

RAPPORT

2020

SYSTEMATISK OVERSIKT

Effekter av
legemiddelassistert
rehabilitering
sammenliknet med
ikke-medikamentell
behandling av
opioidavhengighet

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Effekter av legemiddelassistert rehabilitering sammenliknet med ikke-medikamentell behandling av opioidavhengighet: En systematisk oversikt

English title Effects of opioid maintenance treatment versus no drug therapies for opioid dependence: A systematic review

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Severin Zinöcker, *seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet*
Hege Kornør, *prosjektleder, seniorforsker, Folkehelseinstituttet*
Mary Shrestha, *rådgiver, Folkehelseinstituttet*
Gunn Eva Næss, *forskningsbibliotekar, Folkehelseinstituttet*

ISBN 978-82-8406-068-2

Publikasjonstype Systematisk oversikt

Antall sider 37 (53 inkludert vedlegg)

Oppdragsgiver Helsedirektoratet

Emneord (MeSH) Methadone; Buprenorphine; Opioid-Related Disorders;

Sitering Zinöcker S, Shrestha M, Næss GE, Kornør H. Effekter av legemiddelassistert rehabilitering sammenliknet med ikke-medikamentell behandling av opioidavhengighet: En systematisk oversikt [Effects of opioid maintenance treatment versus no drug therapies for opioid dependence: A systematic review] Rapport-2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.

Innhold

INNHold	2
HOVEDBUDSKAP	4
SAMMENDRAG	5
KEY MESSAGES	8
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	9
FORORD	12
INNLEDNING	13
METODE	15
Problemstilling	15
Inklusjonskriterier	15
Eksklusjonskriterier	16
Etikk	19
RESULTATER	20
Inkluderte studier	21
Risiko for skjevheter i inkluderte studier	25
Effekt av LAR sammenliknet med ikke-medikamentell behandling	26
DISKUSJON	30
Hovedfunn	30
Kvaliteten på forskningsresultatene	30
Styrker og svakheter	30
Hvor generaliserbare er resultatene?	31
Overensstemmelse med andre oversikter	31
Resultatenes betydning for praksis	31
Kunnskapshull	31
KONKLUSJON	32
REFERANSER	33
VEDLEGG 1. SØKESTRATEGIER	38
Søkestrategi for systematiske oversikter	38
Søkestrategi for randomiserte, kontrollerte studier	40

Søkestrategi for observasjonsstudier	42
VEDLEGG 2. EKSKLUDERTE STUDIER	46
Systematiske oversikter	46
Randomiserte kontrollerte studier	46
Observasjonsstudier	47
VEDLEGG 3. INKLUDERTE STUDIER	48
VEDLEGG 4. VURDERING AV SYSTEMATISKE SKJEVHETER	50

Hovedbudskap

Personer som bruker illegale opiater som heroin eller opioide legemidler kan utvikle opioidavhengighet. Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er et helhetlig behandlingstilbud for personer med opioidavhengighet, hvor legemidlene buprenorfin og metadon brukes for å erstatte bruken av heroin eller ikke-medisinsk bruk av opioide legemidler. Oppsummert forskning viser at LAR-pasienter blir lenger i behandling og bruker mindre heroin enn pasienter i ikke-medikamentell behandling. Det kan ikke utelukkes at nyere forskning vil ha betydning for disse konklusjonene.

Hensikten med denne systematiske oversikten var å oppdatere kunnskapsgrunnlaget for effekter av LAR sammenliknet med ikke-medikamentell behandling.

- Vi fant ingen nyere, relevante systematiske oversikter eller randomiserte kontrollerte studier.
- Vi fant og inkluderte fem relevante kohortstudier med til sammen 34 651 pasienter.
- De fem studiene var lagt opp på en måte som innebar en stor risiko for feil i resultatene.
- Resultatene antydte at:
 - LAR-pasientene var lenger i behandling og hadde lavere overdosedødelighet enn pasienter i ikke-medikamentell behandling.
 - Det ikke var noen forskjell mellom behandlingsformene når det gjelder bruk av ikke-foreskrevne opioider og selvmordsforsøk.

Vi har svært lav tillit til resultatene. Det er uvisst om det i virkeligheten var noen forskjell i effekt mellom LAR og ikke-medikamentell behandling i observasjonsstudiene, og i hvilken retning eventuelle forskjeller ville peke.

Funnene fra denne systematiske oversikten kan ikke tilføre noe til det eksisterende kunnskapsgrunnlaget om effekt av LAR sammenliknet med ikke-medikamentell behandling.

Tittel:

Effekter av legemiddelassistert rehabilitering sammenliknet med ikke-medikamentell behandling av opioidavhengighet: en systematisk oversikt

Publikasjonstype:

Systematisk oversikt

En systematisk oversikt er resultatet av å:

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte

relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Svarer ikke på alt:

Denne oversikter sammenlikner ikke effekter av:

- legemidlene buprenorfin og metadon,
- ulike ikke-medikamentelle tiltak,
- kombinasjon av medikamentelle og psykososiale tiltak med kun medikamentelle tiltak

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har utarbeidet denne rapporten på oppdrag fra Helsedirektoratet.

Når ble litteratursøket utført?

September til november 2019

Eksterne fagfeller:

Kristine Abel (Oslo Universitetssykehus), Christian Ohldieck (Helsedirektoratet) og Ivar Skeie (Sykehuset Innlandet)

Intern fagfelle:

Rigmor Berg, avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet

Sammendrag

Innledning

Legemiddelassistert behandling (LAR) er et helhetlig tiltak for mennesker med opioidavhengighet (kode F11.2 i det internasjonale klassifiseringssystemet ICD-10) som kan oppstå ved ulovlig bruk av opiater og medisinsk eller ikke-forskreven bruk av opioide legemidler. Substitusjonsbehandling med de langtidsvirkende opioidene buprenorfin og metadon er en hovedkomponent i LAR. Ved utgangen av 2018 fikk 7 762 personer LAR i Norge (1). Pasientenes gjennomsnittsalder var 46 år og 71 % var menn.

Ikke-medikamentelle behandlingsalternativer for opioidavhengighet kan være ulike psykologiske eller psykososiale tiltak gitt poliklinisk eller i døgninstitusjon. Viktige behandlingsmål ved opioidavhengighet er å redusere rusmiddelbruk og relaterte helseproblemer, men også å øke pasientenes evne til å nyttiggjøre seg andre tiltak, for eksempel annen helsehjelp og sosiale tjenester rettet mot bolig, utdanning og arbeid.

I Norge har vi en forskrift om at LAR som hovedregel ikke skal være det første behandlingsalternativet som velges for opioidavhengighet (2). LAR er derimot helsemyndighetenes anbefalte førstevalg i land som Canada, Storbritannia, Sverige og USA (3-8). Anbefalingene er basert på oppsummert forskning som samlet viser en godt dokumentert effekt av substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin sammenliknet med ikke-medikamentell behandling (9-12). LAR-pasientene blir lenger i behandling og reduserer bruken av heroin og andre ikke-foreskrevne opioider. Det kan ikke utelukkes at nyere forskning vil ha betydning for disse konklusjonene.

Mål

Hensikten med denne systematiske oversikten var å oppdatere det eksisterende kunnskapsgrunnlaget for LAR sammenliknet med ikke-medikamentell behandling for opioidavhengighet.

Metode

Vi utviklet søkestrategier for henholdsvis systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte studier (RCT-er) og observasjonsstudier. Vi søkte først etter systematiske oversikter publisert i 2014 eller senere, i databasene Cochrane Database of Systematic Reviews, Epistemonikos, MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid) og PsycINFO (Ovid) (september 2019). Da dette søket ikke identifiserte noen relevante systematiske oversikter, utvidet vi søket til RCT-er publisert i 2005 eller senere, i databasene Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL), Embase, MEDLINE og PsycINFO (september 2019). Dette

søket identifiserte heller ingen relevante studier. Vi søkte derfor etter observasjonsstudier publisert i den samme perioden og i de samme databasene som for RCT-er (november 2019).

For å bli inkludert i denne systematiske oversikten, skulle studiene sammenlikne LAR med ikke-medikamentell behandling. Pasientene skulle ha diagnosen opioidavhengighet. Utfallene skulle være retensjon, opioidbruk, dødelighet, livskvalitet og/eller bivirkninger/uønskete hendelser.

Vi vurderte alle treffene i litteratursøket først på grunnlag av titler og sammendrag, så på fulltekstnivå. Fra hver inkluderte studie hentet vi ut forhåndsbestemte data og vurderte risiko for skjevheter (metodisk kvalitet). Hvert av disse trinnene ble utført av to medarbeidere uavhengig av hverandre.

Vi slo sammen effektestimater fra de inkluderte studiene i metaanalyser der det var mulig. To medarbeidere vurderte tillit til effektestimatene ved hjelp av verktøyet Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (13).

Resultater

Litteratursøkene etter systematiske oversikter, RCT-er og observasjonsstudier ga henholdsvis 2 444, 1 694 og 5 870 unike treff. Av disse var det kun fem observasjonsstudier som oppfylte våre inklusjonskriterier og ble inkludert.

De fem studiene var kohortstudier med kontrollgrupper (fire prospektive og én retrospektiv studie). Studiene ble gjennomført mellom 1998 og 2012 i henholdsvis Australia, India, Iran, Italia og Storbritannia. Deltakerne i de fem studiene var til sammen 34 651 pasienter med opioidavhengighet. Substitusjonsbehandlingen var buprenorfin eller metadon i to studier, kun metadon i én studie og kun buprenorfin i én studie. Den ikke-medikamentelle behandlingen (sammenlikningen) var samtaleterapi og støttesamtaler/rådgivning, individuelt og i gruppe, poliklinisk og i døgninstitusjon. Vi vurderte risikoen for skjevheten som høy i alle de fem kohortstudiene.

De samlede resultatene fra studiene antydte at flere LAR-pasienter (72 %) var i behandling enn pasienter i ikke-medikamentell behandling (57 %) da studiene ble avsluttet. Videre var det færre pasienter i LAR som døde av overdoser enn pasienter i ikke-medikamentell behandling (henholdsvis 3 % og 15 %). Det var ingen forskjell mellom behandlingsformene når det gjaldt andel pasienter som hadde brukte ikke-foreskrevne opioider under behandling (henholdsvis 42 % og 35 % av pasientene). Pasientene i begge grupper rapporterte å ha brukt ikke-foreskrevne opioider gjennomsnittlig 7 av de siste 28 dagene. Forskerne fant heller ingen forskjell mellom behandlingsformene når det gjaldt selvmordsforsøk (cirka 1 % av pasientene i begge grupper hadde forsøkt å ta sitt liv den siste måneden de mottok behandling). Selvmordsforsøk var det eneste rapporterte utfallet som falt inn under kategorien uønskete hendelser. Vi har imidlertid svært lav tillit til disse resultatene. Det er uvisst om det i virkeligheten er noen forskjell i effekt mellom LAR og ikke-medikamentell behandling, og i hvilken retning eventuelle forskjeller peker.

Konklusjon

Det er ikke publisert systematiske oversikter som sammenlikner effekten av LAR med ikke-medikamentell behandling de siste fem årene, eller tilsvarende RCT-er de siste femten årene.

Siden 2005 er kun fem relevante observasjonsstudier publisert. Resultatene fra disse studiene er så usikre at de ikke kan sies å tilføre det eksisterende forskningsbaserte kunnskapsgrunnlaget noe. Det kan se ut som det eksisterende kunnskapsgrunnlaget fortsatt er solid nok til å basere behandlingsanbefalinger på.

Key messages

People who use illicit opiates such as heroin or opioid drugs can develop opioid dependence. Opioid maintenance treatment (OMT) with buprenorphine or methadone is a comprehensive treatment option for opioid dependence. The current evidence base shows that OMT patients stay in treatment longer and use less heroin than patients who receive no drug therapies. We cannot rule out that new studies could have an impact on this conclusion.

The objective of this systematic review was to update the evidence base for effects of OMT compared to no drug therapy.

- We did not identify any recent relevant systematic reviews or randomised controlled trials.
- We found and included five relevant cohort studies with 34,651 participants in total.
- The results indicated that:
 - OMT patients had higher retention rates and lower overdose mortality than patients with no drug therapies.
 - There were no differences between the two treatment options with regard to illicit opioid use and suicide attempts.

Our confidence in these results is very low. We are uncertain whether there are any differences in treatment effects between OMT and no drug therapy, and in what direction any differences would point.

The findings of this systematic review cannot add to the current evidence base for effects of OMT versus no drug therapies.

Title:

Effects of opioid maintenance treatment versus no drug therapies for opioid dependence: A systematic review

Type of publication:**Systematic review**

A review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyse data from the studies that are included in the review. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyse and summarise the results of the included studies.

Does not answer everything:

This systematic review does not compare:

- buprenorphine with methadone
 - different no drug therapies with each other
 - combined medical and psychosocial therapy with medical therapy only
-

Publisher:

Norwegian Institute of Public Health (NIPH)

Updated:

Last search for studies: November 2019

Peer review:

Kristine Abel (Oslo Universitetssykehus), Christian Ohldieck (Helsedirektoratet), Ivar Skeie (Sykehuset Innlandet)

Rigmor Berg, Department Director, NIPH

Executive summary (English)

Background

Opioid maintenance treatment (OMT) is an intervention for people with opioid dependence (ICD-10 code F11.2) from illegal opiate use or licit/illicit use of opioid drugs.

Long-acting buprenorphine and methadone are main components of OMT. In 2018, 7,762 persons received OMT in Norway (1). Patients were on average 46 years-of-age, and 71 per cent were male.

No drug therapy may consist of a variety of psychological or psychosocial measures, provided as in-patient or out-patient treatment. The overall aim of opioid dependence treatment is to reduce patients' drug use, to mitigate associated health problems, and to help them access medical and social services, including residence, education and work.

According to Norwegian legislation, OMT should generally not be the first choice of treatment for opioid dependence (2). In contrast to Norway, health authorities in countries like Canada, Sweden, the United Kingdom and the United States of America (3-8) do recommend OMT as first-line treatment. These recommendations are based on research syntheses that show well-documented effects of OMT compared to no drug therapy (9-12). OMT patients stay in treatment longer and use less heroin and other non-prescribed opioids than patients in no drug therapies. We cannot rule out that new studies could have an impact on these conclusions.

Objective

The objective of this systematic review was to update the current evidence base on the effects of OMT versus no drug therapy for opioid dependence.

