

Samferdselsdepartementet
Pb 8010 Dep
0030 OSLO

Deres ref: 15/1155
Vår ref: 15/1055-3/REFS/LIBA
Dato: 27.07.2015

Forslag til endringsforskrift av forskrift 20. januar 2012 nr. 85 om faste grenser for påvirkning av andre stoffer enn alkohol m.m.

Svar på høringsnotat fra Folkehelseinstituttet, Divisjon for rettsmedisinske fag

Det vises til høringsbrev datert 23.04.15 og vedlagte høringsnotat, samt til rapport fra referansegruppe januar 2015: Revidering av «forskrift om faste grenser for påvirkning av andre berusende eller bedøvende middel enn alkohol m.m.» - Vurdering av eksisterende faste grenser og forslag til faste grenser for flere stoffer.

Rapporten fra referansegruppen fremstår grundig og basert på omfattende litteraturgjennomgang. Rapporten brukes mye av sakkyndige, vi ønsker av den grunn å komme med noen bemerkninger til rapporten:

- Gruppen har referert farmakokinetiske data fra mange studier i rapporten. Farmakokinetiske data fra original-studier er regnet om til en molar enhet der også plasma/blod ratio er lagt til grunn. I noen tilfeller er de primære farmakokinetiske data noe upresist referert. Ved gjennomgang av disse beregningene kommer vi i noen tilfeller til andre tall enn det gruppen har gjort. Dette vil imidlertid ikke ha noen konsekvens for å fastsette de straffbarhetsgrensene som gruppen foreslår
- For flere av benzodiazepinene det er foreslått grenser for, har man ved gjennomgang av litteraturen ingen kjent plasma/blod ratio. En ser at der man ikke har kjent ratio så er det benyttet en ratio på 1. Dette burde ha fremkommet i rapporten da det er et avgjørende premiss for fastsettelse av straffbarhetsgrenser.
- Det er i rapporten på side 18 oppgitt at «ekvivalenstabeller kan derfor benyttes i arbeidet med å fastsette straffeutmålingsgrenser for benzodiazepiner og opioider».

Vi ønsker å bemerke at ekvivalenstabellene kun er brukt til å fastsette rusdoser som igjen er brukt til å fastsette straffbarhetsgrenser. Straffbarhetsgrensene er så benyttet til å beregne straffeutmålingsgrenser (straffbarhetsgrense multiplisert med 2,5 for å komme frem til straffeutmålingsgrense svarende til 0,5 promille og straffbarhetsgrense multiplisert med 6 for å komme frem til straffeutmålingsgrense svarende til 1,2 promille), ved å forutsette samme linearitet som for alkohol. Denne fremgangsmåten fremstår for oss egnet til å fastsette straffeutmålingsgrenser for benzodiazepiner, men for opioidene (oksykodon, buprenorfin og metadon) medfører denne fremgangsmåten at straffeutmålingsgrensene, og da særlig 1,2 grensen, blir noe strenge sammenlignet med straffeutmålingsgrensene for morfin. Alternativet, dvs å finne en ekvivalent ut fra straffeutmålingsgrensene for morfin, kunne med fordel vært diskutert i rapporten med tanke på fremtidige fastsettelse av grenser for andre stoffer. Vi ønsker å bemerke at bruken av omregningstabeller kan være faglig diskutabel når det gjelder fastsettelse av faste grenser.

Nedenfor vil vi gå gjennom de ulike punktene i høringsnotatet:

1. Vedrørende ingen forslag til straffeutmålingsgrenser for sentralstimulerende stoffer

Vi er av den oppfatning av at det bør kunne defineres en straffeutmålingsgrense svarende til 0,5 promille for konsentrasjoner over vanlig terapeutisk område ut fra de funnene som foreligger per i dag fra epidemiologisk forskning, men ser at dette ville bryte med prinsippet om at fastsetting av straffeutmålingsgrenser bør være basert på en dokumentert dose-responseeffekt for stoffet (jf. pkt 7.1 i rapporten).

2. Vedrørende forslag om straffeutmålingsgrenser for opioider

Som nevnt tidligere fremstår straffeutmålingsgrensene for buprenorfin og metadon noe strenge sammenlignet med straffeutmålingsgrensene for morfin. Dette er spesielt uheldig for buprenorfin med tanke på buprenorfins farmakodynamikk. Dersom rusdose og straffbarhetsgrense for buprenorfin ikke endres, må straffeutmålingsgrenser justeres. Se også punkt 4.

3. Vedrørende forslag om faste grenser for syv nye stoffer

Opioider: Det er foreslått straffbarhets- og straffeutmålingsgrenser for **oksykodon**. Som omtalt tidligere er de straffeutmålingsgrenser som er fastsatt for oksykodon noe strengere enn for morfin. Vi har ingen kommentar til straffbarhetsgrensen.

