

The background features a blurred image of a person in a white lab coat, likely a doctor, with a stethoscope. The image is framed by a decorative border of overlapping blue and teal geometric shapes, primarily triangles and polygons, on the left and right sides. A green circle containing the number '4' with a superscript 'e' is positioned above the main title.

4^e

RENCONTRE ANNUELLE DES MÉDECINS

COMMUNAUTÉ DE PRATIQUE MÉDICALE
EN DÉPENDANCE (CPMD)

VENDREDI 22 FÉVRIER 2019 | À L'HÔTEL OMNI MONT-ROYAL, MONTRÉAL



SuboxED

URGENCES | SUBOXONE^{MD} | NALOXONE

Christine Ouellette

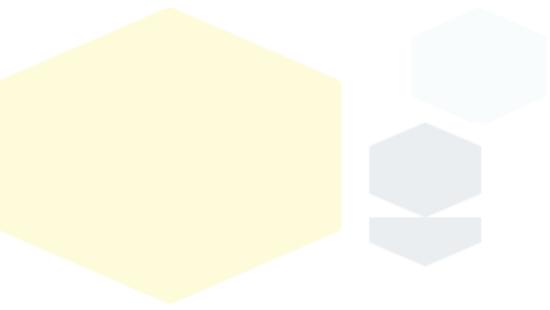
MD, R3-Toxicomanie

Université de Montréal

Présentation CPMD

22 février 2019





SuboxED

URGENCES | SUBOXONE^{MD} | NALOXONE

Chercheur principal

Annie Talbot (MD, CR CHUM, CHUM)

Équipe de recherche

Rania Khemiri : agente de recherche du projet

Aïssata Sako : chargée de programme

Christine Ouellette: R3 toxico

Équipe du projet

CHUM

Luc Londei-Leduc (MD)

Suzanne Brissette (MD)

Suzanne Marcotte (Pharm)

Geneviève Beaudet-Hillman (Inf)

Steve Gagné (Inf)

HND

Pierre Lauzon (MD)

Guenièvre Therrien

CHUS

Christine Robin (MD)

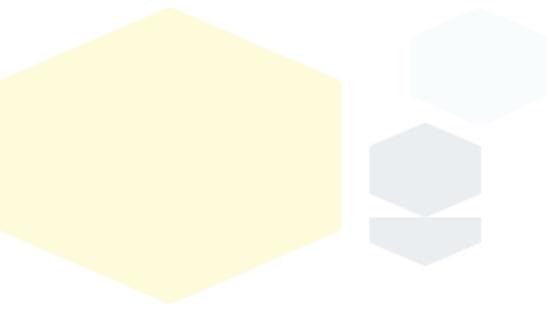
Geneviève Goulet (MD)

Collaborateurs

Xavier Renaud-Leblanc (MD)

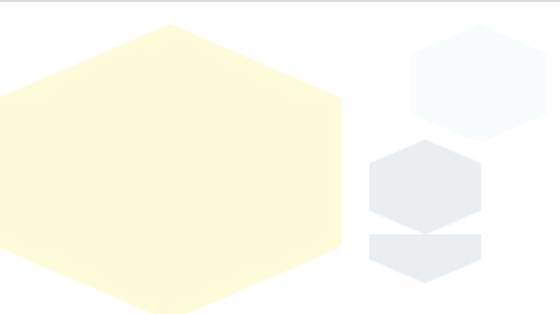
Marcel Martin (MD)

Janusz Kaczorowki (Ph.D)



Conflits d'intérêts

Je n'ai aucun conflit d'intérêts réel ou potentiel en lien ou non avec le contenu de cette présentation.



Objectifs

1. Discuter de l'initiation de buprénorphine/naloxone dans les urgences: revue de littérature
2. Discuter d'un projet d'implantation dans les urgences québécoises

Contexte

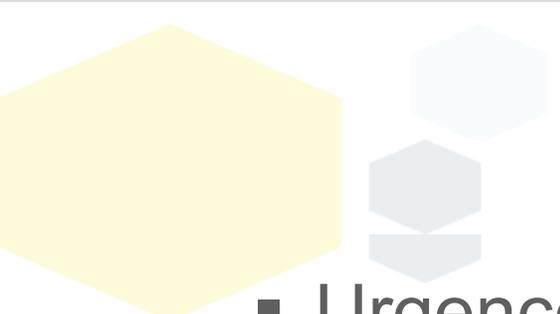
- **Crise des opioïdes:**
 - Au Canada, entre janvier 2016 et juin 2018: plus de 9000 décès attribuables à une surdose aux opioïdes ^[1]
 - Au Québec, entre juillet 2017 et septembre 2018: 480 décès attribuables à une surdose aux opioïdes ou autres drogues ^[2]
 - Aux États-Unis en 2017: 47 600 décès attribuables à une surdose aux opioïdes ^[4]
- **Selon l'Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues de 2017^[3]:**
 - 12% des Canadiens ont consommé des opioïdes dans les 12 derniers mois
 - De ces 12%, 3% ont déclaré en avoir fait un usage problématique

1. Rapport National Canadien 2018

2. INSPQ 2017

3. ECTAD 2017

4. Scholl, 2019



Pourquoi l'urgence?

