

## SERAF i ”PRESSESTORM”

Forskningen ved SERAF og den som ble utført i forgjengeren SKR (Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer) har blitt utsatt for gjentatte kritiske oppslag i Aftenposten. Hovedinnholdet er anklager om uforsvarlighet og manglende etisk bevissthet. Kritikken er besvart i Aftenposten uten at dette har hatt vesentlig innflytelse på ulike oppslag i avisverdenen.

Senteret finner det nødvendig å gi en beskrivelse av de kritiserte prosjektene med referat av kritikken og en vurdering av hvert enkelt kritikkpunkt for hvert prosjekt.

## PROSJEKTENE

### 1. ”Ventelisteprojektet”

ble planlagt i 1999 som ett av fire prosjekter støttet av Sosial- og helsedirektoratet for å bedre kunnskapsgrunnlaget for direktoratets beslutninger om Subutex. På dette tidspunktet var Subutex ikke registrert i Norge mens vurderingene varierte svært i ulike land. Frankrike hadde som det eneste på det tidspunktet gjort medikamentet tilgjengelig i alminnelig forskrivning. I Norge var legemiddelassistert rehabilitering (LAR) med bruk av metadon akseptert i 1997 og utbygget fra 1998. Som nytt tilbud, var det betydelig underkapasitet og lange ventelister – noen steder opptil 2 år. Subutex ble godkjent i april 2000 for bruk i LAR men ikke til bruk utenfor LAR.

Prosjektets målsetting var å finne ut om vi kunne bruke Subutex innenfor norsk regelverk til å lindre ventetiden for pasienter i kø for LAR uten å gå den lange veien om formell LAR-søknad og saksbehandling som krever ressurser og tid. En oppfatning var at løsningen lå i psykososiale tiltak og behandling. En annen var at Subutex burde tilbys til alle som ventet. Problemstillingen var altså om medikamentet alene kunne være til hjelp uten at motivasjonen til mer omfattende behandling ble svekket og innenfor ressursrammer som var realistisk.

Det var på den tiden noe over 400 på ventelisten. Alle fikk tilbud om å være med i et prosjekt med daglig henting og inntak av medikament med ”minimumskontakt”, dvs kontakt rundt medikamentinntaket og mulighet til å snakke med de som delte ut medikamentet. Inntaket ble stoppet da 100 (i praksis 106) pasienter hadde meldt seg. Problemstillingen ble undersøkt ved randomisert kontrollert studie. Halvparten fikk et uvirksomt preparat med utseende som aktivt preparat. Verken pasienter eller ansatt visste hvem som fikk hva. Alle pasientene ble introdusert til Subutex på samme måten mens halvparten fikk minskende doser aktiv innhold i tablettene. Etter 3 måneder fikk alle tilbud om aktivt preparat inntil de kunne få vanlig LAR med metadon eller Subutex.

Mulig risiko ved prosjektet ble grundig vurdert. Dødeligheten blant ubehandlede sprøytemisbrukere ligger på 2-4 dødsfall pr 100 pasienter årlig. I en gruppe på 100 pasienter ville en derfor i en undersøkelsesperiode på 3 mnd regne med et antall på 0 - 1 dødsfall. Prosjektet ble vurdert slik at hele gruppen ville få redusert risiko på grunn av daglig samvær med sosial- og helsearbeidere og kunnskap om tid til inntak i vanlig behandling.

Det var ingen dødsfall verken i intervensjonsgruppen eller i placebogruppen, hvilket var forventet. Undersøkelsen bekreftet at medikamentet alene bedret livskvalitet og rusmiddelbruk, altså tydelig mer enn i placebogruppen. Det var imidlertid betydelig frafall også blant de som fikk aktivt medikament slik at medikamentet alene ikke var nok for disse.

### Kritikken mot prosjektet

Prosjektet er først og fremst angrepet for tre forhold: 1. rekruttering av pasienter fra venteliste, 2 for manglende bruk av kjent behandling ”som virker”, 3. for bruk av ”narremedisin” og derved utsette pasienter i sårbar gruppe for risiko. 4. For brudd på Helsinkideklarasjonen.