Benzodiazepiner: Det er foreslått straffbarhets- og straffeutmålingsgrenser for **bromazepam, etizolam, klobazam, lorazepam og triazolam** som vi ikke har noen kommentarer til.

Når det gjelder **desmetyldiazepam** synes vi ikke at dette stoffet egner seg til å fastsette straffbarhets- og straffeutmålingsgrenser, og at det håndteres best ved en skjønnsmessig vurdering av den sakkyndige slik det per i dag foregår.

De angitte referansene i rapporten gir et godt grunnlag for å sammenligne diazepam og desmetyldiazepam og for konklusjonen om at desmetyldiazepam er ca halvparten så potent

som diazepam når disse to stoffene inntas hver for seg. Det vi synes er problematisk er at dette grunnlaget ikke er relevant for norske forhold der desmetyldiazepam fremkommer så å si utelukkende som en metabolitt av diazepam. I rapporten bemerker gruppen innledningsvis dette forholdet for så å fortsette å bygge grunnlaget for grensene på et prinsipp om akutt inntak (ref 57-60). Av dette avstedkommer flere problemer.

a) Påvirkning som følge av desmetyldiazepam er overestimert. Påvirkning som følge av rask stigning av konsentrasjonen av et stoff til hjernen er langt større enn om den samme konsentrasjonen stiger sakte. Desmetyldiazepam dannes i små mengder og fremkommer ikke i relevante konsentrasjoner i blodet før opptil flere dager etter inntak av diazepam. Dersom man bruker studier om akutt inntak av desmetyldiazepam vil man sterkt overestimere effekten av en gitt konsentrasjon når denne stiger sakte over flere dager slik den gjør når man bruker diazepam.

b) Summering av diazepam og desmetyldiazepam fører til en overestimering av påvirkningsgrad. De studiene som har undersøkt om desmetyldiazepam øker graden av påvirkning som kan måles etter gjentatte inntak av diazepam har vist at dette ikke er tilfellet. Det foreligger to studier som kan kaste lys over dette. I den ene (Hillestad et al 1974, ikke inkludert i gruppens litteraturliste) har man gitt 5 mg diazepam 3 ganger daglig i 2 uker og målt både konsentrasjoner og kognitive prestasjoner en gang daglig. Konsentrasjonen av desmetyldiazepam steg sakte og var høyere enn 0,2 µmol/liter etter 2 til 3 dager. Etter 4-5 dager var konsentrasjon av desmetyldiazepam høyere enn konsentrasjon av diazepam. Påvirkning av kognitive prestasjoner ble målt gjentatte ganger i løpet av de to ukene og den eventuelle effekten av desmetyldiazepam omtales i studien som «negligible». I en annen studie (Elsass et al 1980 som er sitert i rapporten i en annen sammenheng) har man gitt 20 mg diazepam til forsøkspersoner alene eller etter å ha inntatt desmetyldiazepam i 6 dager. Forfatterne konkluderer med at “the most important finding in the present study is that the presence of the metabolite clearly diminishes the psychological effects of diazepam and decreases the diazepam effect on CRT (reaksjonstid) and on EEG (elektroencefalogram)”

c) Brukere av diazepam bedømmes strengere enn brukere av andre benzodiazepiner. Diazepam er ikke det eneste benzodiazepinet som har aktive metabolitter. Andre benzodiazepiner som inngår i forskrift om faste grenser har metabolitter som i mindre eller større grad kan bidra til effekt, disse er: alprazolam (alfa-hydroksy og 4-hydroksyalprazolam), clobazam (desmetylclobazam), etizolam (alfa-hydroksy-etizolam), flunitrazepam (desmetylflunitrazepam) og triazolam (alfa-hydroksytriazolam).

4. Vedrørende forslag om endringer i eksisterende faste grenser:

Det er foreslått en revidering av enkelte tidligere etablerte straffbarhetsgrenser. FHI er enig med departementet i at forskriften skal være dynamisk. Vi synes vi imidlertid at hensynet til forutsigbarhet også må veie tungt og at hyppige revideringer kan skape forvirring. Med tanke på at også sammensetningen av referansegruppen nødvendigvis vil forandre seg med tiden, hadde det vært nyttig om gruppen på prinsipielt grunnlag hadde diskutert hvor høy terskelen for endring av allerede etablerte grenser bør være. Eksempelvis hvorvidt ny kunnskap bør representere studier utført på mennesker, eller om også mer basale mekanismestudier er tilstrekkelig. Ut fra de to tilfeller som foreligger i denne omgangen (buprenorfin og MDMA) er det vår oppfatning at terskelen for forandring av allerede eksisterende grenser er lav og at nytt faglig grunnlag er marginalt.

