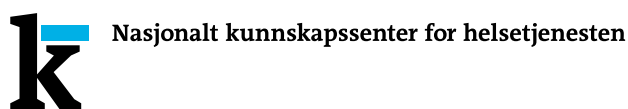


Medikamentell behandling av opiatavhengighet

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 23–2006
Kunnskapsoppsummering



Om rapporten: Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) har vært et tiltak i Norge siden 1998. Tiltaket er nå landsdekkende, men en evaluering i 2004 avdekket store regionale praksisforskjeller. Sosial- og helsedirektoratet arbeider med å utvikle nasjonale faglige retningslinjer på området, og har i den forbindelse gitt Kunnskapssenteret i oppdrag å vurdere det forskningsbaserte kunnskapsgrunnlaget for medikamentell behandling av opioidavhengighet. Hovedproblemstillingen for denne kunnskapsoppsummeringen var å vurdere effekter av henholdsvis metadon, buprenorfin og naltrekson. Vi valgte ut studier fra to ferske rapporter fra britiske National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), og baserte oss på de vurderinger av metodisk kvalitet som allerede var gjort. I tillegg vurderte vi i hvilken grad de sammenslåtte effektestimatene var pålitelige ved hjelp av verktøyet GRADE. Vi inkluderte fem systematiske oversikter og 17 nyere enkeltstudier fra NICE-rapporten om metadon- og buprenorfinbehandling, og hele NICE-rapporten om naltreksonbehandling (en systematisk oversikt og 25 enkeltstudier). **Resultater:** • Færre personer som ble behandlet

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
ISBN: 82-8121-124-5 ISSN 1503-9544

nr 23-2006

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden) med metadon, buprenorfin eller naltrekson brukte illegale opia-
ter enn i kontrollgruppene. Disse effektene ble vurdert som pålitelige. • Det var
også metodiske grunner til å stole på at metadonbehandling gjør at flere pasi-
enter forblir i behandling (retensjon) sammenliknet med ingen medikamentell
behandling eller behandling med buprenorfin. • For naltrekson var det ingen
forskjell i retensjon mellom intervensjons- og kontrollgruppene. • Resultatene
ga ikke solide holdepunkter for at medikamentell behandling reduserer dødelig-
het, at psykososiale tilleggstiltak eller høye metadondoser har noen effekt, eller
at retensjonen er forskjellig i primær- og spesialisthelsetjenesten. Kunnskaps-
grunnlaget for disse utfallene var imidlertid av moderat til lav kvalitet, så mer
forskning er nødvendig før en endelig konklusjon kan trekkes. Mange sekundære
problemstillinger rundt LAR forble ubesvart på grunn av manglende forskning
av god kvalitet, men det var klart at alle de tre medikamentene er effektive med
hensyn til å redusere den illegale opiatbruken.

Tittel	Medikamentell behandling av opiatavhengighet
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør
Forfattere	Hege Kornør, Arild Bjørndal, Gabrielle Welle-Strand
ISBN	82-8121-124-5 (PDF-versjon)
ISSN	1503-9544
Rapport	Nr 23–2006
Produkt	Kunnskapsoppsummering
Prosjektnummer	319
Antall sider	46
Oppdragsgiver	Avdeling for rusmidler, Sosial- og helsedirektoratet

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo, september 2006

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	4
ABSTRACT	5
SAMMENDRAG	6
BAKGRUNN	6
Problemstilling	8
METODE	9
Kunnskapsgrunnlaget fra NICE	9
Oppdateringssøk	11
Forkortelser	11
RESULTATER	12
Agonist (metadon eller buprenorfin) vedlikeholdsbehandling	12
Pasientegenskaper	12
Før behandlingsstart	16
Vedlikeholdsbehandling versus ingen vedlikeholdsbehandling	16
Vedlikeholdsbehandling og forebygging av HIV-smitte	19
Metadon vedlikeholdsbehandling (MVB) versus buprenorfin vedlikeholdsbehandling (BVB)	19
Dosering	21
Behandlingssetting	23
Psykososiale tiltak og struktur	24
Kontrollordninger	26
Tilbakefallsforebyggende behandling med naltrekson	26
Oppdateringssøket	27
DISKUSJON	28
Konklusjon	30
REFERANSER	31
VEDLEGG 1. Ekskluderte studier fra NICE-rapportene etter eksklusjonsårsak	34
VEDLEGG 2. Oppsummering av relevante studier fra oppdateringssøk (august 2005 – juli 2006)	37
VEDLEGG 3. GRADE-tabeller	41

FORORD

I oktober 2005 fikk Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet å lage et kunnskapsgrunnlag for en nasjonal faglig retningslinje for medikamentell behandling og rehabilitering av opiatavhengige. Oppdraget ble avgrenset til kun å omfatte medikamentell behandling.