- Urgence est souvent la porte d'entrée au système pour des populations désorganisées et vulnérables
- Visites à l'urgence pour intoxications aux opioïdes pour l'année 2016-17:
 - 11 visites à l'urgence/jour en Alberta
 - 13 visites à l'urgence/jour en Ontario
- Hospitalisations pour intoxications aux opioïdes pour l'année 2016-2017:
 - 17 hospitalisations/jour au Canada en 2017
 - Augmentation de 27% dans les 5 dernières années

Pourquoi l'urgence?

HOSPITALISATIONS



En moyenne, **17** personnes par jour ont été hospitalisées en raison d'intoxication aux opioïdes au Canada en 2017 – une augmentation comparativement à 16 par jour en 2016.

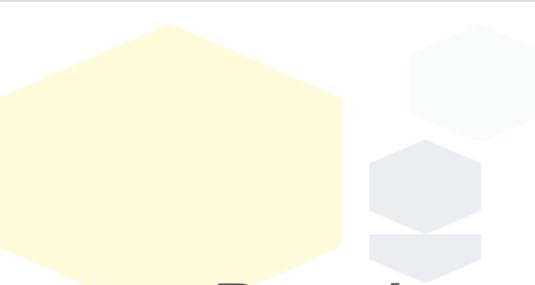
En 2017, les taux d'hospitalisations pour intoxication liée aux opioïdes dans les petites communautés^e étaient **2.5** fois plus élevés que ceux des plus grandes villes du Canada.

VISITES AUX SERVICES D'URGENCE

Entre 2016 et 2017, le taux de visites à l'urgence pour intoxication liée aux opioïdes a augmenté :

de **73 %** en Ontario

de **23 %** en Alberta



Buprénorphine/naloxone à l'urgence

- Buprénorphine/naloxone (b/n) à l'urgence pour traitement des symptômes de sevrage ^[1]
 - Diminution de visites subséquentes
- Buprénorphine/naloxone à l'urgence pour traitement du trouble lié à l'usage des opioïdes (TUO)^[2]
 - Étude randomisée-contrôlée avec 3 groupes:
 1. Buprénorphine/naloxone
 2. *Screening, Brief Intervention with a facilitated referral (SBIRT)*
 3. Référence seule à une clinique de toxicomanie
 - B/n induite à l'urgence est associée à une augmentation de la rétention au traitement



Buprénorphine/naloxone à l'urgence

- Analyse de l'utilisation des services en toxicomanie concluante pour le groupe « b/n » à l'urgence^[1]
 - Moins d'utilisation des services à l'interne
- Analyse coûts-bénéfice concluante pour b/n à l'urgence ^[2]



Buprénorphine/naloxone à l'urgence

- Multiples articles et algorithme d'implantation aux États-Unis:
 - SHOUT: initiative californienne pour initier un traitement agoniste aux opioïdes (TAO) pendant l'hospitalisation
 - ER-Bridge: algorithme d'implantation pour l'induction de b/n pour les gestionnaire dans les urgences



SuboxED

Objectif général

- Évaluer la mise en œuvre de l'algorithme de distribution des trousses de naloxone et de la prescription de b/n à l'urgence
- Documenter l'expérience des intervenants et patients post-implantation



Sites à l'étude

3 urgences du Québec:

- Centre hospitalier de l'Université de Montréal (**CHUM**)
- Hôpital Notre-Dame du CIUSSS du Centre-Sud-de l'Île-de-Montréal (**HND**)
- Hôpital Hôtel-Dieu du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (**CHUS**)

3 cliniques partenaires:

- Clinique externe du service de médecine des toxicomanies (**SMT**)
- Clinique externe du service de toxicomanie et de médecine urbaine (**STMU**)
- La clinique externe du traitement par agonistes opioïdes (TAO) du CIUSS de l'Estrie-établissement Jean-Patrice-Chiasson (**CRD**)

8 pharmacies communautaires



Méthode

Étude rétrospective sur dossier post implantation

de l'exécution de l'algorithme de distribution de trousse de naloxone et de prescription de la b/n et les prescriptions médicales associées au niveau des départements d'urgences

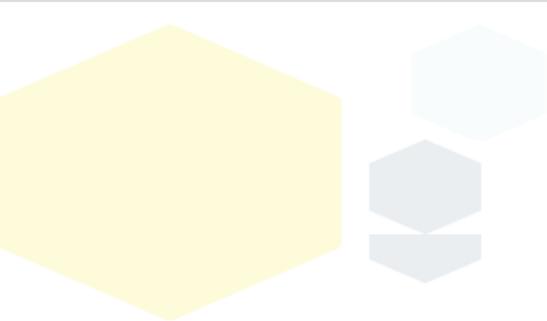
Enquête de satisfaction

auprès des professionnels et usagers de la salle d'urgence impliqués, des cliniques partenaires et des pharmacies communautaires participantes