Methods

We developed search strategies for systematic reviews, randomized controlled trials (RCTs) and observational studies. Firstly, we searched the following databases in September 2019 for systematic reviews published in 2014 or later: Cochrane Database of Systematic Reviews, Epistemonikos, MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid) and PsycINFO (Ovid). We were unable to obtain any relevant systematic reviews and extended our searches to include RCTs published in 2005 or later, in the Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL), Embase, MEDLINE and PsycINFO. We did not identify any relevant RCTs. We then searched in November 2019 for observational studies published within the same period and in the same databases as for RCTs.

We included studies that compared the effects of OMT with buprenorphine or methadone and no drug therapies in patients diagnosed with opioid dependence. Eligible studies included one or several of the following outcomes: retention, opioid use, mortality, quality of life, and side effects/adverse events.

We screened all results based on titles and abstracts, then read the full texts of all studies that appeared to meet our inclusion criteria. From the final selection of studies that met our criteria, we extracted data and carried out risk of bias assessments. At least two team members carried out each of these steps independently.

We pooled the effect estimates for each outcome using meta-analyses, if possible. Two authors independently graded our confidence in the effect estimates using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) tool (13).

Results

Our literature searches for systematic reviews, RCTs and observational studies returned 2,444, 1,694 and 5,870 unique search hits, respectively. Of these, only five observational studies met our selection criteria.

The five included studies were cohort studies with control groups (four prospective and one retrospective study) conducted between 1998 and 2012 in Australia, India, Iran, Italy and the United Kingdom, respectively. In total, the studies included 34,651 persons with opioid dependence. OMT drugs were either buprenorphine or methadone (two studies), only methadone (one study) or only buprenorphine (one study). No drug therapies included counselling services and cognitive-behavioral therapy, administered either individually or in groups in outpatient or inpatient settings. We assessed the overall methodological quality of all five cohort studies as low.

The overall effect estimates indicated that patients in OMT (72 %) remained longer in treatment than patients who received no drug therapy (57 %). OMT patients had lower overdose mortality (3 % vs 15 %). There was no difference between the treatment groups in non-prescribed opioid use (42 % vs 35 %). Patients in both groups reported having used non-prescribed opioids in 7 out of the last 28 days. The only adverse event reported was suicide attempts, for which the researchers found no difference between the groups (approximately 1 % of patients in each group had attempted suicide during the last month of treatment). However, we have very low confidence in these results. It is unclear if there is any difference in effect between OMT and no drug therapy, and in what direction any differences would point.

Conclusion

No relevant systematic reviews have been published during the last five years, and no RCTs have been published over the last fifteen years.

The findings from five relatively recent observational studies are too uncertain to add anything to the existing evidence base. The current evidence base appears sufficiently solid to inform treatment recommendations.

Forord

Helsedirektoratet arbeider med å revidere den eksisterende nasjonale faglige retningslinjen for legemiddelassistert rehabilitering (LAR). I den forbindelse fikk Folkehelseinstituttet (FHI) i mai 2019 i oppdrag av Helsedirektoratet å utarbeide en systematisk oversikt om effekter av substitusjonsbehandling med buprenorfin eller metadon sammenliknet med ikke-medikamentell behandling. Den systematiske oversikten skal inngå i kunnskapsgrunnlaget for den reviderte retningslinjen.

Helsedirektoratet ga samtidig FHI i oppdrag å utarbeide en systematisk oversikt om pasienters og helsepersonells erfaringer med LAR. Den vil publiseres i en egen rapport.

Helsedirektoratet har i samarbeid med FHI igangsatt en prosess for å kunne få raskere tilgang på relevante og oppdaterte systematiske oversikter til retningslinjearbeidet. I henhold til dette samarbeidet skriver vi ikke omfattende innledningskapittel, diskusjonskapittel eller omfattende definisjonslister for den systematiske oversikten. Vi innhenter og sammenstiller kun forskning som omhandler det spesifikke spørsmålet Helsedirektoratet formulerte for oppdraget. Det er også avtalt at retningslinjenes fagekspert benyttes som eksterne fagfeller for de systematiske oversiktene.

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Vi takker våre kollegaer Asbjørn Kulseng Steiro, Hilde Helene Holte, Gyri Synnøve Hval Straumann, Heather Melanie R. Ames og Gunn Elisabeth Vist for verdifulle bidrag til dette arbeidet. Vår takk går også til våre eksterne fagfeller Kristine Abel (Oslo Universitetssykehus), Christian Ohldieck (Helsedirektoratet) og Ivar Skeie (Sykehuset Innlandet) til Rigmor Berg, som har vært vår interne fagfelle for den systematiske oversikten.

FHI tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Hege Kornør
avdelingsdirektør/prosjektleder

Innledning

Substitusjonsbehandling er et tiltak for mennesker med opioidavhengighet (kode F11.2 i det internasjonale klassifiseringssystemet ICD-10) som kan oppstå ved ulovlig bruk av opiater og medisinsk eller ikke-forskrevet bruk av opioide legemidler. Tiltaket er en hovedkomponent i legemiddelassistert behandling (LAR), hvor hensikten er å skape et helhetlig rehabiliteringsløp. I LAR brukes de langtidsvirkende opioidene buprenorfin og metadon for å erstatte bruken av illegale opioider som heroin, eller ikke-medisinsk bruk av opioide legemidler.

Et viktig mål med LAR er å øke pasientenes evne til å nyttiggjøre seg andre tiltak, for eksempel annen helsehjelp og sosiale tjenester rettet mot bolig, utdanning og arbeid. LAR i Norge er derfor organisert som et samarbeid mellom spesialisthelsetjenesten, primærhelsetjenesten, sosialtjenesten og pasienten. Ved utgangen av 2018 fikk 7 762 personer LAR i Norge (1). Pasientenes gjennomsnittsalder var 46 år. 29 prosent var kvinner og 71 prosent menn.

Ikke-medikamentell behandling for mennesker med opioidavhengighet kan være ulike psykologiske eller psykososiale tiltak gitt poliklinisk eller i døgninstitusjon. Poliklinisk behandling går ut på samtalerterapi med individ eller i grupper. Døgninstitusjonene tilbyr mer intensive behandlingsprogrammer, som terapeutiske samfunn eller tolvtrinnsmodellen.

I motsetning til anbefalinger i mange vestlige land har Norge en egen forskrift om LAR (2), hvor det i §4, andre ledd, heter at "*Legemiddelassistert rehabilitering skal som hovedregel ikke være det første behandlingsalternativet som velges ved behandling av opioidavhengighet med mindre det etter den faglige vurderingen anses som det mest egnede og forsvarlige behandlingsalternativet.*"

Retningslinjer for behandling av opioidavhengighet i Sverige, Storbritannia, Canada og USA anbefaler substitusjonsbehandling som førstevalg (3-8). Retningslinjene er basert på oppsummert forskning (9-12) som blant annet svarer på spørsmålet om substitusjonsbehandling er effektiv sammenliknet med ikke-medikamentell eller ingen behandling. Per i dag viser denne forskningen samlet en godt dokumentert og gunstig effekt av substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin: pasientene blir lenger i behandling, reduserer bruken av heroin og har lavere dødelighet enn med ikke-medikamentell behandling (9-12). Funnene er gradert til middels og høy tillit (9).

Connock og kolleger publiserte i 2007 en metodevurdering om LAR med litteratursøk fra august 2005 (11). Metodevurderingen, som inngikk i kunnskapsgrunnlaget for LAR-retningslinjene til National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (6), inkluderte 28 randomiserte kontrollerte studier (RCT-er) i tillegg til 31 systematiske oversikter. Studiene sammenliknet substitusjonsbehandling med henholdsvis metadon og buprenorfin med ingen eller ikke-medikamentell behandling, og de to legemidlene med hverandre. Tolv av de 31 systematiske oversiktene inkluderte observasjonsstudier.

Kornør og kolleger samarbeidet med Connock og kolleger og kunne på den måten benytte seg av det samme litteratursøket fra 2005 (11). Dette søket oppdaterte de i juli 2006 (9). Kornør 2006 (9) inngikk i kunnskapsgrunnlaget for den eksisterende norske LAR-retningslinjen (2) og inkluderte fem systematiske oversikter og 17 RCT-er fra Connock 2007. De inkluderte studiene sammenliknet LAR med ingen eller ikke-medikamentell behandling. Ingen av de fem systematiske oversiktene inkluderte observasjonsstudier.

I en Cochrane-oversikt fra 2009 (10) sammenliknet Mattick og kolleger substitusjonsbehandling med metadon med ingen eller ikke-medikamentell behandling. Litteratursøket fra desember 2008 identifiserte elleve RCT-er som oppfylte inklusjonskriteriene.

Nielsen og kolleger sammenliknet i sin Cochrane-oversikt fra 2016 (12) blant annet LAR med ingen eller ikke-medikamentell behandling for opioidavhengighet utviklet ved bruk av lovlig rekvirerte opioide legemidler. De inkluderte seks RCT-er basert på et litteratursøk i mai 2015. To av de inkluderte RCT-ene sammenliknet LAR med ikke-medikamentell behandling. Begge var inkludert i den tidligere nevnte oppsummerte forskningen.

I 2016 gjorde NICE et oppdateringssøk for sin LAR-retningslinje fra 2007 (6). Hensikten med oppdateringen var å undersøke om det var kommet nye studier som hadde betydning for å eventuelt revurdere anbefalingene. De fant ingen slike studier og besluttet å opprettholde de aktuelle anbefalingene. Vi kan likevel ikke utelukke at nyere forskning kan endre bildet av effekter av substitusjonsbehandling sammenliknet med ikke-medikamentell behandling.

Hensikten med denne systematiske oversikten var å oppdatere det eksisterende kunnskapsgrunnlaget for LAR sammenliknet med ikke-medikamentell behandling. Vi tar utgangspunkt i Connock 2007 (11), som har det eldste litteratursøket og den bredeste problemstillingen blant den oppsummerte forskningen vi allerede kjenner til.

Metode

Vi baserte oss på FHIs metodebok «Slik oppsummerer vi forskning» (14) i gjennomføringen av arbeidet. Metodeboken bygger på internasjonale veiledere for utarbeidelse av systematiske oversikter, særlig the Cochrane Handbook (15). Prosjektplanen for denne systematiske oversikten er publisert på <https://www.fhi.no/cristin-prosjekter/aktiv/legemiddelassistert-rehabilitering-lar-for-opioidavhengighet-effekter-og-er/> (16).

Vi spesifiserte i prosjektplanen at vi først skulle søke etter systematiske oversikter av høy metodisk kvalitet og bruke den nyeste av dem hvis vi fant overlappende oversikter. Vi fant imidlertid ingen nyere systematiske oversikter enn dem vi allerede kjente til, og søkte derfor, i henhold til prosjektplanen, etter RCT-er som kunne oppdatere de eksisterende systematiske oversiktene. Ettersom vi heller ikke fant RCT-er som var nyere enn dem som var inkludert i eksisterende systematiske oversikter, endte vi opp med, etter oppdragsgivers ønske, å søke etter og inkludere observasjonsstudier.

Vi spesifiserte i prosjektplanen at vi ville inkludere et antall sekundærutfall hvis tidsrammen for prosjektet tillot det. Tiden strakk dessverre ikke til, slik at vi kun har tatt med primærutfallene fra prosjektplanen. Vi beskriver framgangsmåten for oppsummeringen av observasjonsstudiene nedenfor.

Problemstilling

For pasienter med opioidavhengighet, hva er effekten av substitusjonsbehandling med buprenorfin eller metadon sammenlignet med ikke-medikamentelle behandlings tiltak?

Inklusjonskriterier

Populasjon	Voksne (>18 år) med opioidavhengighetssyndrom (ICD-10 kode F11.2 eller tilsvarende)
Tiltak	Substitusjonsbehandling med buprenorfin, buprenorfin/nalokson eller metadon (med eller uten ikke-medikamentelle støtte tiltak)
Sammenlikning	Ikke-medikamentell behandling som psykososiale tiltak, psykologisk behandling

Utfall:	Retensjon i behandling (andel pasienter fortsatt i behandling ved oppfølging), dødelighet, heroinbruk og annen ikke-forskrevet opioidbruk målt som andel positive urin- eller hårprøver, selvrappert bruk av ikke-forskrevne opioider, livskvalitet, bivirkninger/uønskede hendelser (som definert i studiene)
Språk	Ingen begrensninger
Studiedesign	Observasjonsstudier (ikke-randomiserte kontrollerte studier, prospektive og retrospektive kohortstudier med kontrollgrupper)
Publikasjonsår	Fra 2005 til 2019

Ekklusjonskriterier

- Avgiftning fra ikke-forskrevne opioider (definert som behandling i løpet av noen uker, hvor målet på kort sikt er avvenning fra opioider) ved hjelp av metadon eller buprenorfin, hverken som tiltak eller som sammenlikning
- Substitusjonsbehandling uten psykososial oppfølging sammenliknet med substitusjonsbehandling med psykososial oppfølging
- Kommentarer, lederartikler, brev til redaktør, konferansesammendrag, protokoller og andre korte formidlingsformer som ikke inneholder tilstrekkelig informasjon til å kunne vurdere inklusjon og hente ut data

Litteratursøk

En forskningsbibliotekar (GEN) utviklet søkestrategiene (Vedlegg 1. Søkestrategier) i samarbeid med prosjektgruppen og utførte søkene. En annen forskningsbibliotekar (GH) fagfellevurderte søkestrategiene.

For systematiske oversikter søkte vi etter både tekstord og emneord for Buprenorfin og Metadon. For enkeltstudier brukte vi en kombinasjon av søkekomponentene populasjon (opioidavhengighetssyndrom) og intervensjon (tekstord og emneord til substitusjonsbehandling).

Søkedatoen for systematiske oversikter var 9. september 2019 og omfattet følgende databaser:

- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Embase (Ovid)
- Epistemonikos
- MEDLINE (Ovid)
- PsycINFO (Ovid)

Søkedatoene for RCT-er og observasjonsstudier var henholdsvis 9. september og 31. oktober 2019, og omfattet følgende databaser:

- Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL)

- Embase (Ovid)
- MEDLINE (Ovid)
- PsycINFO (Ovid)

Vi søkte etter systematiske oversikter publisert i 2014 eller senere for å identifisere så oppdatert oppsummert forskning som mulig. Med utgangspunkt i Connock 2007 (11), som hadde det eldste og bredeste litteratursøket blant den oppsummert forskningen vi allerede kjente til, søkte vi etter primærstudier (RCT-er og observasjonsstudier) publisert i 2005 eller senere.

