

Rekvirering av benzodiazepiner og dødelighet blant pasienter med benzodiazepinavhengighet i lege- middelassistert rehabilitering (LAR)

Prosjektplan for systematisk oversikt

Sammendrag

Benzodiazepiner rekvireres hyppig til pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Det mangler imidlertid oppsummert forskning om effektene på dødelighet av rekvirerte benzodiazepiner blant personer i LAR. Formålet med denne systematiske oversikten er å undersøke effekten på dødelighet av rekvirering av benzodiazepiner ved benzodiazepinavhengighet hos pasienter i LAR.

Vi vil gjennomføre systematiske litteratursøk i utvalgte databaser. To forskere vil uavhengig av hverandre vurdere referansenes titler og sammendrag med hensyn til inklusjonskriteriene for så å sammenligne og komme til enighet om hvilke studier som er relevante. Referanser som vurderes som potensielt relevante vil vi innhente i fulltekst og vi vil da gjøre en endelig vurdering av hvilke studier som skal inkluderes. Vi vil hente ut og analysere data fra de utvalgte studiene og vurdere risiko for systematiske skjevheter.

Vi vil også vurdere vår tillit til resultatene ved hjelp av GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Til slutt vil vi presentere de inkluderte studiene og de samlede resultatene i en rapport.

Tittel:

Rekvirering av benzodiazepiner og dødelighet blant pasienter med benzodiazepinavhengighet i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)

Prosjektplan for systematisk oversikt

Oppdragsgiver:

Helsedirektoratet

Bestillingsdato:

01.05.2021

Leveringsfrist:

24.09.2021

Lag:

Christine H. Hestevik (lagleder)
Line Holtet Evensen
Ashley Elizabeth Muller
Gyri Hval

Fagfeller:

Signe Flottorp, Forskningsjef, FHI
Ivar Skeie, Forsker, Nasjonal kompetansetjeneste for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse, Sykehuset Innlandet (SI)
Fatemeh Chalabianloo, overlege i Avdeling for rusmedisin, Helse Bergen HF

Godkjent av:

[Navn], avdelingsdirektør, FHI
[Navn], fagdirektør, FHI

Summary

Benzodiazepines are commonly prescribed to patients in opioid maintenance treatment (OMT).

However, there is a lack of summarized research on the effects on mortality of prescribed benzodiazepines among people in OMT. The purpose of this systematic review is to investigate the effect on mortality after prescription of benzodiazepines for benzodiazepine addiction to patients in OMT.

We will conduct a systematic literature search in electronic databases. Two reviewers will independently screen titles and abstracts to assess whether they meet our inclusion criteria. We will obtain references that we consider potentially relevant in full text, and we will then make a final assessment of which studies to include. We will extract and analyze data from the selected studies and evaluate each study's risk of bias.

We will also rate our confidence in the results by assessing the certainty of the overall evidence by using the GRADE approach (Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Finally, we will present the included studies and overall results in a report.

Title:

Benzodiazepine prescription and mortality among patients with benzodiazepine addiction in opioid maintenance treatment (OMT)

Protocol for a systematic review

Commissioner:

The Norwegian Directorate of Health

Commissioned date:

15.05.2021

Due date:

24. 09.2021

Team:

Christine H. Hestevik
(teamleader)
Line Holtet Evensen
Ashley Elizabeth Muller
Gyri Hval

Peer reviewers:

Signe Flottorp, Senior Researcher, NIPH
Ivar Skeie, Researcher. Norwegian National Advisory Unit on Concurrent Substance Abuse and Mental Health Disorders
Fatemeh Chalabianloo, Doctor of Medicine, Haukeland University Hospital

Approved by:

[Navn], Department Director, NIPH
[Navn], Specialist Director,

Oppdrag

Folkehelseinstituttet (FHI) fikk 1. mai 2021 i oppdrag av Helsedirektoratet å utarbeide en systematisk oversikt over forskning om rekvirering av benzodiazepiner ved benzodiazepinavhengighet hos pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) og effekt på dødelighet. Formålet med denne kunnskapsoppsummeringen er å inngå i grunnlaget for en anbefaling om håndtering av benzodiazepinavhengighet blant LAR-pasienter i revidert Nasjonal faglig retningslinje for behandling ved opioidavhengighet.