Objectifs secondaires

- Décompte du nombre total de trousse naloxone remis par le personnel de l'urgence et nombre de prescription de b/n
- Données démographiques des patients ayant reçu:
 - Naloxone
 - Buprénorphine/naloxone
- Décrire les motifs des patients éligibles mais qui n'ont pas reçu:
 - Naloxone
 - Buprénorphine/naloxone
- Décrire les motifs des patients qui ont refusé:
 - Naloxone
 - Buprénorphine/naloxone



Population cible

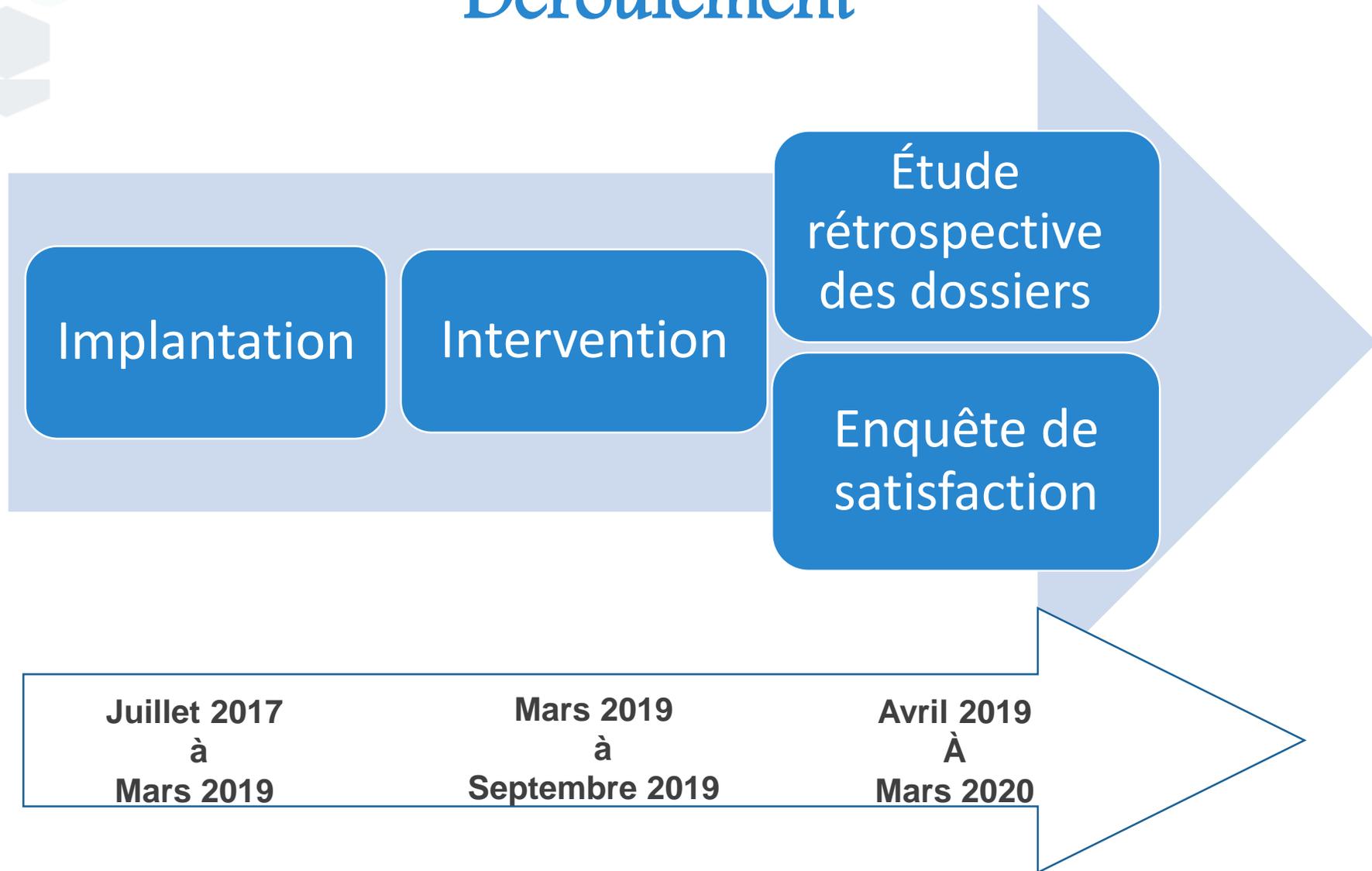
- Les participants à l'étude seront:

Des sujets qui requièrent des soins dans les services des trois urgences sélectionnées

ET

Des sujets qui sont à risque de surdose aux opioïdes selon l'évaluation au triage

Déroulement



Résultats attendus mars 2020



Concrètement, à quoi le projet
ressemblera?