### Vurdering:

Det første ankepunktet vil si at man ikke kan rekruttere pasienter fra den ventelisten man skal forsøke å finne lindrende tiltak for.

Det andre er et sidespor. Prosjektet hadde verken kapasitet, mandat eller mulighet til å tilby behandling.

Det tredje er en kritikk av bruk av metoder som regnes for de beste til et slikt formål.

Ingen fikk økt risiko i forhold til den situasjonen de var i. Alle som deltok i undersøkelsen fikk en bedret situasjon – også de som fikk inaktivt medikament.

Den fjerde er etter vår vurdering feil. Vi kan ikke se at det foreligger noe brudd på internasjonale forskningskonvensjoner. Dersom vi tar feil, er det dypt beklagelig. Ett prosjekt som bryter konvensjoner skal selvsagt stoppes av Regional etisk komitè.

SE: Aud Krook et al: A placebo-controlled study of high dose buprenorphine in opiate dependents waiting for medication-assisted rehabilitation in Oslo, Norway. *Addiction* 2002; 97; 533-542.

### 2. ”Avvenningsprosjektet”

tok sikte på å undersøke om vi kunne bruke Subutex i en avgrenset tid til pasienter som enten ikke fylte kriteriene for LAR eller ikke ønsket mangeårig behandling. De som søkte eller ønsket å søke LAR, var ikke aktuelle. Det ble også forutsatt at pasienten var knyttet til en behandlingsinstitusjon som kunne følge pasienten poliklinisk og ha ansvaret for psykososial og medisinsk behandling. Subutex ble altså prøvd ut som et hjelpemiddel for behandlere der hvor pasienten ønsket å slutte helt med opiatbruk men trenger stabilisering og behandling for å gjennomføre forberedende behandling. Pasientene skulle få tilbud om reduksjon av tilbakefallsrisiko med naltrekson etter avvenning. Slik tidsavgrenset behandling med metadon har vært forsøkt og bedømt som lite vellykket. Subutex er beskrevet med liten tilvenning og lindrige avvenningsplager. Det var derfor en rimelig mulighet for at Subutex var bedre egnet enn metadon. Det eksisterende norske regelverket ga mulighet til at avvenning utenfor institusjon kan skje over 9 måneder slik at prosjektet kunne gjennomføres innenfor regelverket og gi viktig kunnskap om et mulig behandlingstilbud.

Under prosjekttiden døde 3 pasienter. Dette var ett dødsfall ved trafikkulykke, ett ved selvmord under varetekt etter innbrudd og ett dødsfall ved overdose etter at pasienten hadde latt være å ta sin medisin i flere dager. Pasientene døde etter at avvenningen hadde begynt men før den var avsluttet. Dersom man skal se en sammenheng med

prosjektet, må man tenke seg denne som en psykisk reaksjon på avvenningen. Etter planen skulle alle psykiske, sosiale og medisinske vansker møtes av pasientenes behandlingsteam (rusteam, sosialsenter og fastlege). Avvenningen skulle gå over tre måneder. Avvenning gjennomføres vanligvis på to til fire uker. Her var tidsrammen 12 uker. Dette er en meget langsom avvenning. Prosjektet ble utformet slik at pasienter som ikke klarte å gjennomføre avvenning eller trengte vanlig tidsavgrenset LAR, skulle kunne søkes direkte over i LAR uten hindring av aldersgrenser eller andre kriterier. Det var ikke formelle overgangsordninger, men etter planen skulle behandlingsteam kunne ta kontakt med aktuelt LAR-senter, evt med bekreftelse på deltakelse i prosjektet. Alle skulle få tilbud om 6 måneders tilbakefallsforebygging med et morfinstoffblokkerende medikament (naltrekson).

Etter fullført avvenning – i etterundersøkelsestiden – fikk en del pasienter tilbakefall til heroinbruk. To av disse døde – slik vi tragisk nok ser etter absolutt alle behandlingsformer hvor personen forsøker å oppnå en tilværelse uten heroinbruk.

