidensintervall. Alla beräkningar gjordes i programvaran SPSS version 20 [23].

RESULTAT

Av 50 intervjuade var 40 män, och medelåldern var 35,7 år (median 35 år med ett spann från 19 till 62 år). 31 personer i

SAMMANFATTAT

Dödligheten i överdos av heroin fortsätter att vara hög i Sverige.

Utdelning av antidoten naloxon till patienter har prövats internationellt för att förebygga dödsfall vid bevitnade överdoser.

Denna studie på opiatberoende patienter i behandling bekräftar att de flesta har bevitnat

överdoser men att många vidtar felaktiga eller farliga åtgärder. Attityderna till att ingå i ett naloxonutdelningsprogram är positiva.

Studien kan betraktas som en pilotstudie, som ger stöd åt framtida prövning med naloxonprogram även i Sverige.

TABELL 1. Prevalens av olika beteenden hos individer som genomgått eller bevittnat minst en heroinöverdos (n = 47).

	Någonsin gjorts på patienten, procent	Gjort på annan, procent	Sett någon annan göra, procent	Hört att någon gjort (i Sverige), procent
Utfört hjärt-lungräddning	38	62	66	85
Tagit med till akuten	15	21	26	66
Smärt- eller koldstimulerat (örfil, kyla, bränna, hålla vatten, släpa omkring)	40	68	79	85
Gett centralstimulantia	6	17	36	62
Gett buprenorfin (Subutex, Suboxone)	0	0	9	13
Gett koksalt	0	13	17	36

materialet (62 procent) rapporterade att de själva hade genomgått minst en heroinöverdos, och 22 (44 procent) hade genomgått minst två sådana händelser. Hela 47 personer (94 procent) rapporterade att de hade bevittnat en annan persons heroinöverdos, och det rapporterade antalet sträckte sig från 1 till 50 överdoser. 43 individer (86 procent) hade bevittnat minst två överdoser, och 13 (26 procent) hade sett tio händelser eller fler. Totalt rapporterade gruppen 404 bevittnade överdoser och att ambulans hade rings i 210 av fallen (52 procent). Om man för tillförlitlighetens skull endast räknar de individer som rapporterade högst tio överdoser ringdes ambulans i 82 av 147 fall (56 procent). Andelen som hade försökt ge första hjälpen (hjärtkompressioner eller mun-mot-mun-metoden) var 62 procent (29 personer).

Flera felaktiga åtgärder förekom i gruppen. Bland överdosvittnena (n = 47) rapporterade åtta (17 procent) att de hade gett en centralstimulerande drog, tex amfetamin, och 17 (36 procent) att de hade sett någon annan göra detta. Sex (13 procent) rapporterade att de gett koksalt själva och åtta (17 procent) att de hade sett detta göras. Att ha försökt smärtstimulera, örfila, kyla eller släpa runt den drabbade rapporterades av 32 (68 procent), och 79 procent rapporterade att de hade sett andra göra detta. Ingen rapporterade att de själva hade givit buprenorfin (Subutex, Suboxone), men fyra (9 procent) hade sett någon annan göra det (Tabell 1).

En stor majoritet var positiva till naloxonutdelning. 45 personer (90 procent) svarade att de hade velat få naloxon förskrivet. Att inte vilja få naloxon förskrivet var signifikant associerat med att aldrig ha bevittnat en överdos ($P = 0,023$), medan sambandet med att själv inte ha råkat ut för en överdos inte nådde statistisk signifikans ($P = 0,062$). 41 personer (82 procent) svarade att de i händelse av överdos hade velat få naloxon injicerat av en person som inte är sjukvårdare, medan motsvarande siffra för nässprej var 90 procent (45 personer). Här sågs inga signifikanta samband med egen eller bevittnad överdosfarenhet. Attityder till naloxon hade inga signifikanta samband med ålder eller kön.

DISKUSSION

Studien, som kan ses som en pilotstudie för att undersöka förutsättningarna för att i svensk behandlingsmiljö pröva naloxonutdelning i syfte att minska överdosdödligheten, ger stöd åt de fynd som har gjorts i USA [10, 11]. Nästan samtliga undersökta heroinberoende patienter har bevittnat andras överdoser, ambulans rings i alltför få fall, många åtgärder som vidtas är inadekvata och en hög andel är positiva till försök med naloxonförskrivning.

Studien bekräftar tidigare fynd

Samtliga patienter utom tre har bevittnat en annan persons heroinöverdos. Siffran överensstämmer med tidigare erfarenheter från både Sverige [8] och USA. Den andel patienter som själva har drabbats av överdos, 62 procent, är jämförbar med tidigare data från Sverige [8, 9]. Den positiva attityden till naloxonförskrivning hos dessa överdosvittnen bekräftar

»En nasal beredning kan ges utan injektionsutrustning och utan risk för stickskador och blodsmitta, och den kan ges även av personer utan injektionsvana.«

motsvarande fynd från USA [11] och Australien [24], och studien bekräftar också tidigare uppgifter om att ambulans i många fall inte tillkallas. Likaså bekräftar studien att en rad inadekvata åtgärder vidtas i samband med överdoser, till och med att centralstimulerande droger ges [11]. Enstaka patienter berättade också att de hade sett buprenorfin ges till överdosoffer, vilket ger visst stöd åt den anekdotiska rapportering som finns i litteraturen avseende detta beteende [21, 22], som kan betraktas som högradigt riskabelt [25] och som stärker utbildningsbehovet i dessa situationer.