Innledning

Beskrivelse av problemet

Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er et helhetlig og tverrfaglig behandlingsform for personer med opioidavhengighet. Som et deltiltak inngår substitusjonsbehandling med opioidene buprenorfin, metadon, levometadon eller langtidsvirkende morfin. Disse legemidlene skal erstatte bruken av illegal bruk av opioider. I 2019 var 7900 mennesker i LAR i Norge (1).

Forskning har vist gunstige effekter ved bruk av substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin hos opioidavhengige pasienter. Pasientene blir lenger i behandling, reduserer bruken av illegale opioider og har færre negative utfall sammenlignet med ikke-medikamentell behandling og med personer utenfor behandling (2-5).

Mange personer med opioidavhengighet som begynner i LAR er også avhengige av benzodiazepiner (6). Benzodiazepiner utgjør to grupper legemidler: Angstdempende midler (f.eks. oksazepam, diazepam og alprazolam) og sovemidler (f.eks. nitrazepam og flunitrazepam) (7;8). Både rekvirerte og illegalt ervervede benzodiazepiner brukes hyppig av pasienter i LAR (1;6). En årlig statusrapport basert på kartlegging av alle LAR tiltakene i Norge viser at i underkant av 40 % av LAR pasientene brukte benzodiazepiner i 2019 (1). Bruk av benzodiazepiner kan svekke den stabiliserende effekten av substitusjonslegemiddelet, og gjøre det vanskelig å oppnå ønsket utvikling (6). I tillegg er bruk av benzodiazepiner ved samtidig bruk av opioider assosiert med økt risiko for overdoser (9-11). Avrusning fra benzodiazepinpreparater anbefales derfor ved oppstart i LAR i Norge (6).

Undersøkelser viser at benzodiazepiner rekvireres hyppig til LAR-pasienter i Norge (1;12). Dette kan skyldes at avvenning fra benzodiazepiner er utfordrende og at mange personer med opioidavhengighet sliter med angst og søvnproblemer og trenger behandling for dette (13). Én av tre LAR-pasienter i Norge fikk forskrevet benzodiazepiner av lege i 2019 (1).

Beskrivelse av intervensjonen

For pasientene som ikke lykkes med å slutte med benzodiazepiner når de starter i LAR, kan det vurderes å vedlikeholdsbehandle benzodiazepinavhengigheten heller enn å tvinge gjennom en avvenning. Formålet med slik vedlikeholdsbehandling er at man

med en kontrollert og lovlig tilførsel av benzodiazepiner kan forhindre abstinenser, forbedre livsstil, redusere kriminalitet og forhindre overdoser (14).

Hvorfor det er viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen

FHI utførte i 2016 en systematisk oversikt for å oppsummere effekten av å rekvirere benzodiazepiner til pasienter som mottar LAR (15). Oversikten identifiserte ingen kontrollerte studier som undersøkte effekter og konsekvenser av samtidig rekvirering av benzodiazepiner til pasienter i legemiddelassistert rehabilitering. Det er nylig publisert studier basert på registerdata som har funnet at rekvirering av benzodiazepiner er assosiert med økt dødelighet hos LAR pasienter (11;16;17). Det mangler oppsummert forskning om effektene på dødelighet av rekvirerte benzodiazepiner blant personer i LAR.

Mål og problemstilling

Hensikten med denne systematiske oversikten er å undersøke effekten på dødelighet av rekvirering av benzodiazepiner ved benzodiazepinavhengighet hos pasienter i legemiddelassistert rehabilitering.

Metode

For å svare på problemstillingen vil vi utarbeide en systematisk oversikt i henhold til metodene beskrevet i FHIs metodebok (18) og Cochrane Handbook (19).