Est-ce que le patient est à risque de surdose aux opioïdes?

Oui

Non

- ✓ Usage opioïdes prescrits
- ✓ Usage opioïdes illicites
- ✓ Surdose opioïdes
- ✓ Sevrage opioïdes



Question posée par:

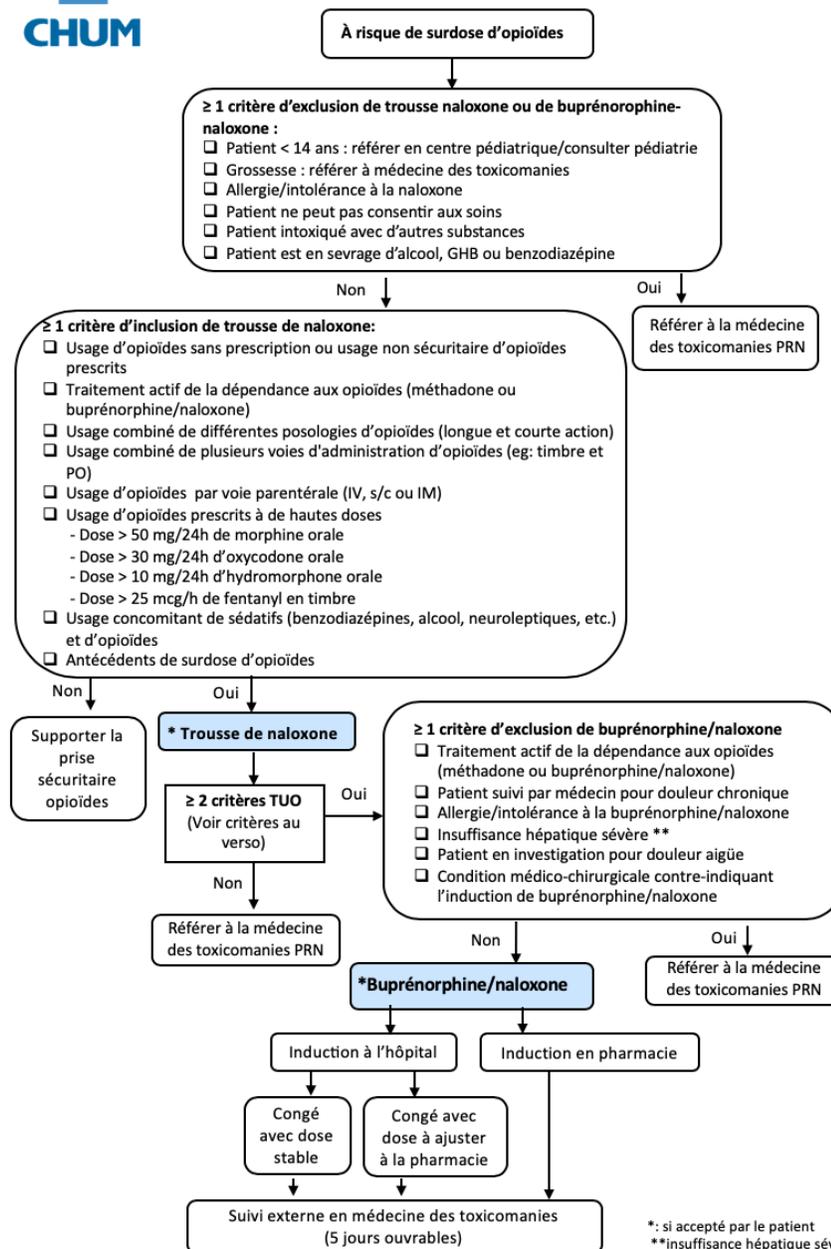
Infirmière du triage

- Donnée colligée dans SIURGE

Pharmacien

- Prescription opioïdes ou naloxone dans dossier

Médecin



*: si accepté par le patient
**insuffisance hépatique sévère : cirrhose décompensée ou cirrhose Child C

À risque de surdose d'opioïdes

≥ 1 critère d'exclusion de trousse naloxone ou de buprénorphine-naloxone :

- Patient < 14 ans : référer en centre pédiatrique/consulter pédiatrie
- Grossesse : référer à médecine des toxicomanies
- Allergie/intolérance à la naloxone
- Patient ne peut pas consentir aux soins
- Patient intoxiqué avec d'autres substances
- Patient est en sevrage d'alcool, GHB ou benzodiazépine