Buprenorfin, endring i rusdose: Vi forstår det slik at det er to studier som har tilkommet faktagrunnlaget for buprenorfin etter den opprinnelige rapporten om faste grenser. Den ene er en studie av finske buprenorfin-dødsfall fra 2012, den andre er en eldre studie fra Zachny et al, som av uvisst årsak ikke var innlemmet i den opprinnelige rapporten.

Vi er enige i at studien til Zachny et al underbygger at en rusdose buprenorfin kan endres til 0,3 mg. Vi mener at den andre studien ikke i særlig grad underbygger en slik endring. Det er anført i den reviderte rapporten at «dødsfall av buprenorfin alene er rapportert ved konsentrasjoner på 0,003 mikromol per liter og oppover». I den aktuelle studien av 400 dødsfall med buprenorfin foreligger kun 1 sak der kun buprenorfin er påvist («og oppover» blir derfor misvisende). Med tanke på farmakodynamikken av opioider og mekanismen ved opioid-dødsfall mener vi det blir rart å se på en slik konsentrasjon som dødelig, da den konsentrasjonen som foreligger på dødstidspunktet kan være langt lavere enn den konsentrasjonen som sees som et maksimum etter en dødelig dose (jf morfindødsfall der svært lave konsentrasjoner sees ved dødstidspunktet). I dette tilfellet synes vi at evidens er for spinkel for å endre allerede etablert praksis.

For **MDMA** er det foreslått en økning av straffbarhetsgrensen fra 0,250 mikromol per liter til 0,500 mikromol per liter. Referansegruppen argumenterer med at Cami i 2000 viste dose-responseeffekter for MDMA etter administrasjon av 75 og 125 mg p.o. De la Torre i 2000 gav doser fra 50-150mg. Forsøkspersonene var ikke sine egne kontroller og kun to personer fikk 150 mg MDMA. Hernandez viste i 2002 at doser på 100 mg MDMA gav minimale effekter på testene. De la Torre viste i 2000 at det er lineær kinetikk for doser under 100 mg. Av nyere studier som har kommet etter at den faglige rådgivningsgruppen kom med sine anbefalinger i 2010 er det kun referert til arbeidet til Bosker fra 2012 hvor man viste at doser på 25, 50 og 100 mg MDMA gav lite utslag på tester som anses å være egnet for å avdekke psykomotorisk påvirkning. Samlet anses dette som noe sparsomt med ny litteratur på området for revidering av grensen.

Ved gjennomgang av refererte artikler som ikke er omtalt i teksten finnes tre nyere studier med direkte måling av ferdigheter i kjøresituasjon (kjøresimulator eller reell kjøring). Disse studiene viste sprikende resultater etter inntak av 100 mg.

Det foreligger lite litteratur når det gjelder blodkonsentrasjoner etter inntak av mer enn 100 mg MDMA. Referansegruppens estimerte C_{max} på 2,5 mikromol per liter, og dermed foreslått ny straffbarhetsgrense på 0,5 mikromol per liter synes å være noe sparsomt dokumentert.

5. Vedrørende ingen forslag om retningslinjer for summering av stoffkonsentrasjoner:

Vi er enig i at det vil være vanskelig å lage faglig baserte gode retningslinjer for summering av stoffkonsentrasjoner med ulik virkningsmekanisme. Imidlertid, en skjerpelse basert på antall stoffer med ulik virkning hadde vært enkelt, effektiv og særdeles godt begrunnet i faglitteraturen.

6. Vedrørende summering av stoffer med lik virkningsmekanisme:

Vi er på generelt grunnlag enig i at det for henholdsvis benzodiazepiner (unntatt desmetyldiazepam, se pkt 3) og opioider kan foretas en summering ved hjelp av omregning til diazepam- og morfinekvivalenter.

Vi merker oss at gruppen mener at **buprenorfin** ikke kan summeres pga sine partiell agonist egenskaper. Det er litt uklart hva gruppen mener med «stoffet delvis blokkerer, noe som innebærer redusert aktivering av reseptor». Gruppen har lagt til grunn at buprenorfin har en lineær effekt i det aktuelle område der straffutmålingsgrenser er foreslått, og vi kan derfor ikke se hvorfor ikke effekten skal kunne summeres sammen med andre opioider. Setningen kan også tolkes som om gruppen tar hensyn til at buprenorfin kan blokkere effekten av andre opioider og derfor ikke kan summeres. Denne siste problemstillingen er ikke relevant for det konsentrasjonsområdet som i praksis skal brukes til summering (fra 0,0008 til 0,0048 mikromol per liter i følge forslaget). For at buprenorfin skal blokkere effekten av andre opioider kreves det at ca 80% eller flere av opioid reseptorene er «okkupert» av buprenorfin. Dette skjer først ved plasmakonsentrasjoner høyere enn 0,006 mikromol per liter, noe som er godt over 0,0048 mikromol per liter (se Greenwald et al 2014). Derfor, dersom det aksepteres linearitet i forhold til effekt innenfor det foreslåtte område, bør det også lages en omregningsfaktor for å summere buprenorfin.