Inklusjonskriterier

Vi har følgende inklusjonskriterier:

Studiedesign	<ul style="list-style-type: none">• Randomiserte studier• Ikke-randomiserte studier med sammenligningsgruppe (f.eks. kohortstudier og kvasi eksperimentelle studier)
Populasjon	Pasienter i substitusjonsbehandling med opioidagonist (metadon, buprenorfin, levometadon eller langtidsvirkende morfin). Vi er primært interessert i studier hvor pasientene har benzodiazepinavhengighet, men inkluderer også studier hvor benzodiazepinavhengighet ikke er beskrevet.
Intervensjon	Rekvirering av alle typer benzodiazepiner (ATC-koder N03AE01, N05BA01-19, N05BA21-24, N05BA56, N05CD01-15)
Sammenligning	Ingen rekvirering av benzodiazepiner, herunder ingen behandling, placebo, annen medikamentell eller ikke-medikamentell behandling
Utfall	Død; overdosedødsfall (skiller ikke på type stoff), dødsfall av andre årsaker
Publikasjonsår	Ingen begrensning
Land/Kontekst	Ingen begrensning
Språk	Alle språk

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderer følgende typer studier og publikasjoner:

- Pågående studier
- Konferanseabstracts/presentasjoner
- Studier uten kontrollgruppe
- Kommentarer, debattinnlegg, lederartikler
- Studier som ikke er fagfellevurderte
- Tverrsnittstudier
- Studier som sammenligner vedlikeholdsbehandling med nedtrapping

Litteratursøk

Søk i databaser

Bibliotekar Gyri Hval vil utarbeide en søkestrategi i samarbeid med laget og med innspill fra fagekspertene og utføre søkene. Søket vil inneholde emneord, tekstord og avgrensninger som gjenspeiler inklusjonskriteriene. En annen bibliotekar vil fagfelleverdere dette arbeidet. Søket avsluttes etter planen i juni 2021 og inkluderer søk i følgende databaser:

- MEDLINE (Ovid)
- Embase (Ovid)
- PsycINFO (Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Epistemonikos

Dersom det lar seg gjøre innenfor prosjektets tidsramme vil laget gå gjennom referanser i de inkluderte studiene og lister over inkluderte studier i relevante systematiske oversikter.

Søk i andre kilder

Vi vil også kontakte fageeksperter for å identifisere eventuelle relevante studier som ikke kommer opp gjennom databasesøket.

Utvelging av studier

To prosjektmedarbeidere (CHH og LHE) gjør uavhengige vurderinger av tittel og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Studiene som vi er enige om at er relevante bestiller vi i fulltekst. To prosjektmedarbeidere gjør deretter uavhengige vurderinger av hvorvidt studiene skal inkluderes. Uenighet om vurderingene av tittel/sammendrag og fulltekster løser vi ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider (AEM eller GH). Vi bruker det elektroniske verktøyet Eppi reviewer (20) i utvelgelsesprosessen. Vi vil bruke funksjonen «priority screening» i Eppi reviewer. Denne funksjonen bruker maskinlæring til å raskt finne frem studier som med stor sannsynlighet møter inklusjonskriteriene. Studier som EPPI anser som relevante vil da skyves frem i «køen», på denne måten vil vi raskere få et overblikk over hvor mange studier som muligens treffer inklusjonskriteriene sammenlignet med andre programmer som brukes til utvelgelse av studier.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Vi vurderer risiko for systematiske skjevheter i inkluderte randomiserte studier (RCT) ved hjelp Cochranes Risk of Bias-verktøy (RoB) (21). Noen domener i denne krever én vurdering per utfall. Vi vil bruke et maskinlæringsverktøy, RobotReviewer, som et pedagogisk verktøy for å bidra med uthenting av relevante data fra randomiserte studier relatert til risiko for skjevhet (22). Ikke-randomiserte studier blir vurdert med hjelp av sjekklistene for vurdering av systematiske skjevheter fra FHIs metodehåndbok, «Slik oppsummerer vi forskning» (18). To medarbeidere (CHH) og (LHE) gjør disse vurderingene uavhengig av hverandre. Uenighet om vurderingene løser vi ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider (AEM).