Protokollen for denne kunnskapsoppsummeringen er utformet i samarbeid med Sosial- og helsedirektoratets prosjektgruppe for retningslinjen, ledet av **Arne Johannesen** ved Sykehuset Telemark HF. Fra prosjektgruppa ble **Edle Ravndal** (Statens institutt for rusmiddelforskning) og **Berit Skjervold** (Rusbehandling Midt-Norge HF) oppnevnt for å gjøre eksterne fagfellevurderinger av kunnskapsoppsummeringen. De ble også orientert om progresjonen underveis. Hele prosjektgruppa for retningslinjen har mottatt et førsteutkast av denne rapporten, og har kommentert den under et prosjektgruppemøte 21. august 2006. Forfatterne takker for bidragene fra Sosial- og helsedirektoratets prosjektgruppe.

Hege Kornør fra Kunnskapssenteret har ledet arbeidet med kunnskapsoppsummeringen. **Arild Bjørndal** (Kunnskapssenteret) og **Gabrielle Welle-Strand** (Sosial- og helsedirektoratet) har bidratt til seleksjon av publikasjoner, GRADE-vurderinger og til rapportskrivningen. I tillegg har rapporten gjennomgått uavhengige interne fagfellevurderinger i Kunnskapssenteret.

Oslo, september 2006

Hege Kornør
Prosjektleder

Systematic Review

Pharmacological therapies for opiate dependence

ABSTRACT

Medically assisted rehabilitation (MAR) was established as a treatment modality in Norway in 1998. Today, the program is nationwide, and a recent evaluation showed large regional differences in practice. The Directorate for Health and Social Affairs is in the process of developing a national guideline for MAR, and commissioned the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services to retrieve research based evidence for pharmacological treatment.

The main clinical question for this systematic review was to evaluate effects of methadone, buprenorphine and naltrexone, respectively. We selected studies from two recent reports from National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), and relied on the study quality assessments that had already been carried out. In addition, we evaluated the reliability of the pooled effect estimates with the use of the tool GRADE.

We included five systematic reviews and 17 recent single studies from the NICE report on methadone and buprenorphine therapy, and the entire report on naltrexone treatment (one systematic review and 25 single studies). Fewer persons treated with methadone, buprenorphine or naltrexone used illicit opiates than in the control groups. These effects were assessed to be reliable. Further, there were methodological reasons to trust that methadone therapy increases retention rates compared with no pharmacotherapy or with buprenorphine. For naltrexone, there was no difference in retention between intervention and control groups. The results did not give a sufficiently robust basis to claim that pharmacological therapies reduce mortality, that additional psychosocial interventions or higher methadone doses are effective, or that retention rates are higher in specialist services than in primary care. However, the evidence base for these outcomes were of modest to low quality, and more research is needed to conclude.

Several secondary clinical questions on pharmacotherapies for opiate dependence remained unanswered due to gaps in quality research, but it was clear that all three agents were effective in reducing illicit opiate use.

Kunnskapsoppsummering

Medikamentell behandling av opiatavhengighet

Oppdragsgiver: Avdeling for rusmidler, Sosial- og helsedirektoratet
Oppdrag mottatt: 4. oktober 2005
Oppdrag levert: 12. september 2006

SAMMENDRAG

Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) har vært et tiltak i Norge siden 1998. Tiltaket er nå landsdekkende, og det ble i forbindelse med en evaluering i 2004 avdekket store regionale praksisforskjeller. Sosial- og helsedirektoratet arbeider med å utvikle nasjonale faglige retningslinjer på området, og har i den forbindelse gitt Kunnskapssenteret i oppdrag å skaffe et forskningsbasert kunnskapsgrunnlag for medikamentell behandling.