Vi håndsøkte også referanselistene i de inkluderte systematiske oversiktene i Connock 2007 (11) etter observasjonsstudier som oppfylte våre inklusjonskriterier.

Utvelgelse

Prosjektmedarbeiderne (HK, AS, MS, HHH, SZ) gjorde parvise og uavhengige vurderinger av titler og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Vi bestilte potensielt relevante referanser i fulltekst og gjorde uavhengige vurderinger av hvorvidt studiene skulle inkluderes. Ved uenighet trakk vi inn prosjektleder (HK) for å avgjøre spørsmålet. Vi brukte det elektroniske verktøyet Covidence (17) i utvelgelsesprosessen.

Vurdering av risiko for systematiske feil

Vi vurderte risiko for skjevheter i de inkluderte studiene ved hjelp av en sjekklister for kohortstudier i metodeboken «Slik oppsummerer vi forskning» (14). Tre prosjektmedarbeidere (MS, SZ, AS) gjorde disse vurderingene, parvist og uavhengig av hverandre. Ved uenighet trakk vi inn prosjektleder (HK) for å avgjøre spørsmålet.

Dataauthenting

To prosjektmedarbeidere (MS, SZ) hentet ut følgende data fra de inkluderte studiene, uavhengig av hverandre:

- Studier (design, førsteforfatter, publiseringsår, land)
- Deltakere (antall, kjønn, alder, opioidavhengighetens varighet, komorbiditet, livssituasjon)
- Substitusjonsbehandling (legemiddel, dose, behandlingsvarighet, setting, støttetiltak)
- Ikke-medikamentell behandling (type, varighet, setting)
- Utfall (utfallsmål, målemetode, måletidspunkter)

Analyser

En prosjektmedarbeider (SZ) utførte analysene og en annen prosjektmedarbeider (MS) kontrollerte at beregningene var korrekte. Alle analyser og beregninger ble utført i programvaren Review Manager 5 (18).

For dikotome utfall, som dødelighet, beregnet vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For kontinuerlige utfall, som antall dager med ikke-foreskrevet opioidbruk, beregnet vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference, MD) med 95 % KI. Ettersom vi ikke kunne forvente at populasjoner, intervensjoner og utfall var identiske i de inkluderte studiene brukte vi random effect-modellen i analysene. Hvis studiene hadde oppgitt både justerte og ujusterte effektestimater, ville vi brukt de justerte estimatene.

Vi beregnet også RR og MD med 95 % KI for enkeltstudier der forskerne ikke hadde oppgitt disse selv. For å vurdere statistisk heterogenitet beregnet vi I^2 .

Vi har ikke beregnet p -verdier eller tatt stilling til statistisk signifikans, da dette er fenomener som er hyppige gjenstander for feiltolkning (15;19).

Vurdering av tillit til effektestimater

Vi vurderte vår tillit til resultatene for alle utfall vi kunne beregne effektestimater for ved hjelp av Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (13). Vi brukte det elektroniske verktøyet GRADEpro GDT (20).

GRADE hjelper oss å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimater for hvert utfallsmål (Tabell 1). Metoden inkluderer vurdering av risiko for skjevhet (risk of bias), samsvar (konsistens) i resultater mellom studier, sammenlignbarhet (direkthet, dvs. hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man er opptatt av), hvor presise resultatestimater er, og om det er risiko for publiseringskjevheter. I tillegg vurderer vi dose-respons, størrelsen på effektestetet og hvorvidt eventuelle forvekslingsfaktorer er plausible for observasjonsstudier med kontrollgrupper.

Tabell 1. GRADE-kategoriernes betydning for pålitelighet av effektestimater (13)

Kategori	Symbol	Betydning
Høy	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Middels	⊕⊕⊕⊖	Vi har middels tillit til effektestimater. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.
Lav	⊕⊕⊖⊖	Vi har begrenset tillit til effektestimater. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.
Svært lav	⊕⊖⊖⊖	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

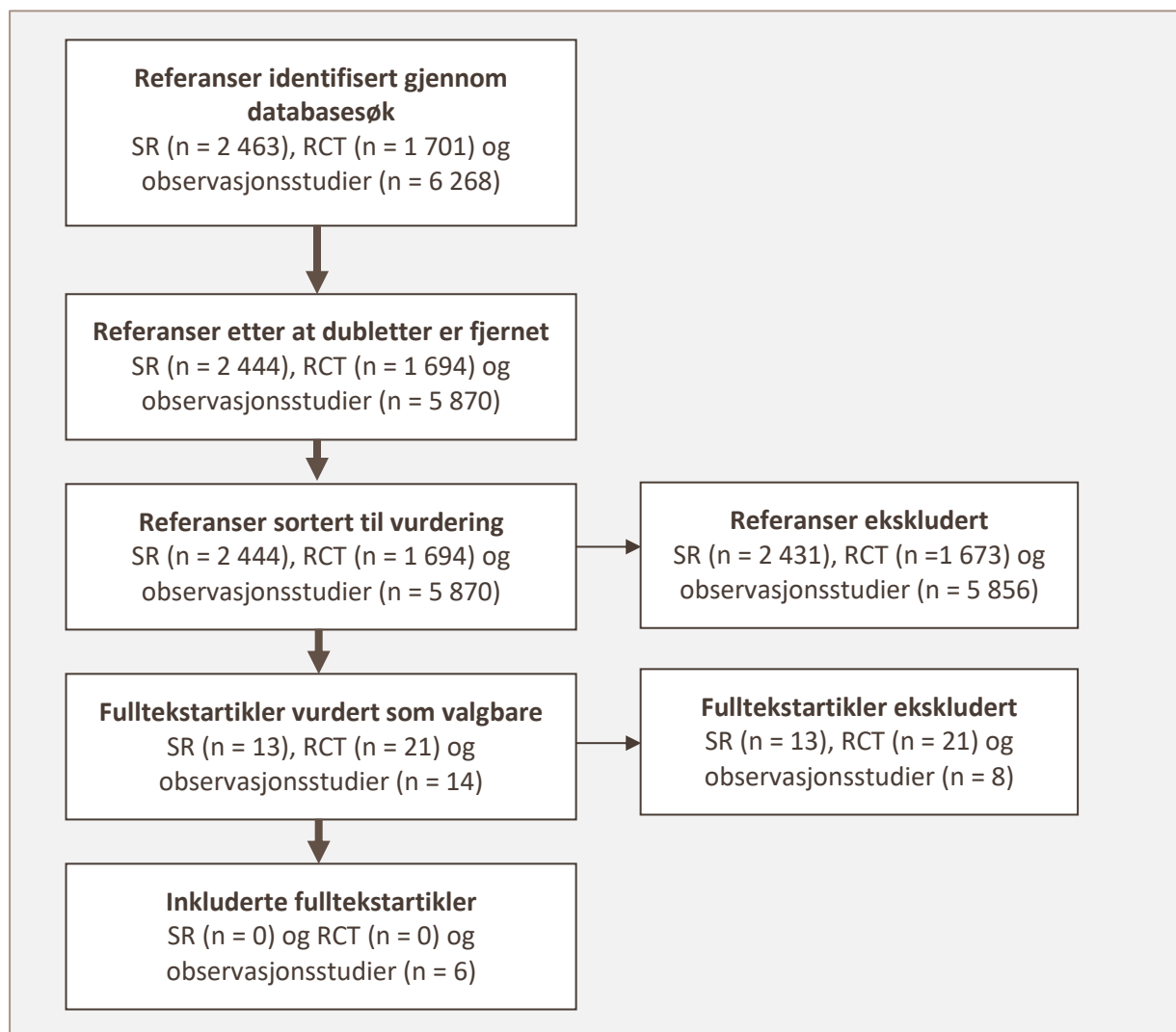
Vurderingene ble gjort av to prosjektmedarbeidere (MS, SZ), uavhengig av hverandre. Ved uenighet om vurderingene trakk vi inn prosjektleder (HK) for å avgjøre spørsmålet.

Etikk

Betraktninger om etiske problemstillinger var ikke en del av denne kunnskapsoppsummeringen.

Resultater

Våre søk etter systematiske oversikter ga 2 444 treff etter fjerning av dubletter (Figur 1). Av disse ekskluderte vi 2 431 som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Vi bestilte og vurderte 13 systematiske oversikter i fulltekst. Ingen av dem viste seg å oppfylle inklusjonskriteriene våre og ble derfor ekskludert, hovedsakelig på grunn av feil sammenlikning av tiltak (se referanser og eksklusjonsårsaker i Vedlegg 2).



Figur 1. Flytskjema for litteratursøk og utvelgelse

Søket etter RCT-er ga 1 694 treff etter fjerning av dubletter (Figur 1). Av disse ekskluderte vi 1 673 referanser som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Vi bestilte og vurderte 21 artikler i fulltekst. Ingen av dem viste seg å oppfylle inklusjonskriteriene våre og ble derfor ekskludert. Eksklusjonsårsakene var henholdsvis feil pasientpopulasjon for én studie, feil publiseringsår for én studie, feil studiedesign for to studier, feil utfall for tre studier, feil tiltak for seks studier og feil sammenlikning for åtte studier (Vedlegg 2. Ekskluderte studier).

Søket etter observasjonsstudier ga 5 870 treff etter fjerning av dubletter (Figur 1). Av disse ekskluderte vi 5 856 referanser som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Vi bestilte og vurderte åtte artikler i fulltekst, hvorav vi ekskluderte to (21;22). Eksklusjonsårsaken for begge var feil sammenlikning (tvangsbehandling i fengsel) (se Vedlegg 2. Ekskluderte studier). Vi inkluderte de resterende seks artiklene (23-28), hvorav to rapporterte fra én studie (26;27), slik at antall inkluderte studier var fem. I tillegg inkluderte vi en tredje artikkel fra denne studien (29) fordi den ga en god beskrivelse av studiedesign og utvalget.

Inkluderte studier

Alle de inkluderte studiene var kohortstudier; fire med prospektivt (24-29) og én med retrospektivt design (23). Studiene ble utført i henholdsvis Australia, India, Iran, Italia og Storbritannia, og var publisert i perioden 2006-2015. Studiene sammenliknet pasienter i LAR med pasienter som fikk ikke-medikamentell behandling. De ulike pasientgruppene og tiltak er beskrevet nedenfor. Se også Vedlegg 3. Inkluderte studier for mer detaljerte beskrivelser.

To av de inkluderte studiene rekrutterte store pasientkohorter med henholdsvis >11 000 (28) og >21 000 (25). Tre studier rekrutterte henholdsvis 248 (23), 600 (24) og >800 pasienter (29). To av de mindre studiene rekrutterte pasienter som fikk behandling for opioidavhengighet ved universitetsklinikker (23;24), hvorav én studie samlet inn data fra eksisterende pasientjournaler (23). I tre studier fikk deltakerne behandling ved ulike sentre for rusmiddelavhengighet (f.eks. døgninstitusjon eller poliklinikk) (25-28). The Australian Treatment Outcome Study (ATOS) (26;27;29) rekrutterte pasienter som oppsøkte 38 tilfeldig utvalgte behandlingssentre i tre australske storbyer, samt en kontrollgruppe som ikke oppsøkte behandling. Pasientene fikk betaling for å delta i spørreundersøkelsene (27). I den italienske studien deltok 115 av totalt 554 behandlingssentre i en landsdekkende undersøkelse (28). Valutazione dell'Efficacia dei Trattamenti per la Tossicodipendenza da Eroina (VEdeTTE) varte i cirka 2,5 år. Marsden og kolleger samlet datamateriale fra sentre som rapporterte til et nasjonalt register i en periode på 11 måneder (25).

Tabell 2. Kort beskrivelse av de fem inkluderte observasjonsstudiene

Studie/førsteforfatter, år (referanse) Land	Pasienter		Utfall
	LAR	Ikke-medikamentell behandling	
Bandawar 2015 (23) India	N=248 10 % kvinner, gjennomsnittsalder 30 ± 8.5 år, alle hadde tilgang til psykolog		Retensjon i behandling, Opioidbruk
	n ikke rapportert	n ikke rapportert	
	Gjennomsnittlig buprenorfindose 4.3 mg/d	Symptomatisk behandling, samtaleterapi med motivasjonstrening og forebygging av tilbakefall	
Khodabandeh 2012 (24) Iran	N=600		Retensjon i behandling, Opioidbruk
	n=300 2 % kvinner 34 år (18-63)	n=300 9 % kvinner 30 år (24-53)	
	Gjennomsnittlig metadon-dose 80 mg/d	Anonyme narkomane	
Marsden 2009 (25) Storbritannia	N=21 075		Opioidbruk
	n=13 234; 25 % kvinner, 33 ± 8 år, 42 % kun heroin, 58 % både heroin og kokain	n=1 422; 24 % kvinner, 33 ± 9 år, 24 % kun heroin, 41 % både heroin og kokain	
	Metadon 60-120 mg/d, buprenorfin 12-16 mg/d (høyeste dose 32)	12 uker samtaleterapi med motivasjons-, kognitiv atferdstrening eller kombinasjon, individuelt eller i gruppe (poliklinisk eller i institusjon)	
ATOS 2006 (26;27;29) Australia	N=825 35 % kvinner, 30 ± 8 (18-56) år		Opioidbruk, Overdosedødsfall, Selvmordsforsøk
	n=277 Metadon eller buprenorfin	n=180 Institusjonsbehandling	
VEdeTTE 2016 (28) Italia	N=11 903 14 % kvinner 18-66 år		Retensjon i behandling
	n=4 872: Metadon	n=3 498: støtte/rådgivning n=2 252: sosiale tjenester n=1 010: psykoterapi n=818: terapeutisk samfunn	

Pasienter

Totalt deltok 34 651 pasienter i de fem studiene. Utvalgene varierte i størrelse fra 248 pasienter rekruttert ved ett senter (23) til over 21 000 deltakere i et nasjonalt register for rusmiddelavhengighet (25). VEdeTTE-studien (28) hadde data for 10 454 (88 %) av totalt 11 903 pasienter. I de større studiene fikk personer som oppsøkte ny behandling i rekrutteringsperioden tilbud om deltakelse i studien (25-28). Khodabandeh 2012 inkluderte pasienter som allerede var i behandling for opioidavhengighet (24). Bandawar 2015 brukte retrospektive data fra pasienter som hadde fått behandling tidligere (23).