Effektiv antidot

Naloxon har erkänt god effekt som opiatantidot, med få biverkningar, även när preparatet har givits av icke-utbildade personer [26, 27]. Det vetenskapliga stödet för utbildning och utdelning av naloxon vilar på en lång rad studier, där man vid uppföljning konstaterar att en inte obetydlig del av inkluderade individer har administrerat preparatet till individer med klara opiatöverdoser, och att detta i allmänhet har haft god effekt och få eller inga bieffekter [15, 17-19, 28].

Bieffekter

Bieffekterna av naloxonutdelning har i befintlig litteratur beskrivits som ringa och så även substansens biverkningar, som huvudsakligen består av den opiatabstinens som kan utlösas då opiatpåverkan snabbt reverseras [17, 19, 26, 27]. En potentiell risk för ett ökat riskbeteende med tillgång till naloxon har inte diskuterats utförligt i litteraturen, men det finns tecken till att injektionsmissbruket hos individer i ett naloxonprogram tvärtom minskar [28].

Även om det kan diskuteras huruvida heroinberoende individer skulle utsätta sig för ökad andnings- och medvetandepåverkan därför att naloxon finns tillgängligt är den typen av potentiella risker värd att beakta i framtida studier. Dessutom har naloxon kortare halveringstid än heroin, och upprepade dos kan behövas. Detta belyser vikten av att kombinera naloxonutdelning med utbildning, tex instruktion att alltid ringa ambulans vid överdoser. Att snabbt kunna ge effektiv antidot i väntan på ambulans torde kunna öka överlevnaden och minska komplikationsriskerna vid heroinöverdoser.

Nässprej värd att studera

Det finns skäl att överväga fler studier av utdelning av naloxon i form av nässprej. En nasal beredning kan ges utan injektionsutrustning och utan risk för stickskador och blodsmitta, och den kan ges även av personer utan injektionsvana. Försök

KLINIK & VETENSKAP ORIGINALSTUDIE

med den nasala formen i ambulanssjukvården indikerar att tiden från administration till klinisk effekt är längre för den nasala beredningen men att själva administrationen i stället är snabbare [20]. En nasal beredningsform, som ännu inte är registrerad i Sverige, skulle kunna underlätta genomförandet av den här typen av preventionsåtgärd.

Studiens begränsningar

Den aktuella pilotstudien har begränsningar. Antalet patienter är litet, och studien är geografiskt begränsad till Malmö. Data baseras också på självrapporterade uppgifter, som får anses vara den enda tillgängliga metoden i sammanhanget, dock med risk att tiden från händelse till rapportering påverkar precisionen i svaren. Att intervjua behandlade och därmed stabila patienter har fördelar, samtidigt som detta är en begränsning som minskar generaliserbarheten till grupper av obehandlade heroinmissbrukare i Sverige.

KONKLUSION

Detta är den första studie som berör attityder till naloxonutdelning i Sverige. Studien bekräftar de resonemang bakom naloxonutbildning och -utdelning som har beskrivits i andra länder: heroinberoende patienter bevitnar i hög grad andras överdoser, vittnens agerande vid överdoser är ofta felaktigt och acceptansen för ett preventionsprogram med naloxon är god. Viljan att delta i ett sådant program var dessutom signifikant kopplad till att själv ha bevitnat överdoser. Studien ger

stöd åt vidare forskning på området i Sverige, förslagsvis som en del i ett interventionsprogram med koppling till rådgivning, smittprevention och beroendebehandling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

SUMMARY.

Overdose mortality continues to be prevalent among heroin users in Sweden. Internationally, naloxone education and distribution has been successfully implemented and tested, in order for overdose bystanders to prevent death in affected individuals. The present pilot study of 50 opiate-dependent patients in substitution treatment, describes overdose history, measures taken at witnessed overdose events, and attitudes towards naloxone education and distribution. Forty-seven patients had ever witnessed another person's heroin overdose, and incorrect or dangerous actions were common, including the administration of other drugs. Ambulances were often not called. Ninety percent reported they would have been willing to join a naloxone program. This study, novel to the Swedish setting, suggests that naloxone education and distribution may be feasible for overdose mortality prevention.