Hovedproblemstillingen for denne kunnskapsoppsummeringen var å vurdere effekter av henholdsvis metadon, buprenorfin og naltrekson. Vi valgte ut studier fra to ferske rapporter fra britiske National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), og baserte oss på de vurderinger av metodisk kvalitet som allerede var gjort. I tillegg vurderte vi i hvilken grad de sammenslåtte effektestimatene var pålitelige ved hjelp av verktøyet GRADE.

Vi inkluderte fem systematiske oversikter og 17 nyere enkeltstudier fra NICE-rapporten om metadon- og buprenorfinbehandling, og hele NICE-rapporten om naltreksonbehandling (en systematisk oversikt og 25 enkeltstudier). Færre personer som ble behandlet med metadon, buprenorfin eller naltrekson brukte illegale opiater enn i kontrollgruppene. Disse effektene ble vurdert som pålitelige. Det var også metodiske grunner til å stole på at metadonbehandling gjør at flere pasienter forblir i behandling (retensjon) sammenliknet med ingen medikamentell behandling eller behandling med buprenorfin. For naltrekson var det ingen forskjell i retensjon mellom intervensjons- og kontrollgruppene. Resultatene ga ikke solide holdepunkter for at medikamentell behandling reduserer dødelighet, at psykososiale tilleggstiltak eller høye metadondoser har noen effekt, eller at retensjonen er forskjellig i primær- og spesialisthelsetjenesten. Kunnskapsgrunnlaget for disse utfallene var imidlertid av moderat til lav kvalitet, så mer forskning er nødvendig før en endelig konklusjon kan trekkes.

Mange sekundære problemstillinger rundt medikamentell behandling av opiatavhengighet forble ubesvart på grunn av manglende forskning av god kvalitet, men det var klart at alle de tre medikamentene er effektive med hensyn til å redusere den illegale opiatbruken.

BAKGRUNN

Opiater er stoffer som er utvunnet av opiumsvalmuen, og utgjør en undergruppe av opioidene. Et opioid er et stoff som per definisjon binder seg til opioidreseptorene i hjernen. Personer som bruker heroin eller andre

opiat, risikerer å utvikle avhengighet. Opiatavhengighet kjennetegnes ved at personen opplever en sterk trang etter stoffet, har nedsatt kontroll over egen stoffbruk, utvikler toleranse, opplever fysiologiske abstinenssymptomer, er likegyldig overfor annet og opprettholder bruken til tross for skadelige konsekvenser (1). Skadevirkningene forbundet med opiatavhengighet er overdosedødsfall, alvorlige infeksjonssykdommer som HIV/AIDS og hepatitt C, psykiske lidelser, store sosiale problemer og kriminalitet. Forekomsten av opiatavhengighet i Norge er noe usikker, men Statens institutt for rusmiddelforskning (SIRUS) anslo i 2002 at det var mellom 11 000 og 15 000 sprøytebrukere i landet (2).

Intervensjoner for opiatavhengighet kan grovt sett deles inn i avholdsorientert behandling og vedlikeholdsbehandling. Avholdsorientert behandling har som mål at all bruk av opiat opphører, mens man med vedlikeholdsbehandling sikter mot at ukontrollert bruk av ikke-foreskrevne opiat erstattes av regelmessige inntak av foreskrevne doser.

Det mest benyttede legemiddelet i vedlikeholdsbehandling er metadon, som først ble tatt i bruk i USA på 1960-tallet (3). Metadon er et syntetisk opioid med lang virketid, og kan doseres en gang i døgnet. Pasienten vil da ikke oppleve abstinenssymptomer eller sug etter opiat. Når pasienten er riktig innstilt på metadon, vil normal fungering være mulig, som deltakelse i arbeidsliv, omsorg for barn og bilkjøring.

Liknende effekter oppnås ved bruk av buprenorfin, som er et nyere legemiddel. Buprenorfin skiller seg imidlertid fra metadon ved at det har en sterk binding til opiatreseptorene i hjernen, og blokkerer slik for effekten av andre opiat (4). Videre oppnår man forlenget effekt ved økte buprenorfindoser, og overdosefaren er mindre enn for metadon.

Opioidantagonisten naltrekson kan brukes i avholdsorientert behandling ved å forebygge tilbakefall hos pasienter som allerede er avvent fra opiat (5). Naltrekson blokkerer opioidreseptorene i opptil 72 timer. Når pasientene slutter å ta legemiddelet, vil imidlertid opiat ha samme virkning som hos en opiatnaiv person (en person som aldri har brukt opioider). Så selv om fordelene med naltrekson er at det ikke er avhengighetsskapende, er overdosefaren overhengende etter avsluttet behandling, og det er også vanskelig å oppnå etterlevelse hos pasientene.