Uthenting av data

Én medarbeider (CHH eller LHE) henter ut data fra de inkluderte studiene og en annen (CHH eller LHE) kontrollerer dataene opp mot de aktuelle publikasjonene. Vi henter ut følgende data fra de inkluderte studiene:

- Land studien ble utført i
- Informasjon om deltakere og behandlingsgrupper (kjønn, alder, status for benzodiazepinavhengighet, LAR-medikament)
- Informasjon om behandlingstiltak (type benzodiazepinpreparat, antall behandlinger/ dose, behandlingens varighet og observasjonstid)
- Informasjon om sammenliknende tiltak (type tiltak, antall behandlinger/ dose, behandlingens varighet og observasjonstid)
- Død; overdosedødsfall (skiller ikke på type stoff), dødsfall av andre årsaker (datakilde, måletidspunkter)

Ved uenighet konfererer vi med en tredje prosjektmedarbeider (AEM).

Vi bruker et pilotert dataauthentingsskjema i det digitale verktøyet Covidence systematic review software (23).

Analyser

Vi presenterer karakteristika for studiene og studiepopulasjonen i tabeller. Vi sammenstiller resultatene i metaanalyser der det er mulig. Det vil si at studiene må være tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon, sammenlikning og utfallsmål. For alle analysene er behandlingen benzodiazepiner (alle typer analysert sammen) og sammenlikning er ingen rekvirering av benzodiazepiner eller alternativt tiltak (alle typer analysert sammen).

Effektestimater

For dikotome utfall, som dødsfall, beregner vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). Dersom RR ikke kan beregnes (for eksempel for data fra kasus-kontrollstudier), vil vi beregne odds ratio (OR) med 95 % KI. For data som er målt over tid

(overlevelsedata), vil vi benytte hazard ratio (HR) og KI eller p-verdi fra primærstudiene for å beregne HR med 95 % KI på tvers av studiene. Ettersom vi ikke kan forvente at populasjoner, intervensjoner og utfall er identiske i de inkluderte studiene bruker vi random effekt-modellen i analysene. Random effekt-modellen tar utgangspunkt i at studiene har utvalg fra populasjoner som er ulike. Vi antar med andre ord at det ikke finnes én sann effekt, men at studiene hver for seg kan vise litt ulikt effekt, og at vi finner en gjennomsnittlig effekt. Som regel gir dette noe bredere konfidensintervaller sammenlignet med fixed effekt-modellen. Hvis studiene oppgir både justerte og ujusterte effektestimater, bruker vi de justerte estimatene. Der det er mulig beregner vi også RR/OR for studier der forskerne ikke har oppgitt disse selv. Vi beregner I^2 for å vurdere statistisk heterogenitet. Randomiserte og ikke-randomiserte studier analyseres hver for seg.

Vi vil presentere resultatene for studier der deltakerne har en definert benzodiazepin-avhengighet og der dette ikke er definert hver for seg.

Dersom vi har tid og tilstrekkelig informasjon oppgis i studiene vil vi vurdere å gjøre subgruppeanalyser for studier med lav risiko for skjevhet og studier med middels/høy risiko.

Alle analyser og beregninger blir utført i programvaren Review Manager (24) eller STATA (25).

Vurdering av tillit til resultatene

Med vurdering av tillit til resultatene, mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er. For å vurdere tillit til dokumentasjonen bruker vi GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (26) og det digitale verktøyet GRADEpro (27). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

Høy tillit	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten
Middels tillit	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket trolig for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Lav tillit	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker uttrykket muligens for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Svært lav tillit ⊕○○○

Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket uklart/usikkert for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Vi bruker studiedesign som utgangspunkt og vurderer så fem kriterier for å komme fram til grad av tillit til dokumentasjonen: risiko for systematiske skjevheter, grad av konsistens/overensstemmelse mellom resultatene, sparsomme data/presisjon av data, direktehet og formidlingsskjevhet. Når man inkluderer observasjonsstudier, er det også mulig å vurdere oppgradering av dokumentasjonen. Det gjøres ved å vurdere følgende tre kriterier: sterke eller veldig sterke assosiasjoner/sammenhenger mellom tiltak og utfall (det vil si at den beregnede effekten er så stor at det er usannsynlig at den skyldes tilfeldigheter), store eller veldig store dose-responseeffekter, der alle sannsynlige forvekslingsfaktorer ville ha bidratt til å redusere effektestimater.