Anders Håkansson, Anna Vedin, Camilla Wallin, Alex H Kral

Correspondence: Anders Håkansson, Avdelningen för psykiatri, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet, Skånes universitetssjukhus, SE-221 00 Lund, Sweden
anders_c.hakansson@med.lu.se

REFERENSER

- Hulse GK, English DR, Milne E, et al. The quantification of mortality resulting from the regular use of illicit opiates. *Addiction*. 1999;94: 221-9.
- Romelsjö A, Engdahl B, Stenbacka M. Were the changes to Sweden's maintenance treatment policy 2000-06 related to changes in opiate-related mortality and morbidity? *Addiction*. 2010;105:1625-32.
- Steenoft A, Teige B, Holmgren P, et al. Fatal poisonings in Nordic drug addicts in 2002. *Forensic Sci Int*. 2006;160:148-56.
- Simonsen KW, Normann PT, Ceder G, et al. Fatal poisonings in drug addicts in the Nordic countries in 2007. *Forensic Sci Int*. 2011;207:170-6.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Country overview Sweden, 2010. <http://www.emcdda.europa.eu>
- Fugelstad A, Johansson LA, Thiblin I. Allt fler dör av metadon. *Läkartidningen*. 2010;107:1225-8.
- Warner-Smith M, Darke S, Lynskey M, et al. Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction*. 2001;96:1113-25.
- Brådvik L, Hulénvik P, Frank A, et al. Self-reported and observed heroin overdoses in Malmö. *J Subst Use*. 2007;12:119-26.
- Håkansson A, Isendahl P, Wallin C, et al. Efficacy of mobile telephone contact for follow-up in injecting heroin users. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2011;37:89-92.
- Baca CT, Grant KJ. What heroin users tell us about overdose. *J Addict Dis*. 2007;26:63-8.
- Seal KH, Downing M, Kral AH, et al. Attitudes about prescribing take-home naloxone to injection drug users for the management of heroin overdose: a survey of street-recruited injectors in the San Francisco Bay area. *J Urban Health*. 2003;80:291-301.
- Sporer K, Kral AH. Prescription naloxone: a novel approach to heroin overdose prevention. *Ann Emerg Med*. 2007;49:172-7.
- Ronconi S. Prevention of overdoses among current heroin users in Torino, Italy, for the period 1995-1998. Presenterat vid 'Preventing Heroin Overdose: Pragmatic Approaches', 13-14 januari 2000, Seattle, WA, USA.
- Strang J, Manning V, Mayet S, et al. Overdose training and take-home naloxone for opiate users: prospective cohort study of impact on knowledge and attitudes and subsequent management of overdoses. *Addiction*. 2008;103: 1648-57.
- Dettmer K, Saunders B, Strang J. Take home naloxone and the prevention of deaths from opiate overdose: two pilot schemes. *BMJ*. 2001;322:895-6.
- Wheeler E, Davidson PJ, Jones S, et al. Community-based opioid overdose prevention programs providing naloxone - United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:101-5.
- Enteen L, Bauer J, McLean R, et al. Overdose prevention and naloxone prescription for opioid users in San Francisco. *J Urban Health*. 2010;87:931-41.
- Bennett AS, Bell A, Tomedi L, et al. Characteristics of an overdose prevention, response, and naloxone distribution program in Pittsburgh and Allegheny county, Pennsylvania. *J Urban Health*. 2011;88:1020-30.
- Doe-Simkins M, Walley AY, Epstein A, et al. Saved by the nose: bystander administered intranasal naloxone hydrochloride for opioid overdose. *Am J Public Health*. 2009;99:788-91.
- Robertson TM, Hendey GW, Stroh G, et al. Intranasal naloxone is a viable alternative to intravenous naloxone for prehospital narcotic overdose. *Prehosp Emerg Care*. 2009;13:512-5.
- Welsh C, Sherman SG, Tobin TE. A case of heroin overdose reversed by sublingually administered buprenorphine/naloxone (Suboxone). *Addiction*. 2008;103:1226-8.
- Yokell MA, Zaller ND, Green TC, et al. Intravenous use of illicit buprenorphine/naloxone to reverse an acute heroin overdose. *J Opioid Manag*. 2012;8:63-6.
- SPSS. SPSS Statistics version 19, 2012.
- Kerr D, Dietze P, Kelly AM, et al. Attitudes of Australian heroin users to peer distribution of naloxone for heroin overdose: perspectives on intranasal administration. *J Urban Health*. 2008;85: 352-60.
- Nielsen S, Lintzeris N. The use of sublingual buprenorphine-naloxone for reversing heroin overdose: a high-risk strategy that should not be recommended. *Addiction*. 2008;103:2065-6.
- Buajordet I, Naess AC, Jacobsen D, et al. Adverse events after naloxone treatment of episodes of suspected acute opioid overdose. *Eur J Emerg Med*. 2004;11:19-23.
- Belz D, Lieb J, Rea T, et al. Naloxone use in a tiered-response emergency medical services system. *Prehosp Emerg Care*. 2006;10: 468-71.
- Seal KH, Thawley R, Gee L, et al. Naloxone distribution and cardiopulmonary resuscitation training for injection drug users to prevent heroin overdose death: a pilot intervention study. *J Urban Health*. 2005;82:303-11.