### Referanser

Kornor, Hege. Waal, Helge. Sandvik, Leiv. Time-limited buprenorphine replacement therapy for opioid dependence: 2-year follow-up outcomes in relation to programme completion and current agonist therapy status. *Drug & Alcohol Review*. 26(2):135-41, 2007 Mar

Kornor, Hege. Waal, Helge. Ali, Robert L. Abstinence-orientated buprenorphine replacement therapy for young adults in out-patient counselling. *Drug & Alcohol Review*. 25(2):123-30, 2006 Mar.

Kornor, Hege. Waal, Helge. From opioid maintenance to abstinence: a literature review. *Drug & Alcohol Review*. 24(3):267-74, 2005 May.

### **Hege Kornør. Abstinence-orientated replacement therapy for opioid dependence.**

Doktoravhandling i psykiatri - Universitetet i Oslo, 2007. Oslo : Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultet.

### Kritikken mot prosjektet:

Prosjektet er angrepet for 1. å bryte frivillighetsprinsippet, 2 å utsette pasienter for risiko, 3. For å frata pasienter under behandling et aktivt medikament. 4. For å gjennomføre rask og farlig avvenning, 5. For å ha for kort behandlingstid og uklar eller utilstrekkelig psykososiale behandling. 6. For å være unødvendig 7. For å bruke lokkemedisin. 8. For internasjonal kritikk. 9. For mangel på systematisk litteraturgjennomgang.

### Vurdering.

1. Tilbudet gikk til en gruppe som ikke kunne få LAR etter gjeldende retningslinjer eller som ikke ønsket slik behandling. Alle skrev under på samtykkeerklæring i samråd med sine behandlere.

2. Avhengighet av morfinstoffer er farlig, særlig ved bruk i sprøyteform. Dødelighet i en ubehandlet gruppe beregnes oftest til 2 – 4 % per år. Over en to års periode ville en slik gruppe på 75 personer ha en forventet dødelighet på mellom 3 og 6 personer uten behandling. 3 døde under behandlingen og 2 i oppfølgingstiden på to år.

Dersom man beregner dødeligheten som frekvens i forhold til 3 måneders avvenningsperiode, blir dødeligheten svært høy (se referanser). Dersom man sammenlikner med dødeligheten i legemiddelassistert behandling, er den fortsatt høy men man sammenlikner da med en behandling pasientene ikke ville ha eller ikke kunne få. Dersom man sammenlikner med venteliste til LAR, er dødeligheten omtrent som forventet. Prosjektet tilbød en tidsavgrenset psykososial behandling kombinerte

med 9 måneders medisinsk behandling som skulle avsluttes med en forsiktig avvenning. Etter dette vil pasientene nå nedre aldersgrense for LAR og dessuten ha styrket indikasjonen til LAR fordi ett av kriteriene for LAR var rusmiddelbruk tross behandling med sikte på rusfrihet. Det var lagt vekt på at ingen skulle stå uten mulighet til LAR etter prosjektet. Det var ingen automatisk overgangsordning men pasienten kunne sammen med sine behandlere søke om slik behandling med kontaktformidling og støtte fra prosjektet. Det ble under prosjektforløpet tatt kontakt med alle behandlingsstedene og understreket at ingen skulle presses til avvenning og at det var mulighet til å fortsette med medikamentet til eventuelt opptak i LAR.