Vi vil vurdere tilliten til resultatene for følgende utfall: Dødsfall alle årsaker, overdosedødsfall, dødsfall grunnet andre årsaker.

To medarbeidere (CHH og LHE) vurderer tilliten til resultatene sammen. Uenighet om vurderingene løses de ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider (AEM).

Flere beskrivelser av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i publikasjonen til Guyatt og medarbeidere (26) og på www.gradeworking-group.org.

Andre vurderinger

Problemstillingen angår effekten på dødelighet av rekvirering av benzodiazepiner ved benzodiazepinavhengighet hos pasienter i legemiddelassistert rehabilitering.

Siden det ikke er en del av oppdraget og følgelig heller ikke problemstillingen, vurderer vi ikke etiske eller økonomiske konsekvenser ved tiltaket. Vi vurderer heller ikke aspekter som aksept, likeverd, organisatoriske følger eller andre konsekvenser ved tiltaket. I en fremtidig beslutningsprosess vil det være viktig å vurdere slike aspekter og konsekvenser ved tiltaket samlet.

Leveranser og publisering

Hovedleveranse

Hovedleveransen fra dette arbeidet vil være en systematisk oversikt i rapportform. Rapporten er først og fremst beregnet for å inngå som kunnskapsgrunnlag for en anbefaling om håndtering av benzodiazepinavhengighet blant LAR-pasienter i revidert Nasjonal faglig retningslinje for behandling ved opioidavhengighet, men skal også kunne leses av et bredt publikum. Rapporten skal skrives i et klart språk på norsk. Vi vil publisere rapporten sammen med en nyhetssak på www.fhi.no to uker etter oversendelse til oppdragsgiver. Vi åpner også for å publisere hele eller deler av rapportenes innhold som en eller flere artikler i vitenskapelige tidsskrifter.

Delleveranser

Som delleveranser vil vi sende oppdragsgiver resultatet av hvert trinn i oppsummeringsprosessen som skissert i tidsplanen under.

Godkjent prosjektplan blir lagt ut på www.fhi.no sammen med en kort nettomtale av prosjektet.

Fagfellevurdering av prosjektplan og rapport

To eksterne fagfeller, Ivar Skeie, og Fatemeh Chalabianloo og én intern fagfelle ved Folkehelseinstituttet, Signe Flottorp, har fagfellevurdert prosjektplanen.

Prosjektplan og rapport skal klareres av kontaktpunkt i ledelsen før de fagfellevurderes av de to eksterne og den interne fagfellen og før godkjenning av fagdirektør i Folkehelseinstituttets klynge for vurdering av tiltak.

Tidsplan

Startdato: 25.05.2021

Leveringsfrist: 24.09.2021

Trinn/delleveranse	Fra dato	Til dato
<i>Utvikling av prosjektplan</i>	25.05.21	23.06.21
<i>Litteratursøk</i>	18.06.21	25.06.21
<i>Utvelging av studier</i>	25.06.21	11.08.21
<i>Vurdering av risiko for skjevheter</i>	02.07.21	11.08.21
<i>Uthenting av data</i>	23.06.21	11.08.21
<i>Analyser</i>	04.08.21	14.08.21
<i>Vurdering av tillit til resultatene</i>	04.08.21	18.08.21
<i>Rapportutkast</i>	12.08.21	26.08.21
<i>Fagfellevurdering</i>	27.08.21	10.09.21
<i>Godkjenning</i>	11.09.21	23.09.21
<i>Oversendelse oppdragsgiver</i>	24.09.21	24.09.21
<i>Publisering</i>	08.10.21	08.10.21

Tiltak ved ev. forsinkelse

Hvis det oppstår forhold som utgjør en risiko for at leveringsfristen ikke kan overholdes, som f.eks. uforutsett langtidsfravær blant prosjektmedarbeiderne, et større antall søketreff eller inkluderte studier enn rammene for prosjektet tillater å håndtere, eller andre forhold, vil et eller flere av følgende tiltak være aktuelle:

- Økt bemanning innenfor den avtalte rammen av månedsverk
- Erstatte prosjektmedarbeidere ved fravær/sykdom
- Ytterligere avgrensninger i inklusjonskriterier (etter avtale med oppdragsgiver)
- Forlengelse av leveringsfristen (etter avtale med oppdragsgiver)

Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier ved FHI

Ding KY, Mosdøl A, Hov L, Staumann GH, Vist GE. The effects of concurrent prescription of benzodiazepines for people undergoing opioid maintenance treatment: A systematic review. Report 2016. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2016.