På tvers av de fem studiene var 79 % av pasientene menn og 21 % kvinner. Kjønnfordelingen i enkelte studiene varierte fra 10 % kvinner og 90 % menn i studiene fra India og Iran (23;24) til 35 % kvinner og 65 % menn i Australia (29). Pasientenes gjennomsnittsalder varierte mellom 29 og 34 år (23-27). Én studie oppga aldersgrupper (pasientene var mellom 18 og 66 år), men oppga ikke gjennomsnittsalderen (28).

Pasientenes opioidavhengighet hadde vart mellom <1 og >24 år ved behandlingsstart. Marsden 2009 (25) skilte mellom pasienter som kun brukte heroin (N=8 363, 40 %), kun kokain (N=926, 4 %) og pasienter som både brukte heroin og kokain (N=11 786, 56 %). Studiene fra Iran, Italia og Storbritannia oppga at noen pasienter brukte andre, ikke-opioide rusmidler, som cannabis, barbiturater, metamfetamin, benzodiazepiner, kokain eller alkohol i løpet av studien (24) eller før studiestart (24;25;28). Det kom ikke fram av studiene hvor lenge pasientene hadde brukt ikke-opioide rusmidler.

Blant pasientene i ATOS og VEdeTTE (26-28) oppga 31 % å ha begått kriminelle handlinger det siste året (28), og 55 % den siste måneden før oppstart av studien (29). Førtien prosent oppga å ha sonet en fengselsdom (29). De andre tre studiene rapporterte ikke informasjon om kriminalitet.

I VEdeTTE hadde 1 389 (17 %) av 8 273 pasienter minst én psykiatrisk komorbiditet (28). I ATOS hadde 37 % begått selvmordsforsøk tidligere, derav 14 % i året før studien startet (29). Tjueåtte prosent av pasientene hadde en depresjonsdiagnose, 42 % hadde posttraumatisk stressyndrom, 47 % hadde bipolar lidelse og 72 % antisosial personlighetsforstyrrelse (29). Én studie ekskluderte pasienter med komorbide psykiske lidelser (24). De andre to studiene rapporterte ikke informasjon om komorbiditet (23;25).

Den iranske studien rapporterte at 58 % av pasientene var gift, 77 % bodde sammen med et familiemedlem og 35 % var arbeidsledig ved studiestart (24). Den italienske studien rapporterte at 17 % var gift, 82 % bodde sammen med et familiemedlem, 2 % var uten bolig og 37 % var arbeidsledig ved studiestart (28). De andre studiene rapporterte ikke denne typen bakgrunnsinformasjon om pasientene (23;25;29).

I én studie var det betydelige forskjeller i etnisitet blant LAR-pasientene og pasienter i ikke-medikamentell behandling (henholdsvis 2 % og 13 % svarte) (25). Det var også stor forskjell i opioidbruk: henholdsvis 42 % av de som fikk LAR og 34 % av de som mottok ikke-medikamentelle tiltak oppga at de hadde brukt heroin den siste måneden

før studiestart (25). I én studie var det store kjønnsforskjeller mellom gruppene (henholdsvis 2 % og 19 % kvinner i LAR og ikke-medikamentell behandling) (24). LAR-pasientene i denne studien har vært avhengig av opioider lenger enn pasienter som fikk ikke-medikamentell behandling (henholdsvis 7 og 2 år) (24). Se også avsnitt om Risiko for skjevheter i inkluderte studier nedenfor.

Tiltak

Behandlingsvarigheten varierte mellom et halvt år og 2 år: Den korteste behandlingen varte i 182 dager (cirka seks måneder), og pasientene kunne motta behandling inntil studien ble avsluttet (1,5 år etter oppstart av studien og sju måneder etter at rekrutteringen var avsluttet) (25). I de andre studiene ble alle deltakere fulgt opp og var i behandling i opptil 12 måneder (23;27), 18 måneder (28) eller 24 måneder (24).

LAR

Antallet LAR-pasienter i observasjonsstudiene, unntatt Bandawar 2015 (som ikke har rapportert antall pasienter per behandlingsgruppe) (23) var til sammen 23 877. I to av studiene var LAR-legemiddelet metadon (24;28), i én studie buprenorfin (23) og i to studier enten metadon eller buprenorfin (25-27). Gjennomsnittlig buprenorfindose varierte fra 4,3 mg til 16 mg per døgn (høyeste dose 32 mg), og metadondosene varierte fra 60 mg til 120 mg per døgn. To studier oppga ikke gjennomsnittsdose for LAR-pasientene (26-28).

I studiene fra Australia, Italia og Storbritannia hadde LAR-pasientene tilbud om psykososiale tiltak i tillegg til substitusjonsbehandlingen (25-28). Forfatterne av den australske studien (26;27) kommenterte at deltakerne fritt kunne velge å benytte seg av eller avslutte ulike behandlingstilbud. Tre prosent av LAR-pasientene fikk også institusjonsbehandling, og 18 % av pasientene i institusjon fikk også LAR. I Italia var 16 499 behandlingsepisoder fordelt på 10 315 pasienter (28).

Ikke-medikamentell behandling

Antallet pasienter som fikk minst ett ikke-medikamentelt tiltak var totalt 10 705. Den ikke-medikamentelle behandlingen besto stort sett av motivasjonstrening eller samtaleterapi, enten i grupper eller individuelt, f.eks. ved bruk av tolvtrinnsmodellen (23-25). I noen av studiene besto behandlingstilbudet av symptomatisk behandling, psykoterapi, rådgivning, sosiale tjenester eller annen støtte (23;28). Behandlingen kunne være poliklinisk eller i døgninstitusjon. De konkrete tiltakene var gjennomgående lite utfyllende beskrevet. Flere studier manglet en beskrivelse av hvor lenge den enkelte behandlingen varte og hvordan avsluttet behandling ble registrert. Bandawar 2015 baserte retensjon på opplysninger i pasientjournalene (23), Marsden 2009 på data rapportert fra deltakende behandlingssentre til det nasjonale registeret for narkotikaovervåking (25), ATOS på selvrapportert informasjon om bruk og varighet av behandlingstilbud (26;27), og VEdeTTE på rapporter fra de deltakende sentrene for hver behandlingsepisode (28). Khodabandeh 2012 målte behandlingsvarighet ved hjelp av pasientenes egne opplysninger om metadonbruk og uavbrutt deltakelse (ikke mer enn 2 uker fravær) i psykososial behandling (24).

Utfall

Data ble hentet inn ved hjelp av standardiserte spørreskjemaer (strukturerte, individuelle, muntlige undersøkelser) i alle studier ved ulike tidspunkter, enten underveis i intervaller på mellom tre og seks måneder (23;24;26;27), eller kun ved oppstart av studien og ved avslutning av individuell deltakelse eller studieslutt (25;28).

Fire av de inkluderte observasjonsstudiene rapporterte retensjon i behandling, dvs. andel pasienter fortsatt i behandling ved oppfølging (23;24;26-28).

Fire studier brukte spørreundersøkelser eller pasientjournaler for å måle om deltakerne hadde brukt heroin eller andre, ikke-foreskrevne opioider den siste måneden eller siden siste måletidspunkt (23-27). I to studier oppga deltakerne hvor mange av de siste 28 dager de hadde brukt heroin eller andre, ikke-foreskrevne opioider, både ved oppstart av studien og før de avsluttet sin deltakelse (25;27). Vi kunne ikke bruke data på opioidbruk fra en mindre studie (23) i vår metaanalyse fordi det totale antallet pasienter som fikk henholdsvis LAR og ikke-medikamentell behandling ikke var oppgitt. Vi kunne ikke bruke data på rapporterte dager med opioidbruk fra ATOS (27) i vår analyse fordi ingen presisjonsmål (f.eks. standardavvik) var oppgitt. Fra Marsden 2009 (25) inkluderte vi kun data fra pasienter som kun hadde brukt heroin (altså ikke gruppen som både hadde brukt heroin og kokain).

For å bekrefte ikke-foreskrevne, selvrapporert opioidbruk gjennomførte forskerne i noen studier randomiserte stikkprøver: Én studie tok hårprøver fra tilfeldig utvalgte (10 % av deltakerne) etter 3 måneder i behandling (26); en annen studie brukte tilfeldige urinprøver (ikke nærmere beskrevet) (23). Én studie målte både urin- og blodprøver fra alle deltakere ved alle måletidspunkter (i tre- og seks-måneders intervaller) frem til studieslutt (24).

ATOS rapporterte generell overdosedødelighet etter 3 måneder (26) og heroinrelatert overdosedødelighet etter 12 måneder (27), samt uønskete hendelser i form av selvmordsforsøk den siste måneden før 12-månedersoppfølgingen (27).

Ingen av studiene inkluderte livskvalitet som utfall. Ingen av studiene rapporterte bivirkninger av behandlingen.

Risiko for skjevheter i inkluderte studier

I vår analyse fant vi til dels betydelige forskjeller i bakgrunnsvariabler mellom LAR-pasientene og pasienter i ikke-medikamentell behandling (beskrevet ovenfor, se Inkluderte studier), eller at viktige bakgrunnsvariabler manglet (se også Figur 2 og Vedlegg 4. Vurdering av systematiske skjevheter). I tillegg var det uklart om deltakerne var valgt ut fra samme populasjon i de fleste studiene (23;24;26-28) grunnet mangelfull beskrivelse av rekruttering. Dette gjorde at vi vurderte risikoen for seleksjonsskjevhet som høy.

Tre studier (25-28) hadde justert sine analyser for forvekslingsfaktorer. Kun to studier (25-27) hadde gjort frafallsanalyser.

Vi vurderte risikoen for måleskjevheter som uklar fordi ingen av studiene oppga hvorvidt den som vurderte utfallene hadde kjennskap til eksponeringsstatus. Alle studier så imidlertid ut til å bruke de samme målemetodene i gruppene. Vi vurderte at oppfølgingstiden var lang nok, og at tilstrekkelig mange pasienter (unntatt Bandawar 2015) (23) ble fulgt opp. Alle studier unntatt én (24) var prospektive.

	VEDETTE	Marsden 2009	Khodabandeh 2012	Bandawar 2015	ATOS	
	+	+	+	+	+	Ble utfall målt likt for begge grupper?
	?	?	-	?	-	Var gruppene sammenliknbare?
	+	+	?	?	?	Var deltakere representative?
	?	?	?	?	?	Var utfallsmåleren blindet?
	+	+	+	-	+	Var studien prospektiv?
	-	+	-	-	+	Var de som fullførte og de som gikk ut av studien like?
	?	+	?	?	?	Var begge grupper valgt fra samme populasjon?
	+	+	+	+	+	Var oppfølgingstiden lang nok?
	+	+	-	-	+	Er det tatt hensyn til forvekslingsfaktorer?
	+	+	+	-	+	Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?

Figur 2. Vurdering av risiko for systematiske skjevheter i inkluderte studier

Effekt av LAR sammenliknet med ikke-medikamentell behandling

Våre analyser er basert på det opprinnelige antallet deltakere som ble rekruttert inn i studiene (intention-to-treat) der dette var rapportert.

Frafall

Den indiske studien (23) manglet informasjon om antall deltakere per gruppe som forlot studien underveis.

Khodabandeh 2012 (24) rapporterte at 26 % av LAR-pasienten og 18 % av pasientene i ikke-medikamentell behandling hadde falt ut av studien ved studieslutt (24 måneder).

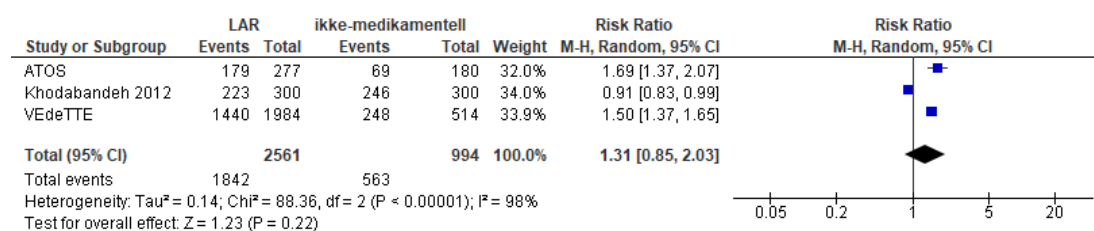
Studien fra Storbritannia rekrutterte 7 740 LAR-pasienter og 623 pasienter i ikke-medikamentell behandling (25). Intention-to-treat populasjonen var ikke rapportert for opioidbruk (25). Antall dager den sisten måneden der deltakerne brukte heroin er basert på de pasientene som rapporterte dette utfallet. Data for henholdsvis 2 179 og 321 (28 % og 52 %) pasienter i LAR og ikke-medikamentell behandling manglet ved måletidspunktet (se avsnittet Opioidbruk og Figur 5 nedenfor).

Frafall fra ATOS var henholdsvis 10 % og 9 % ved 3 måneder (26) og 18 % og 22 % ved 12 måneder (27) for LAR og ikke-medikamentell behandling.

VEdeTTE (28) rapporterte retensjon kun av de pasientene som hadde fått minst én behandling i løpet av de første 6 studiemånedene.

Retensjon i behandling etter 12 til 24 måneder

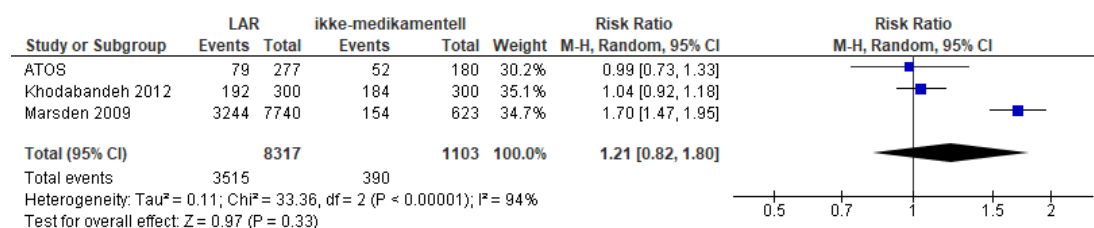
Blant LAR-pasientene var 1 842 (72 %) av 2 561 fortsatt i behandling etter 12 (27;28) eller 24 måneder (24), sammenliknet med 563 (57 %) av 994 i ikke-medikamentell behandling (RR 1,31; 95 % KI 0,85 til 2,03) (Figur 3). Vi har svært lav tillit til effektestimattet (Tabell 3).