Non ↓

Oui ↓

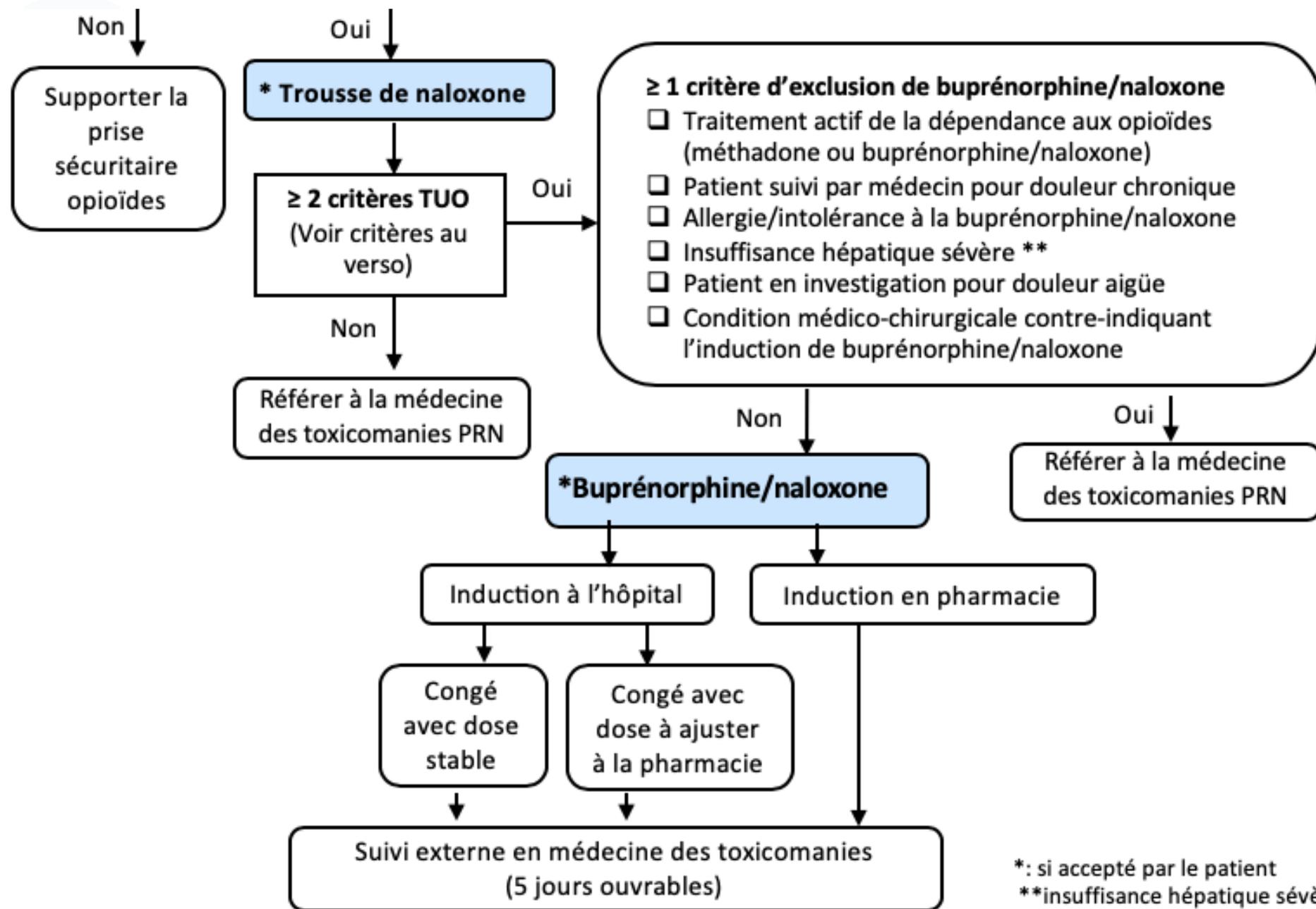
≥ 1 critère d'inclusion de trousse de naloxone:

- Usage d'opioïdes sans prescription ou usage non sécuritaire d'opioïdes prescrits
- Traitement actif de la dépendance aux opioïdes (méthadone ou buprénorphine/naloxone)
- Usage combiné de différentes posologies d'opioïdes (longue et courte action)
- Usage combiné de plusieurs voies d'administration d'opioïdes (eg: timbre et PO)
- Usage d'opioïdes par voie parentérale (IV, s/c ou IM)
- Usage d'opioïdes prescrits à de hautes doses
 - Dose > 50 mg/24h de morphine orale
 - Dose > 30 mg/24h d'oxycodone orale
 - Dose > 10 mg/24h d'hydromorphone orale
 - Dose > 25 mcg/h de fentanyl en timbre
- Usage concomitant de sédatifs (benzodiazépines, alcool, neuroleptiques, etc.) et d'opioïdes
- Antécédents de surdose d'opioïdes

Non ↓

Oui ↓

Référer à la médecine des toxicomanies PRN



*: si accepté par le patient
 **:insuffisance hépatique sévère : cirrhose décompensée ou cirrhose Child C



Critères du trouble de l'usage des opiacés (TUO) ≥ 2 critères TUO dans les derniers 12 mois