7. Vedrørende ingen forslag om faste grenser for de syntetiske cannabinoider og andre nye psykoaktive stoffer:

Vi er enig i at dokumentasjonen er for begrenset til å foreslå grenser for disse stoffene.

8. Vedrørende andre forslag og presiseringer:

Vi ser det som positivt at forskrivende leger oppfordres til å påføre resept/ordinasjon maksimal døgndose, varighet av behandling og forholdsregler i forhold til føring av motorkjøretøy. Vi ser det også som positivt dersom legers forskrivning til eget bruk omtales i forskriften. Videre er vi enig i at det er viktig å presisere at forskriften kun gjelder prøver fra levende, og at forskriften ikke kan anvendes for konsentrasjoner i andre prøvematerialer enn blod.

Når det gjelder restriksjoner i forhold til korttidsbehandling, er det noe som etter vårt syn kan bli vanskelig å dokumentere i praksis. Når det gjelder harmonisering av førerkortforskriftens helsekrav og forskrift for faste grenser er vi usikre på om det er nødvendig og vi har ingen klar tanke om på hvilke nivå dette kan gjøres. Det som hadde vært nyttig er om førerkortforskriftens helsekrav hadde satt nøye standarder på hvordan resepter på preparater med potensiell trafikal påvirkning skal utformes. Blant annet at behovsmedikasjon skal forskrives med en maksimal dose per enkeltinntak og en maksimal dose per døgn.

Vi ønsker til slutt å bemerke at det i høringsnotatet ikke er nevnt at det er foreslått straffbarhetsgrense for metylfenidat, utover at straffbarhetsgrensen er satt inn i tabellen i forslag til nytt vedlegg 1 (men ikke i kursiv). Det kan bemerkes at det i sammendraget i referansegruppens rapport heller ikke er nevnt at det er foreslått straffbarhetsgrense for metylfenidat. Vi vil uansett kommentere forslaget til straffbarhetsgrense til metylfenidat, selv om dette altså ikke er nevnt i høringsnotatet:

9. Vedrørende forslag om straffbarhetsgrense for metylfenidat:


Gruppen har funnet 3 artikler som undersøker trafikkrelevant påvirkning der man finner svært få utfall ved psykomotoriske tester. Gruppen foreslår straffbarhetsgrense basert på studier som studerer virkningsmekanisme og rusopplevelse til metylfenidat. Det er vår mening at studier om basale virkningsmekanismer kan være verdifulle som komplement til annen mer klinisk relevant evidens, men utilstrekkelig som eneste kilde. Vi synes ikke det foreligger nok grunnlag til å fastsette straffbarhetsgrense for metylfenidat.

Oppsummering:

- Vi er for det meste enig i de foreslåtte endringene. Som nevnt mener vi at det faglige grunnlaget for endring av de allerede etablerte grensene for buprenorfin og MDMA og den nye straffbarhetsgrensen for metylfenidat er til dels svært begrenset. Bruken av omregningstabeller kan også være faglig diskutabel i om at de fleste er tungt erfaringsbaserte og ikke laget med tanke på påvirkning. Med dette i tankene hadde det vært ønskelig at referansegruppen på et prinsipielt grunnlag diskuterer hvor høy terskelen bør være for at man skal endre grenser eller finne nye grenser. Dette for å danne grunnlag til videreutvikling av forskriften i fremtiden med en viss konsistens. Selv om det antagelig ikke er formålstjenlig å ha samme krav til dokumentasjon for alle stoffer, eller for alle forandringer, kunne man ta utgangspunkt i hvor stort problem et stoff er i trafikken ved å se til epidemiologisk forskning og justere kravene deretter. Noen basale tanker om kravene bør nedfelles i fremtiden dersom man skal unngå for sprikende resultater og urimelige forskjeller på hvordan stoffene vurderes i forhold til hverandre.
- Vi anbefaler at det ikke fastsettes straffbarhets- og straffeutmålingsgrenser for desmetyldiazepam. Grensene er ikke tilpasset norske forhold og vil føre til urimelige forskjeller i straffeutmåling mellom diazepam og andre benzodiazepiner. Vi anbefaler at desmetyldiazepam vurderes på individuell basis slik det gjøres per i dag.


Liliana Bachs

Fung. divisjonsdirektør
Divisjon for rettsmedisinske fag


Eirin Bakke
Overlege
Divisjon for rettsmedisinske fag