3. Prosjektet ble drøftet med det firmaet som forhandler Subutex - Scheering Plough. Firmaet hadde forskningsfaglige innvendinger som ble tatt hensyn til så langt det var mulig. Ett av spørsmålene var om 9 måneder var lang nok tid til å løse de psykososiale vanskene. En annen gjaldt tvil om den psykososiale behandlingen var god nok. Disse forholdene kunne ikke endres innen de rammebetingelsene prosjektet arbeidet innenfor. I drøftingene ble det ikke reist forskningsetiske innvendinger. Seinere sendte firmaet brev til Statens legemiddelverk (SLV) og fremsatte bekymringene. Her ble det reist en etisk motforestilling. Vi ble kontaktet av SLV og kunne oppklare at dette bygget på en misforståelse av prosjektbeskrivelsen. De som fikk tilbud om prosjektdeltakelse fra sitt behandlingsteam, kunne si nei uten at dette skulle få følger for den behandlingen de hadde. Det å trekke seg fra prosjektet seinere, skulle heller ikke få følger for den psykososiale behandlingen. Dersom noen ønsket å slutte med medikamentutdelingen innen prosjektet, måtte dette håndteres individuelt. Alminnelig rett til å være i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) straks man hadde meldt seg på prosjektet, ville være umulig i forhold til regelverket for LAR. Dersom noen skulle trenge mer langvarig behandling, ville det riktige være å samarbeide med LAR-senter om å løse situasjonen. I realiteten var spørsmålet aktuelt bare for avvenningsperioden. SLV hadde enkelte endringsønsker som ble imøtekommet. Firmaets konklusjon var samlet ikke mer negativ enn at det støttet prosjektet økonomisk.

4. Avvenningen var ikke rask men langsommere og mer skånsom enn pasienter vanligvis får.

5. Dersom en behandlingstid på 9 måneder er for kort, er praktisk talt all behandling i Norge for kort. Hensikten var for øvrig å vurdere medikamentbruken i forhold til standard behandling. I gjennomsnitt møtte pasientene flere ganger til psykologiske samtaler enn en vanligvis oppnår i poliklinisk behandling.

6. Forskningslitteraturen viste at ufrivillig avbrudd i metadonbasert vedlikeholdsbehandling var risikofylt og at metadon ikke vellykket hadde blitt bruk i tidsavgrensete opplegg. Buprenorfin (Subutex) ble imidlertid beskrevet med andre egenskaper slik at kunnskapen om metadon ikke uten videre kunne overføres til buprenorfin. Tidsavgrenset bruk av buprenorfin var ikke prøvd. Det var dessuten lagt til et tilbud om naltrekson som tilbakefallsforebygging (tablettform)

7. Pasientene i prosjektet kunne ikke få eller ville ikke ha LAR (metadon/Subutex) i langtidsperspektiv. Subutex i korttid var ikke tilgjengelig. Gjennom prosjektet kunne de komme over aldersgrense. Dersom de hadde for lite behandlingserfaring for å få LAR, ville dette kunne øke sjansene. Det er etter vårt skjønn galt å kalle dette bruk av lokkemedisin. Det forelå mulighet til at pasienter kunne oppgi uegentlig motivasjon. Det er vanskelig å se at dette ville være et etisk problem for prosjektet.

8. Det første utkast til manus om prosjektet fikk negativ review. En publisert artikkel utløste et kritisk inserat til redaktøren av tidsskriftet som var Alcohol and Drug Review. Det var for øvrig både positive og negative kommentarer, noe som E-post til

prosjektleder og noe muntlig. De negative dreide seg dels om at prosjektet manglet kontrollgruppe og dels om risiko. De positive dreide seg om at dette var noe ingen hadde prøvd ut systematiske tidligere.

9. Prosjektet bygget på mangeårige omfattende studier av litteraturen med flere litteratursøk. Den siste ble gjort under forarbeidet til prosjektet. Systematisk litteraturgjennomgang er en bestemt metode som har bestemte regler og fremgangsmåter. Denne brukes i økende grad i kunnskapsoppsummeringer. Det var ikke vanlig og slett ingen forutsetning at denne bestemte metoden skulle gjøres forut for forskningsprosjekter ved århundre skiftet.

### 3. ”Fengselsprosjektet”

Et høyt antall innsatte i norske fengsler har alvorlig rusproblemer. Dette viser seg blant annet ved tilbakefall til rusmiddelbruk og ny fengsling – og ved høy forekomst av dødsfall etter løslatelsen. Alle innsatte kan søke om LAR. Dette må skje ved kontakt til hjemstedet sosialtjeneste og/eller fastlege. Fengslets helsetjeneste og sosialtjeneste kan hjelpe til med søknadsprosessen. Prosjektets formål var å sammenlikne forløpet naltrekson implantat – innsynging av motgiftkapsel – med standard LAR. Behandlingen skulle starte før løslatelsen og vurderingene gjaldt tiden etter. Målestokkene var blant annet grad av fornøydhet, bruk av heroin og andre rusmidler og ny kriminalitet.