I Norge er all vedlikeholdsbehandling av opiatavhengighet underlagt godkjente sentre for Legemiddelassistert rehabilitering (LAR). LAR som institusjon har eksistert siden 1998 med et stadig stigende antall pasienter (2). Metadon og buprenorfin kan kun forskrives til pasienter med behandlingsplass i LAR, mens det ikke finnes noen tilsvarende restriksjoner for forskrivning av naltrekson.

Da LAR ble evaluert i 2004, kom det fram store regionale forskjeller i praksis (6). Blant annet på denne bakgrunnen har Helse- og omsorgsdepartementet gitt Sosial- og helsedirektoratet i oppdrag å utvikle en nasjonal faglig retningslinje for medikamentell behandling og rehabilitering av opiatavhengige. Kunnskapssenteret er bedt om å skaffe et forskningsbasert kunnskapsgrunnlag for denne retningslinjen. Av kapasitetshensyn har

Kunnskapssenteret, etter diskusjoner med prosjektgruppa for retningslinjen, avgrenset oppdraget til kun å omfatte problemstillinger knyttet til effekter av medikamentell behandling.

Problemstilling

Hovedproblemstillingen for prosjektet var å vurdere effekter av henholdsvis metadon, buprenorfin og naltrekson sammenliknet med annen eller ingen medikamentell behandling. Primære utfallsmål var ikke-foreskrevet opiatbruk og retensjon i behandling (andel pasienter som fortsatt er i behandling etter en viss tid). Andre utfallsmål, som bruk av andre stoffer, helse, sosial fungering, kriminalitet og skadevirkninger, ble også vurdert.

I tillegg skulle kunnskapssoppsummeringen ta stilling til hvordan behandlingseffekter påvirkes av:

- avvenning fra opiater og andre stoffer før behandlingsstart
- pasientens alder, grad av opiatavhengighet, bruk av flere stoffer, behandlingserfaring og kjønn
- pasientinformasjon/ brukermedvirkning
- pasient–behandler-relasjon: gjensidig tillit/samarbeid/allianse
- behandlingssetting
- dosering/serumkonsentrasjon
- kontroll-/belønnings-/sanksjonstiltak
- formulering (tablett eller mikstur)
- utleveringsordninger
- behandlerens holdninger/stil/ kompetanse
- strukturerte behandlingsopplegg/regelmessighet/kontinuitet.

METODE

Ikke lenge etter at Kunnskapssenteret fikk oppdraget fra Sosial- og helsedirektoratet, fant vi at West Midlands Health Technology Assessment Collaboration ved Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham, var i god gang med to medisinske metodevurderinger "health technology assessment reports", henholdsvis om metadon og buprenorfin, og om naltrekson. Dette er systematiske oppsummeringer og vurderinger av vitenskapelig litteratur om effekter av tiltak og rapportene var bestilt av National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) med henblikk på å utvikle faglige retningslinjer i England.

Gjennom et samarbeid med de engelske forskerne fikk Kunnskapssenteret tilgang på førsteutkast i desember 2005, og kunne konstatere at det ville være overflødig å gjøre det samme arbeidet i Norge. Denne kunnskapsoppsummeringen tar utgangspunkt i den forskningslitteraturen som ble inkludert i NICE-rapportene. Nye metaanalyser (kvantitative sammenstillinger av forskningsresultater fra flere enkeltstudier) er gjort der hvor det har vært mulig, og forskningsresultatenes troverdighet har blitt vurdert i den utstrekningen det har latt seg gjøre. Ettersom NICE-rapportene baserer seg på litteratursøk fram til august 2005, har vi oppdatert søkene og inkludert relevante publikasjoner utgitt det siste året.

Kunnskapsgrunnlaget fra NICE

Resultatet av NICE-prosjektenes litteratursøk var 82 inkluderte studier: 31 systematiske oversikter og 51 nyere enkeltstudier (primærlitteratur). Av enkeltstudiene var 49 randomiserte kontrollerte forsøk (RCT) og tre andre kontrollerte forsøk. De to NICE-rapportene er tilgjengelig på internett (<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=335457>; <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=335458>), hvor flere detaljer både om metode og resultater framgår.