Referanser

1. Lobmaier P, Skeie I, Pål Lillevold, Waal H, Bussesund K, Clausen T. SERAF RAPPOR 1/2020. Statusrapport 2019. Nye medisiner - nye muligheter? Senter for rus- og avhengighetsforskning, SERAF og Nasjonal kompetansetjeneste for tverrfaglig spesialisert rusbehandling (TSB); 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rappor ter/2020/seraf-rapport-nr-1-2020-statusrapport-2019.pdf>
2. Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;(5).
3. Kornør H, Bjørndal A, Welle-Strand G. Medikamentell behandling av opiatavhengighet. Rapport fra Kunnskapssenteret 2006.
4. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;(3).
5. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor R, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries 2007.
6. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Helsedirektoratet Oslo; 2010.
7. Norsk Helseinformatikk. Benzodiazepinernhi.no[oppdatert 2. mai 2018; lest 28. mai]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/psykisk-helse/legemidler/benzodiazepiner/?hp=true>
8. Helsedirektoratet. Vanedannende legemidler. Nasjonal veileder[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/vanedannende-legemidler>
9. Sun EC, Dixit A, Humphreys K, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *bmj* 2017;356.
10. Jones CM, McAninch JK. Emergency Department Visits and Overdose Deaths From Combined Use of Opioids and Benzodiazepines. *American Journal of Preventive Medicine* 2015;49(4):493-501.
11. Park TW, Larochelle MR, Saitz R, Wang N, Bernson D, Walley AY. Associations between prescribed benzodiazepines, overdose death and buprenorphine discontinuation among people receiving buprenorphine. *Addiction* 2020;115(5):924-32.
12. Bramness JG, Kornør H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug and alcohol dependence* 2007;90(2-3):203-9.
13. Andersson L, Johnson B. Patient choice as a means of empowerment in opioid substitution treatment: a case from Sweden. *Drugs: Education, Prevention and Policy* 2020;27(2):105-17.

14. Bakker A, Streel E. Benzodiazepine maintenance in opiate substitution treatment: good or bad? A retrospective primary care case-note review. *Journal of Psychopharmacology* 2017;31(1):62-6.
15. Ding Y, Mosdøl A, Hov L, Straumann GSH, Vist GE. The effects of concurrent prescription of benzodiazepines for people undergoing opioid maintenance treatment: a systematic review. 2016.
16. Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment—a nation-wide register-based open cohort study. *Drug and alcohol dependence* 2017;174:58-64.
17. Macleod J, Steer C, Tilling K, Cornish R, Marsden J, Millar T, et al. Prescription of benzodiazepines, z-drugs, and gabapentinoids and mortality risk in people receiving opioid agonist treatment: Observational study based on the UK Clinical Practice Research Datalink and Office for National Statistics death records. *PLoS medicine* 2019;16(11):e1002965.
18. Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Folkehelseinstituttet. 4. reviderte utg. Oslo: Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet; 2018.
19. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: John Wiley & Sons; 2019.
20. Thomas J, Brunton J, Graziosi S. EPPI-Reviewer 4: software for research synthesis. EPPI-Centre Software. London: Social Science Research Unit, UCL Institute of Education. 2010. 2018.
21. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2011;343.
22. Marshall IJ, Kuiper J, Wallace BC. RobotReviewer: evaluation of a system for automatically assessing bias in clinical trials. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2016;23(1):193-201.
23. Veritas Health Innovation. Covidence systematic review software. Melbourne, Australia 2019. s. <https://support.covidence.org/help/how-can-i-cite-covidence>.
24. Review Manager (RevMan). 5.3 utg. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
25. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC.; 2021.
26. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(4):383-94.
27. GRADEpro G. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available at: gradeprorg Accessed January 2016;4.