Figur 3. Retensjon i behandling etter 12 måneder eller mer

Opioidbruk

Blant LAR-pasientene rapporterte 3 515 (42 %) av 8 317 at de hadde brukt opioider etter mer enn seks (25), 12 (27) eller 24 måneder (24) i behandling, sammenliknet med 390 (35 %) av 1 103 i ikke-medikamentell behandling (RR 1,21; 95 % KI 0,82 til 1,80) (Figur 4). Data for 6 011 (72 %) av 8 317 LAR-pasienter og 689 (62 %) av 1 103 pasienter i ikke-medikamentell behandling inngikk i denne analysen (samlet frafall på henholdsvis 28 % og 38 %). Vi har svært lav tillit til effektestimattet (Tabell 3).

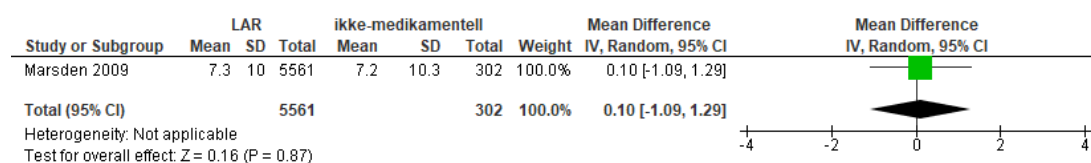


Figur 4. Opioidbruk etter 6 måneder eller mer i behandling

Marsden 2009 (25) og ATOS (27) oppga antall selvrappørterte dager med heroinbruk den siste måneden før måletidspunktet. I ATOS (27) rapporterte LAR-pasientene i gjennomsnitt 2,9 dager med heroinbruk, sammenliknet med gjennomsnittlig 4,1 dager

blant pasienter i institusjonsbehandling. Fordi standardavvik for gjennomsnittene manglet, var det ikke mulig å inkludere dette resultatet i en metaanalyse.

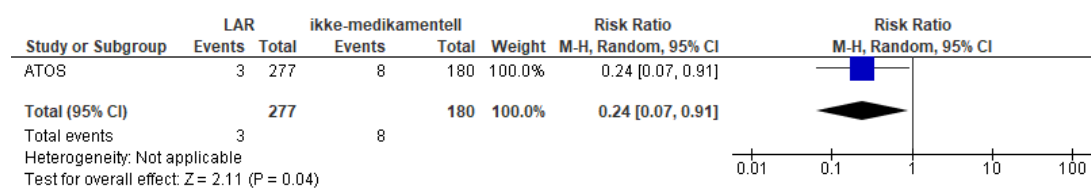
LAR-pasientene i Marsden 2009 (25) rapporterte i gjennomsnitt 7,3 dager med heroinbruk (basert på data fra 62 % av pasientene), sammenliknet med gjennomsnittlig 7,2 dager blant pasienter som fikk ikke-medikamentell behandling (basert på data for 48 % av pasientene) (MD 0,10; 95 % KI -1,09 til 1,29) (Figur 5). Vi har svært lav tillit til effektestimaten (Tabell 3).



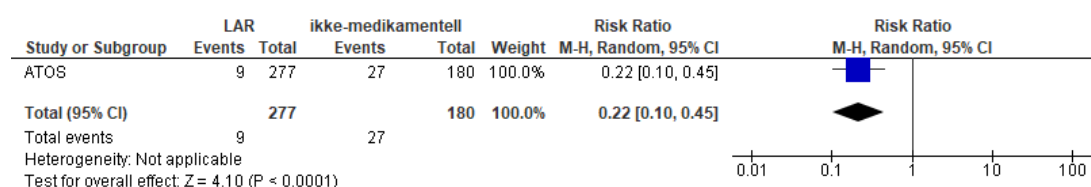
Figur 5. Dager med heroinbruk siste 4 uker

Dødelighet (total og overdoserelatert)

Tre (1 %) av 277 LAR-pasienter og åtte (4 %) av 180 pasienter i institusjon døde av heroinoverdoser innen 3 måneder etter studiestart (RR 0,24; 95 % KI 0,07 til 0,91) (Figur 6) (26). Ni (3 %) av 277 LAR-pasienter og 27 (15 %) av 180 institusjonspasienter døde av overdoser (alle rusmidler) i løpet av de første 12 måneder i behandling (RR 0,22; 95 % KI 0,10 til 0,45) (Figur 7) (27). Vi har svært lav tillit til effektestimaten (Tabell 3).



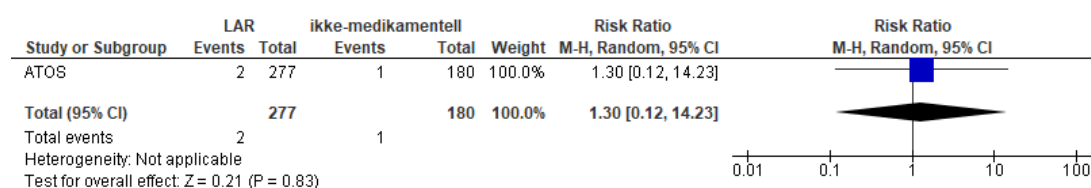
Figur 6. Heroinrelatert overdosedødelighet etter 3 måneder i behandling



Figur 7. Overdosedødelighet etter 12 måneder i behandling

Uønskete hendelser

To (1 %) av 277 LAR-pasienter og én (1 %) av 180 institusjonspasienter forsøkte å ta sitt liv i løpet av den siste studiemåneden ett år etter studiestart (RR 1,30; 95 % KI 0,12 til 14,23) (Figur 8) (27). Vi har svært lav tillit til effektestimaten (Tabell 3).



Figur 8. Selvmordsforsøk siste studiemåned

Tabell 3. LAR sammenliknet med ikke-medikamentell behandling

Utfall	Forventet absolutt effekt ¹ (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltakere, studier	Tillit til resultatene (GRADE)
	Risiko ved ikke-medikamentell behandling	Risiko ved LAR			
Retensjon etter >12 m	566 av 1 000	742 av 1 000 (481 til 1 000)	RR 1,31 (0,85 til 2,03)	3 555 3 observasjonsstudier (24;27;28)	⊕⊕⊕⊕ SVÆRT LAV a-e
Opioidbruk den siste måneden etter >6 m	354 av 1 000	428 av 1 000 (290 til 636)	RR 1,21 (0,82 til 1,80)	9 420 3 observasjonsstudier (24;25;27)	⊕⊕⊕⊕ SVÆRT LAV a-e,g
Dager med opioidbruk den siste måneden etter >6 m	7,2 i gjennomsnitt	0,1 høyere i gjennomsnitt (1,09 lavere til 1,29 høyere)	-	5863 1 observasjonsstudie (25)	⊕⊕⊕⊕ SVÆRT LAV b,g
Heroinrelatert overdosedød etter 3 m	44 av 1 000	11 av 1 000 (3 til 40)	RR 0,24 (0,07 til 0,91)	457 1 observasjonsstudie (26)	⊕⊕⊕⊕ SVÆRT LAV b,e,f
All overdosedød etter 12 m	150 av 1 000	33 av 1 000 (15 til 68)	RR 0,22 (0,10 til 0,45)	457 1 observasjonsstudie (27)	⊕⊕⊕⊕ SVÆRT LAV b,e,f
Selvmondsforsøk den siste måneden etter 12 m	6 av 1 000	7 av 1 000 (1 til 79)	RR 1,30 (0,12 til 14,23)	457 1 observasjonsstudie (27)	⊕⊕⊕⊕ SVÆRT LAV b,e-g

KI: Konfidensintervall; **RR:** Risk ratio; **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

¹ Risikoen i intervensjonsgruppen (og tilhørende 95 % KI) er basert på antatt risiko i kontrollgruppen og relativ effekt av intervensjonen (og tilhørende 95 % KI).

^a En av tre studier mangler frafallsanalyse og justering for forvekslingsfaktorer.
^b Betydelige forskjeller i pasientsammensetning mellom gruppene er sannsynlige.
^c Resultater viser ulik (positiv eller negativ) effekt.
^d Betydelig statistisk heterogenitet ($I^2 > 90\%$).
^e Mangelfull rapportering (beskrivelse av pasientkohort eller behandlingstiltak).
^f Resultater er basert på kun få tilfeller fra én studie.
^g Bredt konfidensintervall.

Diskusjon

Hovedfunn

Vi fant ingen systematiske oversikter publisert de siste fem årene, eller RCT-er publisert i 2005 eller senere, som sammenliknet LAR med ikke-medikamentell behandling. Vi fant og inkluderte fem relevante kohortstudier med kontrollgruppe.

De fem inkluderte kohortstudiene var fra henholdsvis Australia, India, Iran, Italia og Storbritannia. Effektestimatene fra studiene antydte at LAR-pasientene var lenger i behandling og hadde lavere overdosedødelighet enn pasienter som fikk ikke-medikamentell behandling, og at det ikke var noen forskjeller mellom behandlingsformene når det gjelder bruk av ikke-foreskrevne opioider eller uønskete hendelser som selvmordsforsøk. Vi har imidlertid svært lav tillit til disse resultatene. Det er uvisst om det i virkeligheten er noen forskjell i effekt mellom gruppene, og i hvilken retning eventuelle forskjeller peker.

Kvaliteten på forskningsresultatene

Risiko for systematiske skjevheter, mangel på presisjon (brede konfidensintervaller) og mangel på direktehet gjør at vi har svært lav tillit til samtlige effektestimater.

Styrker og svakheter

Denne systematiske oversikten er basert på et nylig og grundig litteratursøk ved hjelp av en eksplisitt søkestrategi og parvise, uavhengige vurderinger av studienes valgbarhet. Det er lite sannsynlig, men likevel mulig, at vi ikke har fanget opp relevante studier.

Vi har både vurdert risiko for skjevheter ved de inkluderte studiene og vår tillit til effektestimatene basert på GRADE. Videre har vi kvalitetssikret vår systematiske oversikt ved å inkludere fagfellevurderinger fra fire eksterne eksperter på LAR, samt en intern metodeekspert.

Det er en styrke ved denne oversikten at våre inklusjonskriterier omfattet observasjonsstudier i tillegg til RCT-er, som mange systematiske oversikter begrenser seg til for å svare på effektspørsmål. Likevel er det viktig å understreke begrensningene ved slike studiedesign. Små, metodisk svake observasjonsstudier har en betydelig risiko for

systematiske skjevheter i resultatene. For eksempel vil forvekslingsfaktorer, med mindre de er justert for, kunne påvirke effektestimater i betydelig større grad i observasjonsstudier enn i RCT-er. Observasjonsstudier kan aldri korrigere for ukjente forvekslingsfaktorer.

Hvor generaliserbare er resultatene?

De inkluderte studiene fant sted i Australia, i to europeiske land og i Asia. Det er uklart hvor sammenliknbar norsk LAR-praksis er med praksis i andre land, særlig når det gjelder hvor tett oppfølging pasientene får både når det gjelder rusrelaterte spørsmål og andre helse- og sosiale problemer. Sparsomme bakgrunnsopplysninger om deltakerne i studiene gjør det også vanskelig å vurdere overførbarheten til den norske populasjonen av pasienter med opioidavhengighet.

Overensstemmelse med andre oversikter

Hvis man ser bort fra vår svært lave tillit til effektestimater, kan det sies at resultatene er i overensstemmelse med eksisterende, RCT-baserte systematiske oversikter når det gjelder retensjon og overdosedødelighet (9-12).

Det at det tilsynelatende ikke var noen forskjell mellom LAR-pasienter og pasienter i ikke-medikamentell behandling når det gjelder ikke-foreskrevet opioidbruk, er ikke i overensstemmelse med eksisterende oppsummert forskning (9-12).

Resultatenes betydning for praksis

Resultatene i denne systematiske oversikten gir et uklart bilde av effekter av LAR sammenliknet med ikke-medikamentell behandling av opioidavhengighet. Praksisfeltet vil være bedre tjent med å støtte seg til funn fra tidligere oppsummert forskning (9-12), klinisk erfaring og brukernes erfaringer og preferanser.

Kunnskapshull

Det er et tankekors at det er utført så få nye effektstudier som sammenlikner LAR med ikke-medikamentell behandling de siste femten årene. En mulig årsak er at det internasjonale fagmiljøet anser spørsmålet om effekt som besvart av et tilstrekkelig antall studier. Det at NICE vurderte det som unødvendig å endre sine anbefalinger ni år etter at de først publiserte retningslinjen sin, bekrefter en slik forklaring. Det ser også ut til at anbefalingene om LAR som førstevalg for behandling av opioidavhengighet består i øvrige land som har slike anbefalinger.

Konklusjon

Det er ikke publisert systematiske oversikter som sammenlikner effekten av LAR med ikke-medikamentell behandling de siste fem årene, eller tilsvarende RCT-er de siste femten årene.

Resultatene fra de fem observasjonsstudiene som utgjør de siste femten årenes oppdatering av effektspørsmålet er så usikre at de ikke kan sies å tilføre det eksisterende forskningsbaserte kunnskapsgrunnlaget noe. Det kan se ut som det eksisterende kunnskapsgrunnlaget fortsatt er solid nok til å basere behandlingsanbefalinger på.

Referanser

1. Waal H, Bussesund K, Clausen T, Haaseth A, Lillevold PH, Skeie I. LAR i rusreformenes tid: statusrapport 2018. Oslo: Universitetet i Oslo; 2019. SERAF RAPPORT 1/2019. Tilgjengelig fra: <https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2019/seraf-rapport-nr-1-2019-statusrapport-2018.pdf>
2. Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering (LAR-forskriften). FOR-2009-12-18-1641.
3. The Management of Substance Use Disorders Work Group. VA/DoD Clinical Practice Guidelines: Management of Substance Use Disorder. Version 3.0 utg. Washington, D.C.: Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/sud/VADoDSUDCPGRevised2216.pdf>
4. Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, Poulin G, Selby P, Fischer B, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018;190(9):E247-E57.
5. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende: stöd för styrning och ledning. Stockholm, Sweden Socialstyrelsen; 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/slutliga-riktlinjer/missbruk-och-beroende/>
6. National Institute for Health and Care Excellence. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence London: National Institute for Health and Care Excellence; 2007. Technology appraisal guidance (TA114). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta114>
7. Opioid use disorder. BMJ Best Practice [database]. London: BMJ Publishing group [oppdatert 15. januar 2019; lest 04. mars 2020]. Tilgjengelig fra: <http://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200>
8. Saxon AJ, Strain E, Peavy KM. Approach to treating opioid use disorder. UpToDate [database]. Waltham, MA: UpToDate, Inc [oppdatert juli 2019; lest 30. august 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-treating-opioid-use-disorder>
9. Kornør H, Bjørndal A, Welle-Strand G. Medikamentell behandling av opiatavhengighet. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2006. Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 23-2006. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/eldre/medikamentell-behandling-av-opiatavhengighet/>
10. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2009;(3):CD002209.

11. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(9):1-171, iii-iv.
12. Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD011117.
13. 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. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94.
14. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning: håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 4. rev utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/slik-oppsummerer-vi-forskning/>
15. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 London: Cochrane [oppdatert juli 2019; lest]. Tilgjengelig fra: www.training.cochrane.org/handbook
16. Kornør H, Ames HMR, Zinöcker S, Hval Straumann GS, Vist GE, Steiro AK, et al. Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) for opioidavhengighet: Effekter og erfaringer - prosjektbeskrivelse Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 29. oktober 2019; lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/cristin-prosjekter/aktiv/legemiddelassistert-rehabilitering-lar-for-opioidavhengighet-effekter-og-er/>
17. Veritas Health Innovation. Covidence systematic review software Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation [lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.covidence.org/>
18. Cochrane Collaboration. RevMan: Review Manager 5.3 [software]. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre; 2014.
19. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *The American Statistician* 2016;70(2):129-33.
20. Evidence Prime Inc. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [software]. Hamilton, ON McMaster University; 2015.
21. Chen T, Masson CL, Sorensen JL, Greenberg B. Residential treatment modifications: adjunctive services to accommodate clients on methadone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009;35(2):91-4.
22. Vuong T, Ritter A, Shanahan M, Ali R, Nguyen N, Pham K, et al. Outcomes of compulsory detention compared to community-based voluntary methadone maintenance treatment in Vietnam. *J Subst Abuse Treat* 2018;87:9-15.
23. Bandawar M, Kandasamy A, Chand P, Murthy P, Benegal V. Adherence to Buprenorphine Maintenance Treatment in Opioid Dependence Syndrome: A Case Control Study. *Indian J Psychol Med* 2015;37(3):330-2.
24. Khodabandeh F, Kahani S, Shadnia S, Abdollahi M. Comparison of the efficacy of methadone maintenance therapy vs. narcotics anonymous in the treatment of opioid addiction: A 2-year survey. *Int J Pharmacol* 2012;8(5):445-9.
25. Marsden J, Eastwood B, Bradbury C, Dale-Perera A, Farrell M, Hammond P, et al. Effectiveness of community treatments for heroin and crack cocaine addiction in England: a prospective, in-treatment cohort study. *Lancet* 2009;374(9697):1262-70.

26. Ross J, Teesson M, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A, et al. Short-term outcomes for the treatment of heroin dependence: Findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Addictive Disorders & Their Treatment* 2006;5(3):133-43.
27. Teesson M, Ross J, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A, et al. One year outcomes for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Drug Alcohol Depend* 2006;83(2):174-80.
28. Vigna-Taglianti FD, Burrioni P, Mathis F, Versino E, Beccaria F, Rotelli M, et al. Gender Differences in Heroin Addiction and Treatment: Results from the VEdeTTE Cohort. *Subst Use Misuse* 2016;51(3):295-309.
29. Ross J, Teesson M, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A, et al. The characteristics of heroin users entering treatment: findings from the Australian treatment outcome study (ATOS). *Drug Alcohol Rev* 2005;24(5):411-8.
30. Ali S, Tahir B, Jabeen S, Malik M. Methadone Treatment of Opiate Addiction: A Systematic Review of Comparative Studies. *Innov Clin Neurosci* 2017;14(7-8):8-19.
31. Bahji A, Bajaj N. Opioids on trial: A systematic review of interventions for the treatment and prevention of opioid overdose. *Can J Addict* 2018;9(1):26-33.
32. Bahji A, Cheng B, Gray S, Stuart H. Reduction in Mortality Risk with Opioid Agonist Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2019;16:16.
33. Crowley D, Van Hout MC. Effectiveness of pharmacotherapies in increasing treatment retention and reducing opioid overdose death in individuals recently released from prison: A systematic review. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2017;19(2):25-42.
34. Dalsbø TK, Steiro A, Strømme H, Reinar LM. Effectiveness of Tapering from Methadone or Buprenorphine Maintenance Treatment Compared to Traditional Maintenance Treatment for People with Opiate Addiction: Systematic Review 2017. Tilgjengelig fra: <http://www.epistemonikos.org/documents/6e1f07b8a1fdbb823195303ba6aa0445764cabcc>
35. Dugosh K, Abraham A, Seymour B, McLoyd K, Chalk M, Festinger D. A Systematic Review on the Use of Psychosocial Interventions in Conjunction With Medications for the Treatment of Opioid Addiction. *J Addict Med* 2016;10(2):93-103.
36. Katz DF, Krantz MJ. Methadone safety guidelines: A new care delivery paradigm. *J Pain* 2014;15 (9):976.
37. Kennedy AJ, Merlin JS, Wessel CB, Levine R, Hassan I, Downer K, et al. Factors associated with long-term retention in buprenorphine based addiction treatment programs: A systematic review. *J Gen Intern Med* 2019;34 (2 Supplement):S223.
38. Korownyk C, Perry D, Ton J, Kolber MR, Garrison S, Thomas B, et al. Opioid use disorder in primary care: PEER umbrella systematic review of systematic reviews. *Can Fam Physician* 2019;65(5):e194-e206.
39. Korthuis PT, McCarty D, Weimer M, Bougatsos C, Blazina I, Zakher B, et al. Primary Care-Based Models for the Treatment of Opioid Use Disorder: A Scoping Review. *Ann Intern Med* 2017;166(4):268-78.
40. Larney S, Gowing L, Mattick RP, Farrell M, Hall W, Degenhardt L. A systematic review and meta-analysis of naltrexone implants for the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Rev* 2014;33(2):115-28.

41. Ma J, Bao Y-P, Wang R-J, Su M-F, Liu M-X, Li J-Q, et al. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: A systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry* 2018;1868–83
42. Terplan M, Ramanadhan S, Locke A, Longinaker N, Lui S. Psychosocial interventions for pregnant women in outpatient illicit drug treatment programs compared to other interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD006037.
43. Amini-Lari M, Alammehrjerdi Z, Ameli F, Joulaei H, Daneshmand R, Faramarzi H, et al. Cognitive-behavioral therapy for opiate users in methadone treatment: a multicenter randomized controlled trial. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences* 2017;11(2):e9302
44. Bakhshani NM, Lashkaripour K, Sadjadi SA. A randomized effectiveness trial of methadone, TENS and methadone plus TENS in management of opiate withdrawal symptoms. *J Pak Med Assoc* 2008;58(12):667-71.
45. Bazazi AR, Wickersham JA, Wegman MP, Culbert GJ, Pillai V, Shrestha R, et al. Design and implementation of a factorial randomized controlled trial of methadone maintenance therapy and an evidence-based behavioral intervention for incarcerated people living with HIV and opioid dependence in Malaysia. *Contemp Clin Trials* 2017;59:1-12.
46. Calsyn DA, Campbell AN, Crits-Christoph P, Doyle SR, Tross S, Hatch-Maillette MA, et al. Men in methadone maintenance versus psychosocial outpatient treatment: differences in sexual risk behaviors and intervention effectiveness from a multisite HIV prevention intervention trial. *J Addict Dis* 2010;29(3):370-82.
47. Carroll KM, Chang G, Behr H, Clinton B, Kosten TR. Improving treatment outcome in pregnant, methadone-maintained women: Results from a randomized clinical trial. *Am J Addict* 1995;4(1):56-9.
48. Chandra DK, Bazazi AR, Nahaboo Solim MA, Kamarulzaman A, Altice FL, Culbert GJ. Retention in clinical trials after prison release: results from a clinical trial with incarcerated men with HIV and opioid dependence in Malaysia. *HIV Res Clin Pract* 2019;20(1):12-23.
49. D'Onofrio G, O'Connor P, Pantalon M, Chawarski M, Busch S, Owens P, et al. A randomized clinical trial of emergency department initiated treatment for opioid dependence: two and six month outcomes. *Drug Alcohol Depend* 2015;156:e53.
50. D'Onofrio G, O'Connor PG, Pantalon MV, Chawarski MC, Busch SH, Owens PH, et al. Emergency department-initiated buprenorphine/naloxone treatment for opioid dependence: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313(16):1636-44.
51. De Leon G, Staines GL, Perlis TE, Sacks S, McKendrick K, Hilton R, et al. Therapeutic community methods in methadone maintenance (Passages): An open clinical trial. *Drug Alcohol Depend* 1995;37(1):45-57.
52. Gordon MS, Kinlock TW, Schwartz RP, O'Grady KE, Fitzgerald TT, Vocci FJ. A randomized clinical trial of buprenorphine for prisoners: findings at 12-months post-release. *Drug Alcohol Depend* 2017;172:34-42.
53. Gross A, Marsch LA, Badger GJ, Bickel WK. A comparison between low-magnitude voucher and buprenorphine medication contingencies in promoting abstinence from opioids and cocaine. *Exp Clin Psychopharm* 2006;14(2):148-56.
54. Holtyn AF, Koffarnus MN, DeFulio A, Sigurdsson SO, Strain EC, Schwartz RP, et al. The therapeutic workplace to promote treatment engagement and drug abstinence in out-of-treatment injection drug users: a randomized controlled trial. *Prev Med* 2014;68:62-70.

55. Addiction Recovery Clinic (ARC): adaptive opioid agonist maintenance pharmacotherapy and behavioural therapy for opioid use disorder (ISRCTN06774607). ISRCTN [database]. London: ISCTN Registry [opdatert 11. april 2013; lest]. Tilgjengelig fra: <http://isrctn.com/ISRCTN06774607>
56. Jenaabadi H, Jahangir AH. Comparing the effectiveness of mindfulness-based group therapy and methadone maintenance therapy on psychological symptoms (obsession, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, and aggression) among opioid-dependent patients. *Shiraz E Medical Journal* 2017;18(6):e45224.
57. Kinlock TW, Gordon MS, Schwartz RP, O'Grady K, Fitzgerald TT, Wilson M. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: results at 1-month post-release. *Drug Alcohol Depend* 2007;91(2-3):220-7.
58. Kinlock TW, Gordon MS, Schwartz RP, O'Grady KE. A study of methadone maintenance for male prisoners: 3-month postrelease outcomes. *Crim Justice Behav* 2008;35(1):34-47.
59. Kinlock TW, Gordon MS, Schwartz RP, Fitzgerald TT, O'Grady KE. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: results at 12 months postrelease. *J Subst Abuse Treat* 2009;37(3):277-85.
60. Lee JD, Grossman E, Truncali A, Rotrosen J, Rosenblum A, Magura S, et al. Buprenorphine-naloxone maintenance following release from jail. *SA* 2012;33(1):40-7.
61. Schwartz RP, Jaffe JH, O'Grady KE, Kinlock TW, Gordon MS, Kelly SM, et al. Interim methadone treatment: impact on arrests. *Drug Alcohol Depend* 2009;103(3):148-54.
62. Wilson ME, Kinlock TW, Gordon MS, O'Grady KE, Schwartz RP. Postprison release HIV-risk behaviors in a randomized trial of methadone treatment for prisoners. *Am J Addict* 2012;21(5):476-87.
63. Aalto M, Visapaa JP, Halme JT, Fabritius C, Salaspuro M. Effectiveness of buprenorphine maintenance treatment as compared to a syringe exchange program among buprenorphine misusing opioid-dependent patients. *Nord J Psychiatry* 2011;65(4):238-43.
64. Chopra MP, Landes RD, Gatchalian KM, Jackson LC, Buchhalter AR, Stitzer ML, et al. Buprenorphine medication versus voucher contingencies in promoting abstinence from opioids and cocaine. *Exp Clin Psychopharm* 2009;17(4):226-36.
65. Petry NM, Carroll KM. Contingency management is efficacious in opioid-dependent outpatients not maintained on agonist pharmacotherapy. *Psychol Addict Behav* 2013;27(4):1036-43.
66. Wegman MP, Altice FL, Kaur S, Rajandaran V, Osornprasop S, Wilson D, et al. Relapse to opioid use in opioid-dependent individuals released from compulsory drug detention centres compared with those from voluntary methadone treatment centres in Malaysia: a two-arm, prospective observational study. *Lancet Glob Health* 2017;5(2):e198-e207.
67. Weiss RD, Griffin ML, Marcovitz DE, Hilton BT, Fitzmaurice GM, McHugh RK, et al. Correlates of Opioid Abstinence in a 42-Month Posttreatment Naturalistic Follow-Up Study of Prescription Opioid Dependence. *J Clin Psychiatry* 2019;80(2):26.