- Augmentation des doses ou usage des opioïdes pendant une période plus longue que prévue
- Désir persistant de diminuer les opioïdes et/ou incapacité de diminuer ou contrôler l'usage
- Beaucoup de temps passé à se procurer des opioïdes, les consommer, et à récupérer des effets
- *Craving* (envie intense) de consommer des opioïdes
- Utilisation répétée d'opioïdes conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école, ou à la maison
- Utilisation d'opioïdes malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opioïdes
- Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation d'opioïdes
- Utilisation répétée d'opioïdes dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
- L'utilisation des opioïdes est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance
- Diminution de l'effet perçu (tolérance)
- Symptômes de sevrage à l'arrêt, consomme pour éviter le sevrage

Effets adverses de la buprénorphine/naloxone

Sevrage aigu d'opiacés suite à l'administration de buprénorphine/naloxone

- Documenter le score COWS
- Poursuivre l'administration de buprénorphine/naloxone 2 mg SL q1h ad COWS < 12
- Soulagement des symptômes :
 - Clonidine 0,1 mg PO q6h PRN si tachycardie, hypertension, anxiété, frissons
 - Ondansetron 8 mg PO/IV q8h PRN si nausée/vomissement
 - Naproxen 500 mg PO q12h PRN si douleur
- Contacter le service de médecine des toxicomanies

Surdose suite à l'administration de buprénorphine/naloxone

Si altération de l'état de conscience seule, observation et surveillance respiratoire
Si altération de l'état de conscience **ET** fréquence respiratoire ≤ 8 /min,
Cesser l'administration de buprénorphine/naloxone à l'urgence
Administrer naloxone 0,08 mg IV q2min PRN ad fréquence respiratoire >8 /min

Contacter le service de médecine des toxicomanies et/ ou donner un rendez-vous en clinique externe
Congé de l'urgence lorsque patient éveillé et considéré stable



Critères du trouble de l'usage des opiacés (TUO) ≥ 2 critères TUO dans les derniers 12 mois

- Augmentation des doses ou usage des opioïdes pendant une période plus longue que prévue
- Désir persistant de diminuer les opioïdes et/ou incapacité de diminuer ou contrôler l'usage
- Beaucoup de temps passé à se procurer des opioïdes, les consommer, et à récupérer des effets
- *Craving* (envie intense) de consommer des opioïdes
- Utilisation répétée d'opioïdes conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école, ou à la maison
- Utilisation d'opioïdes malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opioïdes
- Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation d'opioïdes
- Utilisation répétée d'opioïdes dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
- L'utilisation des opioïdes est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance
- Diminution de l'effet perçu (tolérance)
- Symptômes de sevrage à l'arrêt, consomme pour éviter le sevrage

Effets adverses de la buprénorphine/naloxone

Sevrage aigu d'opiacés suite à l'administration de buprénorphine/naloxone

- Documenter le score COWS
- Poursuivre l'administration de buprénorphine/naloxone 2 mg SL q1h ad COWS < 12
- Soulagement des symptômes :
 - Clonidine 0,1 mg PO q6h PRN si tachycardie, hypertension, anxiété, frissons
 - Ondansetron 8 mg PO/IV q8h PRN si nausée/vomissement
 - Naproxen 500 mg PO q12h PRN si douleur
- Contacter le service de médecine des toxicomanies

Surdose suite à l'administration de buprénorphine/naloxone

Si altération de l'état de conscience seule, observation et surveillance respiratoire

Si altération de l'état de conscience **ET** fréquence respiratoire ≤ 8 /min,

Cesser l'administration de buprénorphine/naloxone à l'urgence

Administrer naloxone 0,08 mg IV q2min PRN ad fréquence respiratoire >8 /min

Contactez le service de médecine des toxicomanies et/ ou donnez un rendez-vous en clinique externe

Congé de l'urgence lorsque patient éveillé et considéré stable



Résumé des inductions possibles

J0

Initiation

- Urgence
- Pharmacie
- Urgence et pharmacie

Critère d'initiation

- $COWS \geq 12$
- Pas de consommation d'opioïdes x 5 jours

Dose d'initiation

- 4mg de buprénorphine
- q 2h

Dose maximale:

- 12mg de buprénorphine/24h
-

J1

Pharmacie

Dose maximale:

- 12mg de buprénorphine/24h
-

J2-3-4

Maintien avec service DIE

Dose maximale:

- 12mg de buprénorphine/24h
-

J5

Clinique

ORDONNANCES MÉDICALES

Poids : _____ kg

Allergies : _____

Aucune connue



Réactions indésirables aux médicaments : _____

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE D'URGENCE - INDUCTION BUPRÉNOPHINE/NALOXONE

INCLUSION	<input type="checkbox"/> ≥ 2 critères diagnostiques de trouble de l'usage des opioïdes (voir critères en annexe)
EXCLUSIONS	<input type="checkbox"/> Patient refuse la buprénorphine/naloxone <input type="checkbox"/> Traitement actif de dépendance aux opioïdes (méthadone ou buprénorphine/naloxone) <input type="checkbox"/> Patient est pris en charge pour douleur chronique par un médecin <input type="checkbox"/> Patient intoxiqué avec d'autres substances <input type="checkbox"/> Patient est en sevrage d'alcool, GHB ou benzodiazépines <input type="checkbox"/> Patient ne peut pas consentir aux soins <input type="checkbox"/> Patient est en investigation pour douleur aiguë <input type="checkbox"/> Condition médico-chirurgicale contre-indiquant l'induction de buprénorphine/naloxone <input type="checkbox"/> Insuffisance hépatique sévère <input type="checkbox"/> Patient a une allergie ou intolérance à buprénorphine/naloxone <input type="checkbox"/> Patiente enceinte: consultation en médecine des toxicomanies, interne ou externe <input type="checkbox"/> Patient < 14 ans

SI INCLUSION ET ABSENCE D'EXCLUSION, PRESCRIRE BUPRÉNOPHINE/NALOXONE

PRESCRIPTION	Dépistage drogues urinaires. Si refus, procéder quand même aux prochaines étapes Évaluer le sevrage aux opioïdes selon l'échelle COWS stat
	Si plus de 5 jours depuis la dernière prise d'opioïde, donner buprénorphine/naloxone 4 mg sublingual peut importe le score de COWS Si échelle COWS < 12, aviser le médecin pour induction en pharmacie communautaire Si échelle COWS ≥ 12 débuter l'induction : buprénorphine/naloxone 4 mg sublingual q 2h PRN si pt non soulagé jusqu'à un maximum de 12 mg / 24h Évaluer le sevrage aux opioïdes selon l'échelle COWS 1 h après la première dose puis poursuivre q 2 h par la suite Aviser médecin si signes et symptômes de sevrage < 2h après la première dose Cesser si score de somnolence ≥ 2 Prendre les signes vitaux et évaluer les signes d'intoxication lors de l'évaluation du sevrage aux opioïdes Aviser le médecin si échelle de somnolence > 2 ou présence de signes d'intoxication Aviser le médecin lorsque le patient se sent confortable et prêt à quitter
	Consultation externe en médecine des toxicomanies dans ≤ 5 jours Faxer la prescription externe de buprénorphine/naloxone à la pharmacie choisie (voir liste) et remettre les coordonnées au patient Remettre et enseigner la trousse de naloxone au patient. SVP documenter aux notes de soins infirmiers

Signature du médecin

N° de permis

Date

Heure

ORDONNANCE MÉDICALE EXTERNE

Poids : _____ kg Taille : _____

Surface corporelle (m2) : _____

Allergies :

Aucune connue



NALOXONE ET BUPRÉNOPHINE/NALOXONE

Trousse Naloxone et enseignement svp

Date de début: _____ Validité 5 jours. Administration devant le pharmacien en tout temps.

Initiation complète en pharmacie

Buprénorphine/naloxone 2 + 0.5 mg , comprimé sublingual

Dose initiale au jour 0: **2 comprimés STAT** si symptômes de sevrage

Administrer la dose initiale lorsque score ≥ 12 sur l'échelle clinique de sevrage des opiacés (COWS)

Si > 5 jours depuis dernière prise d'opioïde: buprénorphine/naloxone 4 mg sublingual peut importe score COWS

Doses d'ajustement pour jour 0: **2 comprimés q2h PRN** si symptômes de sevrage QTÉ MAX: **6 CO** (12 mg total)

Jour 1: débute à 8h AM le lendemain du jour 0, peu importe l'heure des doses prises la veille

Donner **total des doses de la veille** + **2 comprimés q2h PRN** si sx de sevrage QTÉ MAX: **6 CO** (12mg total)

Dose de maintien pour jours 2 à 4: Correspond à la somme des doses reçues au jour 1

1 dose die régulièrement x 3 jours, max. 6 cos / 24 h. Qté prescrite: **18 comprimés**

Initiation partielle en pharmacie

Doses reçues à l'hôpital : _____ mg de buprénorphine au total

Date et heure de la dernière dose reçue: _____

Buprénorphine/naloxone 2 + 0.5 mg , comprimé sublingual

Doses d'ajustement pour jour 0: **2 comprimés q2h PRN** si symptômes de sevrage

QTÉ MAX: **4 CO** (Pour un total de 12 mg le jour 0 incluant les doses reçues à l'urgence)

Jour 1: débute à 8h AM le lendemain du jour 0, peu importe l'heure des doses prises la veille

Donner **total des doses de la veille** + **2 comprimés q2h PRN** si sx de sevrage QTÉ MAX: **6 CO** (12mg total)

Dose de maintien pour jours 2 à 4: Correspond à la somme des doses reçues au jour 1

1 dose die régulièrement x 3 jours, max. 6 cos / 24 h. Qté prescrite: **18 comprimés**

Maintien en pharmacie (dose de maintien= dose qui a soulagé le patient ad max 12 mg de buprénor

Buprénorphine/naloxone comprimé sublingual teneur (2,8 ou 12): _____ mg de buprénorphine

_____ comprimé(s) 1 fois par jour régulièrement x 5 jours. Qté prescrite: _____

En tout temps: Émettre un refus de servir si somnolence, confusion, ou intoxication évidente.