Deltakerne ble gjort oppmerksom på prosjektet via informasjon fra fengselsansatte. De som meldte interesse fikk orientering om prosjektet. Dette gjaldt også at det vill bli loddtrekingen mellom behandlingstilbudene. De fikk også en vurdering av deres behandlingsbehov, dvs. om de ville fylle kriteriene for LAR. Det fantes ingen form for belønning av deltakelse og ingen form for restriksjon for de som valgte å avslå. Etter loddtrekingen valgte deltakerne igjen om de ønsket å være med videre med full informasjon hva de var trukket til. De som ikke ønsket dette, omtrent like mange fra begge grupper, fikk orientering om søknadsprosessen og informasjon om hvorledes de kunne bruke fengselets sosial- og helsetjeneste i dette. De som fikk naltrekson og var interessert i det, fikk implantat gjennom prosjektet. De som fikk metadon og var interessert i det, fikk metadon gjennom vanlig søknad gjennom sosialkontor og fastlege til det LAR de tilhørte. De som avviste implantattilbudet, kunne fikk råd om hvorledes de kunne søke om LAR på samme måte, gjennom sitt sosialkontor og/eller fastlege. Det var ikke slik at deltakelsen ga noen automatisk fortrinn eller avkortet saksbehandlingstid. Det gikk imidlertid informasjon til saksbehandlerne som fikk opplysning om prosjektets inntaksperiode for at behandlingen skulle kunne iverksettes før løslatelse. Enkelte pasienter falt ut fordi dette ikke lyktes.

Studien fikk rekrutteringsvansker. Noe av årsaken var nettopp lang saksbehandlingstid på hjemstedet eller i LAR-senter. Men verken tilbudet om LAR med metadon eller tilbudet om implantat vakte den store interessen. Det var altså ikke spesielt mange som ønsket å delta. Enkelte valgte andre tilbud i drøftingene med prosjektleder.

### Kritikken mot prosjektet

Anklagene har vært 1. Manglende frivillighet, 2. Bruk av LAR som lokkemedisin. 3. Tap av behandlingstilgjengelighet ved avslag på deltakelse.

## Vurdering

1. Kritikken for ”manglende frivillighet” begrunnes med at ikke alle i fengslet, også de som ikke ønsket deltakelse, fikk LAR med metadon. Det er vanskelig å se at et forskningsprosjekt kan anklages for at det ikke ga et generelt behandlingstilbud, noe det verken hadde mandat eller mulighet til. Det er også vanskelig å se at dette er brudd på frivillighetsprinsippet. Dersom dette er feil, altså at man ikke kan rekruttere på denne måten, blir det nær umulig å gjennomføre behandlingsforskning i fengsel.

2. Grunnlagssituasjonen var det LAR-tilbudet som finnes i Norge både for deltakere og de andre. Alle fikk full informasjon om hvorledes tilbudet er og hvordan man søker, fra fengslet og utenfor fengslet. Det var ingen stor pågang med søkere. Omtrent like mange trakk seg etter loddtrekning til naltrekson og til metadon. Dette gjør at lavt antall skaper vanskeligheter for tolkningen av funnene men viser samtidig at muligheten av metadon innen rammen av LAR, har nokså lav tiltrekningskraft.