Vedlegg 1. Søkestrategier

Søkestrategi for systematiske oversikter

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to September 06, 2019>

Søkedato: 09.09.2019

Nr	Søk	Antall treff
1	Methadone/	11973
2	Buprenorphine/	4859
3	(methadon* or buprenorph* or subutex or suboxone).ti,ab,kw.	18035
4	Buprenorphine, Naloxone Drug Combination/	247
5	1 or 2 or 3 or 4	21231
6	"Systematic Review"/	112031
7	systematic review.kw.	14046
8	meta-analysis.pt.	104541
9	((systematic* or literature) adj3 (overview or review* or search*)).ti,ab.	446885
10	(meta-anal* or metaanal* or meta-regression* or umbrella review* or overview of reviews or review of reviews or (evidence* adj2 synth* or synthesis review*)).ti,ab.	162324
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	546628
12	5 and 11	693
13	limit 12 to yr="2014 -Current"	294

Database: Embase <1974 to 2019 September 06>

Søkedato: 09.09.2019

Nr	Søk	Antall treff
1	Methadone/	30578
2	Buprenorphine/	16881
3	(methadon* or buprenorph* or subutex or suboxone).ti,ab,kw.	24386
4	Buprenorphine, Naloxone Drug Combination/	1681
5	1 or 2 or 3 or 4	44290
6	"systematic review"/	218315
7	meta analysis/	170964
8	((systematic* or literature) adj3 (overview or review* or search*)).ti,ab.	545359

9	((systematic* or literature) adj3 (overview or review* or search*)) or (meta-anal* or metaanal* or meta-regression* or umbrella review* or overview of reviews or review of reviews or (evidence* adj2 synth*) or synthesis review*).ti,ab,kw.	659656
10	6 or 7 or 8 or 9	720043
11	5 and 10	1785
12	limit 11 to yr="2014 -Current"	688

Database: Cochrane Library CR and Protocols

Søkedato: 09.09.2019

Nr	Søk	Antall treff
#1	Methadone	2884
#2	Buprenorphine	2368
#3	(methadon* or buprenorph* or subutex or suboxone).ti,ab,kw.	1356
#4	Buprenorphine, Naloxone Drug Combination	220
#5	#1 or #2 or #3 or #4 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Dec 2019, in Cochrane Reviews	871
#6	Methadone	2884
#7	Buprenorphine	2368
#8	methadon* or buprenorph* or subutex or suboxone	4679
#9	Buprenorphine, Naloxone Drug Combination	220
#10	#6 or #7 or #8 or #9 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Dec 2019, in Cochrane Protocols	12

Database: PsycINFO <1806 to September Week 1 2019>

Søkedato: 09.09.2019

Nr	Søk	Antall treff
1	Methadone/	1792
2	Buprenorphine/	1724
3	(methadon* or buprenorph* or subutex or suboxone).ti,ab.	8706
4	1 or 2 or 3	8800
5	limit 4 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)"	3533
6	limit 5 to yr="2014 -Current"	914

Database: Epistemonikos

Søkedato: 09.09.2019

Søk	Antall treff
(title:(Methadone) OR abstract:(Methadone)) OR (title:(Buprenorphine) OR abstract:(Buprenorphine)) OR (title:(Subutex) OR abstract:(Subutex)) OR (title:(Suboxone) OR abstract:(Suboxone))	1397
Publication type: Systematic Review	476
Publication year: Last 5 years	242

Søkestrategi for randomiserte, kontrollerte studier

Database: CL Central

Søkedato: 19.09.2019

Nr	Søk	Antall treff
#1	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees	1748
#2	MeSH descriptor: [Substance Withdrawal Syndrome] explode all trees	2003
#3	MeSH descriptor: [Substance-Related Disorders] explode all trees	13818
#4	MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	1175
#5	MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees	1027
#6	MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees	105
#7	opiod NEXT related NEXT disorder* OR substance NEXT withdrawal NEXT syndrome* OR substance NEXT related NEXT disorder* OR "heroin dependence" OR "substance abuse" OR "substance misuse" OR substance NEXT dependen* OR "opiod abuse" OR "opiod misuse" OR opiod NEXT dependen* OR "heroin abuse" OR "heroin misuse" OR heroin NEXT dependen* OR "opiate abuse" OR "opiate misuse" OR opiate NEXT dependen*	12225
#8	methadon* OR buprenorph* OR subutex or suboxone	4679
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #7	18474
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #8	4690
#11	#9 AND #10 with Publication Year from 2005 to 2019, in Trials	1410

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to September 17, 2019>

Søkedato: 19.09.2019

Nr	Søk	Antall treff
1	exp Opioid-Related Disorders/	24748
2	exp Substance Withdrawal Syndrome/	22716
3	exp Substance-Related Disorders/	268971
4	exp Heroin dependence/	8909
5	exp Methadone/	12059
6	exp Buprenorphine/	4957
7	exp Buprenorphine, Naloxone Drug Combination/	246
8	((opiod adj related adj disorder*) or (substance adj withdrawal adj syndrome*) or (substance adj related adj disorder*) or (heroin adj dependen*) or (substance adj abuse) or (substance adj misuse) or (substance adj dependen*) or (opiod adj abuse) or (opiod adj misuse) or (opiod adj dependen*) or (heroin adj abuse) or (heroin adj misuse) or (heroin adj dependen*) or (opiate adj abuse) or (opiate adj misuse) or (opiate adj dependen*)).ti,ab.	35919
9	(methadon* or buprenorph* or subutex or suboxone).ti,ab.	17692
10	randomized controlled trial.pt.	489488
11	controlled clinical trial.pt.	93257
12	randomized.ab.	454741

13	placebo.ab.	200689
14	drug therapy.fs.	2140027
15	randomly.ab.	318128
16	trial.ab.	476673
17	groups.ab.	1954178
18	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	4525175
19	exp animals/ not humans.sh.	4616323
20	18 not 19	3917593
21	1 or 2 or 3 or 4 or 8	282276
22	5 or 6 or 7 or 9	21181
23	21 and 22	12824
24	20 and 23	6182
25	(201906* or 201907* or 201908* or 201909*).dt,dp,ed,ep.	647478
26	24 and 25	102

Database: Embase <1974 to 2019 September 18>

Søkedato: 19.09.2019

Nr	Søk	Antall treff
1	exp Opioid-Related Disorders/	18026
2	exp Substance Withdrawal Syndrome/	32261
3	exp Substance-Related Disorders/	223554
4	exp Heroin dependence/	9094
5	Withdrawal syndrome/	28063
6	Substance abuse/	52557
7	exp Methadone/	30635
8	exp Buprenorphine/	16938
9	exp Buprenorphine, Naloxone Drug Combination/	1692
10	((opioid adj related adj disorder*) or (substance adj withdrawal adj syndrome*) or (substance adj related adj disorder*) or (heroin adj dependen*) or (substance adj abuse) or (substance adj misuse) or (substance adj dependen*) or (opioid adj abuse) or (opioid adj misuse) or (opioid adj dependen*) or (heroin adj abuse) or (heroin adj misuse) or (heroin adj dependen*) or (opiate adj abuse) or (opiate adj misuse) or (opiate adj dependen*)).ti,ab.	48708
11	(methadon* or buprenorph* or subutex or suboxone).ti,ab.	23983
12	random*:ab,ti.mp. or (clinical adj1 trial*).de,ab,ti. or exp health care quality/ [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	3393513
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 10	291183
14	7 or 8 or 9 or 11	44228
15	13 and 14	20094
16	12 and 15	5732
17	(201906* or 201907* or 201908* or 201909*).dd.	320708
18	16 and 17	55

Database: PsycINFO <1806 to September Week 2 2019>

Søkedato: 19.09.2019

Nr	Søk	Antall treff
1	(methadone or buprenorphine or methadose or subutex).mp.	9504
2	exp methadone maintenance/	3547
3	drug abuse/ or drug dependency/	56559
4	exp heroin addiction/	2538
5	exp drug withdrawal/	7909
6	drug rehabilitation/	20510
7	(substance abuse or substance misuse or substance dependen*).mp.	39666
8	(opioid abuse or opioid misuse or opioid dependen*).mp.	3548
9	(heroin abuse or heroin misuse or heroin dependen*).mp.	3868
10	(opiate abuse or opiate misuse or opioid dependen*).mp.	2951
11	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	95091
12	1 and 11	7382
13	clinical trials/	11434
14	clinical trial.mp.	14127
15	controlled trial.mp.	24686
16	13 or 14 or 15	43755
17	12 and 16	481

Søkestrategi for observasjonsstudier

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to October 29, 2019>

Søkedato: 30.10.2019

Nr	Søk	Antall treff
1	exp Opioid-Related Disorders/	25184
2	exp Substance Withdrawal Syndrome/	22838
3	exp Substance-Related Disorders/	271156
4	exp Heroin dependence/	8940
5	exp Methadone/	12145
6	exp Buprenorphine/	5056
7	exp Buprenorphine, Naloxone Drug Combination/	263
8	((opioid adj related adj disorder*) or (substance adj withdrawal adj syndrome*) or (substance adj related adj disorder*) or (heroin adj dependen*) or (substance adj abuse) or (substance adj misuse) or (substance adj dependen*) or (opioid adj abuse) or (opioid adj misuse) or (opioid adj dependen*) or (heroin adj abuse) or (heroin adj misuse) or (heroin adj dependen*) or (opiate adj abuse) or (opiate adj misuse) or (opiate adj dependen*)).ti,ab.	36222
9	(methadon* or buprenorph* or subutex or suboxone).ti,ab.	17874
10	quasi experimental design.kw.	67
11	quasi experimental study.kw.	40
12	quasi experimental study design.kw.	1
13	non-randomized controlled trials/	582

14	controlled before-after studies/	449
15	controlled clinical trial.pt.	93404
16	multicenter study.pt.	260618
17	pragmatic clinical trial.pt.	1216
18	(randomis* or randomiz* or randomly).ti,ab.	859155
19	groups.ab.	1972827
20	(trial or multicenter or multi center or multicentre or multi centre).ti,ab.	661530
21	(intervention? or effect? or impact? or controlled or control group? or (before adj5 after) or quasiexperiment* or quasi experiment* or pseudo experiment* or pseudoexperiment* or evaluat*).ti,ab.	9161111
22	exp cohort studies/	1919758
23	cohort*.tw.	544189
24	epidemiologic methods/	31151
25	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	11141606
26	1 or 2 or 3 or 4 or 8	284558
27	5 or 6 or 7 or 9	21385
28	26 and 27	12958
29	25 and 28	7413
30	limit 29 to yr="2005 -Current"	4321

Database: CL Central

Søkedato: 30.10.2019

Nr	Søk	Antall treff
#1	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees	1756
#2	MeSH descriptor: [Substance Withdrawal Syndrome] explode all trees	2011
#3	MeSH descriptor: [Substance-Related Disorders] explode all trees	13943
#4	MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	1178
#5	MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees	1033
#6	MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees	106
#7	opiod NEXT related NEXT disorder* OR substance NEXT withdrawal NEXT syndrome* OR substance NEXT related NEXT disorder* OR "heroin dependence" OR "substance abuse" OR "substance misuse" OR substance NEXT dependen* OR "opiod abuse" OR "opiod misuse" OR opiod NEXT dependen* OR "heroin abuse" OR "heroin misuse" OR heroin NEXT dependen* OR "opiate abuse" OR "opiate misuse" OR opiate NEXT dependen*	12288
#8	methadon* OR buprenorph* OR subutex OR suboxone	4702
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #7	18605
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #8	4713
#11	#9 AND #10 with Publication Year from 2005 to 2019, in Trials	1423

Database: Embase <1974 to 2019 October 31>

Søkedato: 01.11.2019

Nr	Søk	Antall treff
1	exp Opioid-Related Disorders/	18366
2	exp Substance Withdrawal Syndrome/	32449
3	exp Substance-Related Disorders/	225312
4	exp Heroin dependence/	9145
5	Withdrawal syndrome/	28150
6	Substance abuse/	52860
7	exp Methadone/	30795
8	exp Buprenorphine/	17086
9	exp Buprenorphine, Naloxone Drug Combination/	1714
10	((opioid adj related adj disorder*) or (substance adj withdrawal adj syndrome*) or (substance adj related adj disorder*) or (heroin adj dependen*) or (substance adj abuse) or (substance adj misuse) or (substance adj dependen*) or (opioid adj abuse) or (opioid adj misuse) or (opioid adj dependen*) or (heroin adj abuse) or (heroin adj misuse) or (heroin adj dependen*) or (opiate adj abuse) or (opiate adj misuse) or (opiate adj dependen*)).ti,ab.	49137
11	(methadon* or buprenorph* or subutex or suboxone).ti,ab.	24138
12	random*.tw. or clinical trial*.mp. or Quasi Experimental Study/ or Experimental Design/ or Multicenter Study/ or (effect or impact or trial or intervention).ti,ab. or (randomis* or randomiz* or randomly).ti,ab. or (quasi-experiment* or quasiexperiment* or quasi-random* or quasirandom* or quasi-control* or quasicontrol* or ((quasi* or experimental) adj3 (method* or study or trial or design* or controlled))).ti,ab. or ((before adj5 after) or control group*).ti,ab. or (trial or multicenter or multi center or multicentre or multi centre).ti,ab. or (pseudo experiment* or pseudoexperiment* or evaluat* or quasi experimental design).ti,ab. or quasi experimental study.ti,ab. or quasi experimental study design.ti,ab. or exp cohort analysis/ or exp longitudinal study/ or exp prospective study/ or exp follow up/ or cohort*.tw.	11983607
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 10	293363
14	7 or 8 or 9 or 11	44498
15	13 and 14	20209
16	12 and 15	9656
17	limit 16 to (exclude medline journals and yr="2005 -Current")	765

Database: PsycINFO <1806 to October Week 4 2019>

Søkedato: 01.11.2019

Nr	Søk	Antall treff
1	(methadone or buprenorphine or methadose or subutex or suboxone).mp.	9585
2	exp methadone maintenance/	3561
3	drug abuse/ or drug dependency/	56778
4	exp heroin addiction/	2542
5	exp drug withdrawal/	7937
6	drug rehabilitation/	20649

7	(substance abuse or substance misuse or substance dependen*).mp.	39839
8	(opioid abuse or opioid misuse or opioid dependen*).mp.	3602
9	(heroin abuse or heroin misuse or heroin dependen*).mp.	3873
10	(opiate abuse or opiate misuse or opiate dependen*).mp.	1348
11	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	95763
12	1 and 11	7488
13	clinical trials/ or "treatment outcome clinical trial".md. or (randomis* or randomiz* or randomly).ti,ab. or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*)).ti,ab,id. or ((controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*)).ti,ab,id. or Cohort Analysis/ or cohort*.ti,ab. or (quasi-experiment* or quasiexperiment* or quasi-random* or quasirandom* or quasi-control* or quasicontrol* or ((quasi* or experimental) adj3 (method* or study or trial or design* or controlled))).ti,ab. or (trial or multicenter or multi center or multicentre or multi centre).ti,ab. or (pseudo experiment* or pseudoexperiment* or evaluat*).ti,ab. or longitudinal studies/ or prospective studies/ or Retrospective Studies/	780800
14	12 and 13	2573
15	limit 14 to yr="2005 -Current"	1664