*Si un avis médical est nécessaire contacter le médecin de garde du service de médecine
des toxicomanies du CHUM téléphone: 514-890-8444 télécopieur: 514-412-7401*

Date du prochain rendez-vous médical: _____

Transmission confidentielle par télécopieur.

Certification du prescripteur

Nom de la pharmacie: _____

Je certifie que : cette ordonnance est une ordonnance originale,

No de télécopieur: _____

le pharmacien identifié précité est le seul destinataire,

Date/hre: _____

l'originale sera gardée au dossier et ne sera pas réutilisée.



Implantation Clinique

Comment faire?

1. Identifier les urgences-participantes et s'assurer que la b/n est sur les formulaires des pharmacies à l'hôpital
2. Création d'un corridor de services avec les pharmacies partenaires
3. Création d'un corridor de services avec les cliniques partenaires
4. Développement d'algorithmes cliniques pour le personnel de l'urgence
5. Formation des équipes: personnel infirmier, médecins et pharmaciens
 1. Formation sur naloxone, COWS et b/n en présentiel ou plateforme en ligne
 2. Implantation COWS, outils clinique dans les urgences
6. Développer des fiches d'enseignement pour les patients



Défis de l'implantation clinique

- Convaincre les urgences de la pertinence du sujet
- Enseignement des équipes et manque de temps
- Dépistage avec une question au triage et manque de temps
- Faire le suivi avec les pharmacies communautaires
- Trouver des cliniques pour faire le suivi dans un délai raisonnable



Remerciements

- Subventions allouées par:
 - Ministère de la Santé et des services sociaux (MSSS)
 - Institut Universitaire sur les dépendances (IUD)
- Partenaire:
 - Dre Julie Bruneau et l'équipe de l'initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS) pôle Québec-Maritimes
- Urgences participantes
- Cliniques participantes
- Pharmacies communautaires



Questions?

Commentaires?

Références

- Berg, M.L., et al., *Evaluation of the use of buprenorphine for opioid withdrawal in an emergency department*. Drug and Alcohol Dependence, 2007. **86**(2-3): p. 239-244.
- Busch, S.H., et al., *Cost-effectiveness of emergency department-initiated treatment for opioid dependence*. Addiction, 2017. **112**(11): p. 2002-2010.
- Busch, S., et al. (2015). "Health service use in a randomized clinical trial comparing three methods of emergency department interventions for opioid dependence." *Drug and Alcohol Dependence* **156**: e32.
- Bruneau, J., et al. (2018). "Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline." (1488-2329 (Electronic)).
- Canada, O.P.H.A.o., *National report: Apparent opioid-related deaths in Canada (January 2016 to March 2018) Web-based Report*. Ottawa: Public Health Agency of Canada; September 2018., S.A.C.o.t.E.o.O. Overdoses., Editor. 2018
- Canada, G.d., *Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues (ECTAD)*. 2017.
- Chronister, K.J., et al., *Findings and lessons learnt from implementing Australia's first health service based take-home naloxone program*. Drug Alcohol Rev, 2018. **37**(4): p. 464-471.
- D'Onofrio, G., et al., *Emergency Department-Initiated Buprenorphine for Opioid Dependence with Continuation in Primary Care: Outcomes During and After Intervention*. Journal of General Internal Medicine, 2017. **32**(6): p. 660-666.
- Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. MMWR Recomm Rep 2016;65(No. RR-1):1–49.
- Gunn, A. H., et al. (2018). "The Emergency Department as an Opportunity for Naloxone Distribution." *The western journal of emergency medicine* **19**(6): 1036-1042.
- INSPQ, I.N.d.S.P.d.Q., *Décès attribuables aux intoxications par opioïdes au Québec, 2000 à 2012 : mise à jour 2013-2016*, B.d.i.e.d.é.e.s.d. populations, Editor. 2017
- Institut canadien d'information sur la santé: <https://www.cihi.ca/fr/opioides-au-canada/2018/prejudices-lies-aux-opioides-au-canada/les-petites-collectivites-touchees-par-la-crise-des-opioides-au-canada>
- McDonald, R. and J. Strang (2016). "Are take-home naloxone programmes effective? Systematic review utilizing application of the Bradford Hill criteria." *Addiction* **111**(7): 1177-1187.
- O'Connor, S., V. Grywacheski, and K. Louie, *At-a-glance - Hospitalizations and emergency department visits due to opioid poisoning in Canada*. Health Promot Chronic Dis Prev Can, 2018. **38**(6): p. 244-247.
- Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2013–2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019;67:1419–1427