3. Alle fikk full informasjon forut for skriftlig erklæring om ønsket deltakelse. Ingen fikk tilbud om LAR men en mulighet etter loddtrekning. Etter loddtrekning fikk de som ikke godtok loddtrekningen, informasjon og hjelp til å kontakte søkerinstansene og saksgangen var da også foreberedt. De som ønsket deltakelse men håpet på metadon, ville kunne få dette etter første forsøksperiode med god tid til å forberede LAR i en periode hvor de hadde beskyttelse mot overdoser og heroinavhengighet utenfor fengslet

## 4. ”Tilbakefallsprosjektet”

Tilbakefall er vanlige i all behandling av rusproblemer. Tilbakefall til heroinbruk er ofte alvorlig og medfører ikke sjelden dødsfall. Dette prosjektet tok sikte på å undersøke om naltreksonimplantat bedrer forløpet. Tilbudet ble gitt til avvendte pasienter som hadde fullført annen behandling, var edru, hadde kontroll på sin situasjon og aktivt selv ønsket behandlingen som et tillegg til sin eksisterende oppfølgingsplan. I et forprosjekt tenkte vi oss å finne sammenlikningspasienter som hadde gjennomført samme behandling som forsøkspatientene uten å ville ha implantat. Dette viste seg vanskelig. Vi gikk derfor over til et loddtrekningsopplegg hvor halvdel av deltagerne fikk tilleggsbehandling med en gang, og den andre halvdel først fikk tilbudet etter 6 måneder.

Funnene i studien bearbeides. Studien er under publisering.

## Kritikken mot prosjektet

Anklagene har vært: 1. Bruk av ”lokkemedisin”. 2. Loddtrekning til venteliste. 3. Manglende frivillighet. 4. ”Vanvittig informasjon”

## Vurdering:

1. Innsynging av et motgiftspreparat oppleves etter vår vurdering – og erfaring – ikke som et veldig lokkende alternativ på de fleste i målgruppen. Alle som deltok eller takket nei til å delta, beholdt samme rettigheter- og muligheter til å motta eksisterende behandling som før. Det er med andre ord ikke holdt tilbake behandling for noen involverte, men de som valgte å delta godtok å trekke lodd om tidspunktet for å motta en tilleggsbehandling.

2. Siden behandlingen ikke er bevist som sikkert virksom og tilbudet var et ekstratilbud valgt etter informasjon, ble dette ikke bedømt som uetisk å bruke loddtrekning til en venteperiode. Det kan tvert om innvendes at det er etisk tvilsomt å

sette i gang kliniske forsøk uten å kunne vurdere om behandlingen er virksom. Ingen ble fratatt eller fikk svekket tilgang til noen form for behandling.

3. Forsøket gjaldt pasienter som ikke hadde noe press på seg, som var edru etter gjennomført behandling, som hadde sin forankring i et behandlingsapparat uavhengig av prosjektet og som ikke hadde noen fordel av deltakelse ut over eventuell nytte av behandlingen. Deltakelsen må fullt ut vurderes som frivillig.

4. Enkelte pasienter hadde vansker med å forstå sjanseberegningen for loddtrekningen. Behandlerne fikk at råd om hvorledes man kunne fremstille dette enkelt slik at pasientene skjønnte dette fullt ut før de besluttet om de ville delta. I et forsøk på å forklare logikken i slike forsøkt, skrev prosjektlederen en e-post til behandlere i de aktuelle tiltakene for å tydeliggjøre sjansfordelingen ved deltakelse. Hensikten med dette var å legge grunnlag for god informasjon fra behandlerne til pasientene og å legge grunnlag for forståelse av prosedyren blant behandlere.

#### Sluttkommentar

SERAF har selvsagt drøftet etikken i disse og andre prosjekter grundig både forut for og etter den aktuelle kritikken. Vår vurdering er at mye av den bygger på misforståelser og skjev informasjon. Det er imidlertid også mulig at det foreligger reell uenighet om forståelsen av sentrale etiske prinsipper. Vi har derfor tatt initiativ til et seminar som skal sette et generelt søkelys på særlige problemstillinger knyttet til forskning om såkalt sårbare grupper. Dette seminaret vil etter planen finne sted i september. De regionale komiteer for medisinsk forskningsetikk har besluttet å undersøke sin saksbehandling for prosjekter på dette området. Dette arbeidet har ingen sammenheng med det planlagte seminar.