Vedlegg 2. Ekskluderte studier

Systematiske oversikter

Studie Førsteforfatter, år (referanse)	Eksklusjonsårsak
Ali 2017 (30)	Feil sammenlikning
Bahji 2018 (31)	Feil sammenlikning
Bahji 2019 (32)	Feil sammenlikning
Crowley 2017 (33)	Feil sammenlikning
Dalsbø 2017 (34)	Feil sammenlikning
Dugosh 2016 (35)	Feil sammenlikning
Katz 2014 (36)	Feil studieoppsett
Kennedy 2019 (37)	Feil studieoppsett
Korownyk 2019 (38)	Feil sammenlikning
Korthuis 2017 (39)	Feil sammenlikning
Larney 2014 (40)	Feil tiltak
Ma 2018 (41)	Feil sammenlikning
Terplan 2015 (42)	Feil tiltak

Randomiserte kontrollerte studier

Studie Førsteforfatter, år (referanse)	Eksklusjonsårsak
Amini-Lari 2017 (43)	Feil sammenlikning
Bakhshani 2008 (44)	Feil utfallsmål
Bazazi 2017 (45)	Feil utfallsmål

Calsyn 2010 (46)	Feil pasientpopulasjon
Carroll 1995 (47)	Feil publiseringsår
Chandra 2019 (48)	Feil utfallsmål
D'Onofrio 2015a (49)	Feil sammenlikning
D'Onofrio 2015b (50)	Feil sammenlikning
De Leon 1995 (51)	Feil tiltak
Fiellin 2013 (52)	Feil tiltak
Gordon 2017 (52)	Feil sammenlikning
Gross 2006 (53)	Feil tiltak
Holtyn 2014 (54)	Feil tiltak
ISRCTN 2013 (55)	Feil studieoppsett
Jenaabadi 2017 (56)	Feil studieoppsett
Kinlock 2007 (57)	Feil sammenlikning
Kinlock 2008 (58)	Feil sammenlikning
Kinlock 2009 (59)	Feil sammenlikning
Lee 2012 (60)	Feil tiltak
Schwartz 2009 (61)	Feil tiltak
Wilson 2012 (62)	Feil sammenlikning

Observasjonsstudier

Studie Førsteforfatter, år (referanse)	Eksklusjonsårsak
Aalto 2011 (63)	Feil sammenlikning
Chen 2009 (21)	Feil sammenlikning; ikke relevant for oppdragsgiver
Chopra 2009 (64)	Feil sammenlikning
Jenaabadi 2017 (56)	Utfallsmål ikke rapportert
Petry 2013 (65)	Feil tiltak
Vuong 2018 (22)	Feil sammenlikning; ikke relevant for oppdragsgiver
Wegman 2017 (66)	Feil sammenlikning
Weiss 2019 (67)	Feil sammenlikning

Vedlegg 3. Inkluderte studier

Førsteforfatter, År Land (Studienavn)	Design Varighet	Deltakere		Utfall Målemetode Måletidspunkter
		LAR	ikke-medikamentell behandling	
Bandawar 2015 India	retrospektiv kohortstudie (fom. 1. jan. 2005 tom. 31 des. 2012)	248 inkludert og analysert etter 12 m; 10,5 % kvinner, gjennomsnittsalder 30 ± 8.5 år, 22 % brukte illegale og 81 % farmasøytiske opioider, alle hadde tilgang til psykolog		Retensjon i behandling; Opioidbruk (selv- og familierapportert, tilfeldig test ved urinprøver) etter 6 og 12 m
		BMT: gjennomsnittlig buprenorfin dose 4.3 ± 2.3 mg/d	PSI: symptomatisk behandling, samtalerapi med motivasjonstrening og forebygging av tilbakefall	
Khodabandeh 2012 Iran	prospektiv kohortstudie, naturalistisk ¹ (studieperiode ikke rapportert)	600 inkludert og 469 (78 %) analysert etter 24 m		retensjon i behandling; opioidbruk (selvrapportert og test ved urin- og blodprøver) ved studiestart og 3, 6, 9, 12, 18, 24 m
		MMT: n=223; 2,2 % kvinner, median alder 34 år (mellom 18 og 63), 57 % arbeidsløs, 45 % gift, 60 % fullførte videregående skole, gjennomsnittlig varighet av narkotika- bruk 7 år (mellom 1 og 30 år), gjennomsnittlig dose 80 ± 10 mg/d	PSI: Anonyme narkomane (NA): n=246; 18,7 % kvinner, median alder 30 år (mellom 24 og 53), 17 % arbeidsløs, 50 % gift, 66 % fullførte videregående skole, gjennomsnittlig varighet av narkotika- bruk 2 år (mellom 1 og 24 år)	
Marsden 2009 Storbritannia	prospektiv kohortstudie ² (fom. 1. jan. 2008 tom. 31 mai 2009)	21 075 inkludert og 14 656 (74 %) analysert etter >6 m (minst 182 d) i behandling		heroinbruk (selvrapportert 28 d før oppstart av og 28 d før avsluttet behandling)

Ross 2005, Ross 2006, Teesson 2006 Australia (ATOS)	prospektiv kohortstudie (fom. feb. 2001 tom. aug. 2002), naturalistisk ¹	825 inkludert ³ , 728 (88 %) analysert etter 3 m og 657 (80 %) etter 12 m ved 38 sentre, hvorav 8 institusjonsbehandling og 8 med tilbud om kombinasjon av LAR og avrusning; 35 % kvinner, gjennomsnittsalder 29,5 ± 7,8 (mellom 18 og 56) år, 41 % hadde sonet fengselsstraff tidligere, gjennomsnittlig lengde på sekundær utdanning 10,0 ± 1,6 år (mellom 2 og 13 år), gjennomsnittlig varighet av narkotikabruk 9,8 ± 7,4 år (mellom <1 og 35 år)	heroinbruk (selvrapportert og test for morfin ved hårprøver) 3 og 12 m etter studiestart; heroin overdoser; alle overdoser; selvmordsforsøk;
		MMT/BMT: n=277;	PSI: institusjonsbehandling n=180;
Vigna- Taglianti 2016 Italia (VEdeTTE)	prospektiv kohortstudie (fom. 1998 tom. 2001)	11 903 inkludert og 10 454 (88 %) analysert ⁴ etter 18 m; 14,4 % kvinner, alder mellom 18 og 66 år, 5,8 % bodde i terapeutiske samfunn, 1,6 % hjemløs, 35 % arbeidsløs, 31 % kriminell det siste året, gjennomsnittlig varighet av narkotikabruk 0-7 år (2820), 8-11 år (2649), 12-16 år (2592), 17-35 år (2303)	retensjon i behandling; opioidbruk (selvrapportert) 18 m etter studiestart
		MMT: n=4 872	PSI: Støtte og rådgivning: n=3 498 Sosiale tjenester: n=2 252 Psykoterapi: n=1 010 Terapeutiske samfunn: n=818

BMT: buprenorphine maintenance treatment; **d:** dager; **m:** måneder; **MMT:** methadone maintenance treatment; **PSI:** psykososial intervensjon;

¹ Deltakere kunne selv velge og avslutte behandling

² Registerdata fra *National Drug Treatment Monitoring System*

³ 98 % av studiedeltakere oppfylte DSM-IV kriteriene for heroinavhengighet

⁴ 10 315 deltakere mottok 16 499 tiltak/behandlinger

Vedlegg 4. Vurdering av systematiske skjevheter

ATOS (26;27)

Mål for skjevhet	Vurdering	Kommentar
Ble utfall målt likt for begge grupper?	Ja	Strukturert spørreskjema ble brukt til rapportering. Analyse av hårprøver hos tilfeldig utvalgte deltakere i tillegg.
Var gruppene sammenliknbare?	Nei	Pasienter i institusjonsbehandling hadde mer behandlingserfaring og risikoatferd relatert til sprøytebruk og høyere forekomst av heroinoverdoser og suicidforsøk enn LAR-pasienter ved oppstart av studien.
Var deltakere representative?	Usikker	Studien ble gjennomført i 3 ulike byer, 38 sentere deltok i rekruttering av pasienter med heroinavhengighet. Lite data på pasientegenskaper rapportert.
Var utfallsmåleren blindet?	Usikker	Blinding ikke rapportert.
Var studien prospektiv?	Ja	Prospektiv, longitudinal kohortstudie.
Var de som fullførte og de som gikk ut av studien like?	Ja	Frafallsanalyse fant ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.
Var begge grupper valgt fra samme populasjon?	Usikker	Rekruttering og valg av behandling fulgte type senter. Uklart hvordan deltakere ble rekruttert. Data på hvor mange som ga samtykke til studiedeltakelse mangler.
Var oppfølgingstiden lang nok?	Ja	Oppfølging etter 3 og 12 m i behandling.
Er det tatt hensyn til forvekslingsfaktorer?	Ja	Forvekslingsfaktorer ble analysert ved regresjonsanalyse.
Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?	Ja	80 % av deltakerne (82 % i metadon-gruppen, 78 % i residential rehabilitation) ble fulgt opp i 12 m.

Bandawar 2015 (23)

Mål for skjevhet	Vurdering	Kommentar
Ble utfall målt likt for begge grupper?	Ja	Etterlevelse av behandling hentet fra pasientjournal. Data ble verifisert med tilfeldig utvalgte urinprøver og samtale med familiemedlemmer.
Var gruppene sammenliknbare?	Usikker	Pasientdata ved studiestart ikke rapportert på gruppenivå.
Var deltakere representative?	Usikker	Lite data på pasientegenskaper rapportert.
Var utfallsmåleren blindet?	Usikker	Blinding ikke rapportert.
Var studien prospektiv?	Nei	Retrospektiv kohortstudie.
Var de som fullførte og de som gikk ut av studien like?	Nei	Frafallsanalyse mangler.
Var begge grupper valgt fra samme populasjon?	Usikker	Lite data på pasientegenskaper rapportert. Informasjon om rekruttering og valg av behandling mangler.
Var oppfølgingstiden lang nok?	Ja	Oppfølging etter 6 og 12 m.
Er det tatt hensyn til forvekslingsfaktorer?	Nei	Analyse av forvekslingsfaktorer ikke rapportert.
Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?	Nei	Antall deltakere per gruppe mangler. Oppfølging av pasienter var hhv. 77 % etter 6 måneder og 68 % etter 12 måneder i buprenorfin-gruppen, og hhv. 42 % og 25 % i PSI gruppen 6 og 12 måneder etter oppstart av behandling.

Khodabandeh 2012 (24)

Mål for skjevhet	Vurdering	Kommentar
Ble utfall målt likt for begge grupper?	Ja	Analyse av urinprøver (hurtigtest).
Var gruppene sammenliknbare?	Nei	Pasientdata ved studiestart viser numerisikoe forskjeller mellom gruppene, inkludert tidligere bruk av opioider.
Var deltakere representative?	Usikker	Pasientdata ved studiestart ikke rapportert.
Var utfallsmåleren blindet?	Usikker	Blinding ikke rapportert.
Var studien prospektiv?	Ja	Prospektiv, longitudinal kohortstudie.
Var de som fullførte og de som gikk ut av studien like?	Nei	Frafallsanalyse mangler.

Var begge grupper valgt fra samme populasjon?	Usikker	Lite data på pasientegenskaper rapportert. Informasjon om rekruttering og valg av behandling mangler.
Var oppfølgingstiden lang nok?	Ja	Hyppig oppfølging i 24 måneder.
Er det tatt hensyn til forvekslingsfaktorer?	Nei	Analyse av forvekslingsfaktorer mangler.
Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?	Ja	Oppfølging 74 % i metadon-gruppen og 84 % i PSI-gruppen ved studieslutt.

Marsden 2009 (25)

Mål for skjevhet	Vurdering	Kommentar
Ble utfall målt likt for begge grupper?	Ja	Utfallsmål (effektivitet av behandling) ble vurdert likt ved bruk av standardisert spørsmålsskjema.
Var gruppene sammenliknbare?	Usikker	Heroinbruk var ulik mellom gruppene, 42 % og 24 % rapportert. Antall dager med bruk av heroin var ulik mellom gruppene, cirka 4,5 dager forskjell (23,1 og 18,7 dager). Test for statistisk signifikans ikke rapportert.
Var deltakere representative?	Ja	Pasienter ble rekruttert i ulike kommuner og ulike tiltakssentere (kommunale og hjemmebaserte tjenester).
Var utfallsmåleren blindet?	Usikker	Blinding ikke rapportert.
Var studien prospektiv?	Ja	Prospektiv, longitudinal kohortstudie.
Var de som fullførte og de som gikk ut av studien like?	Ja	Frafallsanalyse ble gjennomført og viste ingen forskjell mellom de som fullførte og de som falt fra.
Var begge grupper valgt fra samme populasjon?	Ja	Behandlingsvalg basert på nasjonal retningslinje for alle sentere. Seleksjon av pasienter kan variere mellom sentere; stort antall sentere minker fare for skjevhet i utvalget.
Var oppfølgingstiden lang nok?	Ja	Alle deltakere som ble analysert var i behandling i >182 dager (minst 6 måneder).
Er det tatt hensyn til forvekslingsfaktorer?	Ja	En statistisk modell, som justerte for bruk av ett versus to stoffer, oppfølgingstid, region og behandlingssted, ble brukt.
Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?	Ja	Av totalt 14656 deltakere ble 74 % analysert (hhv. 76 % i LAR og 62 % med PSI).

VEdeTTE (28)

Mål for skjevhet	Vurdering	Kommentar
Ble utfall målt likt for begge grupper?	Ja	Standardisert spørreskjema ble brukt for datainnsamling.
Var gruppene sammenliknbare?	Usikker	Pasientdata ikke analysert på gruppenivå.
Var deltakere representative?	Ja	75 % av pasientene som ble spurt deltok i studien.
Var utfallsmåleren blindet?	Usikker	Blinding ikke rapportert.
Var studien prospektiv?	Ja	Prospektiv, longitudinal kohortstudie.
Var de som fullførte og de som gikk ut av studien like?	Nei	Frafall i studien varierte mellom 21 % og 28 % i metadon-gruppen og mellom 51 % og 56 % ved ikke-medikamentelle tiltak. Frafallsanalyse viser ulike faktorer for menn og kvinner. Frafallsanalyse på gruppenivå mangler.
Var begge grupper valgt fra samme populasjon?	Usikker	Deltakere ble rekruttert blant 115 sentere i hele landet. Informasjon om valg av behandling mangler.
Var oppfølgingstiden lang nok?	Ja	Oppfølging etter 18 måneder.
Er det tatt hensyn til forvekslingsfaktorer?	Ja	Forskjeller mellom menn og kvinner som deltok i studien ble undersøkt.
Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?	Ja	11.903 personer deltok, 10.454 ble analysert (88 %).

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Mai 2020

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no