Det gikk fram av rapportene at mange systematiske oversikter var overlappende og at den metodiske kvaliteten varierte. Vi valgte derfor kun å se på den mest oppdaterte oversikten av god eller moderat god kvalitet innen hver spesifikk problemstilling. Kvalitetsvurderingen baserte vi på våre engelske kollegers skåringer med instrumentet Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ). OQAQ inneholder ni spørsmål, og det kan gis en skåre på 0, 1 eller 2 for hvert spørsmål, slik at den totale maksimumsskåren blir 18. Vi definerte skjønnsmessig "god eller moderat god kvalitet" som en OQAQ-totalskåre på minimum 13 (mer enn 2/3 av maksimumsskåre). Vi lagde ingen tilsvarende kvalitetskriterier for inklusjon av enkeltstudier (primærlitteratur).

Innholdsmessig viste det seg at flere av de inkluderte studiene sammenliknet ett eller flere av de tre medikamentene metadon, buprenorfin og naltrekson med medikamenter som ikke er registrert for behandling av opiatavhengighet i Norge, som for eksempel heroin, morfin og levo-alfa-acetyl-metadol (LAAM). Slike studier ble ekskludert fra Kunnskapssenterets oppsummering. En norsk farmakoepidemiologisk undersøkelse fra 2005 viste at norske metadonpasienter i gjennomsnitt inntok døgndoser på 124 (2-787) mg.

Tilsvarende buprenorfindoser var 18 (0,05-81) mg (Bramness & Kornør, upublisert). For at studiene ikke skulle bli irrelevante for norske forhold valgte vi å sette en nedre grense for buprenorfin på 8 mg/dag, og for metadon på 50 mg/dag. Vi noterte videre at enkelte studier undersøkte effekten av å legge et annet, ikke-opioid medikament til metadon, buprenorfin eller naltrekson. Slike studier ble ekskludert da vi kun ønsket å undersøke effekten av disse tre legemidlene, eventuelt sammen med ikke-medikamentelle tiltak.

I NICE-rapporten om effekten av vedlikeholdsbehandling med metadon og buprenorfin var enkeltstudier ekskludert hvis de inngikk i noen av de inkluderte systematiske oversiktene. Vi gikk gjennom listen over ekskluderte enkeltstudier for å sikre at ikke noen artikler gikk tapt ved at vi ekskluderte enkelte systematiske oversikter. Ekskluderte enkeltstudier som var rapportert i en upublisert oppdatering av en systematisk oversikt ble også gjennomgått. NICE-rapporten om effekten av naltreksonbehandling hadde ikke ekskludert enkeltstudier som var rapportert i den inkluderte systematiske oversikten. Vi ekskluderte imidlertid disse enkeltstudiene fra vår rapport, slik at de ikke skulle "telle" to ganger.

Vi innhentet fulltekstversjoner av systematiske oversikter og nyere enkeltstudier som oppfylte seleksjonskriteriene. Enkeltstudiene i de systematiske oversiktene innhentet vi ikke i fulltekst, men baserte oss på de opplysningene som framgikk i oversiktens resultatdeler.

Resultater som det ikke var rimelig å kombinere statistisk, ble oppsummert kvalitativt. Der hvor nyere enkeltstudier hadde undersøkt de samme problemstillingene som inkluderte systematiske oversikter, oppdaterte vi metaanalysene med de nye forskningsresultatene. Hvis et forskningsspørsmål ikke var undersøkt i noen av de systematiske oversiktene, men i nyere enkeltstudier, gjorde vi nye metaanalyser der det var hensiktsmessig.

Vi brukte relativ risiko (RR) som effektmål for dikotome variabler, og standardisert gjennomsnittlig forskjell (SMD) eller vektet gjennomsnittlig forskjell (WMD) for kontinuerlige variabler. Statistisk heterogenitet ble vurdert med χ^2 -testen og I^2 -testen.

Vår tillit til effektestimatene ble bedømt av én person (HK) ved hjelp av instrumentet Grading the Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). GRADE-vurderingene ble gjennomgått av AB og GWS. Kvaliteten på dokumentasjonen for effektestimatene ble kategorisert på følgende måte:

Høy:	Videre forskning vil neppe endre vår tillit til effektestimatet
Moderat:	Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet i betydelig grad, og kan endre det.
Lav:	Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet i betydelig grad, og kan endre det.
Svært lav:	Ethvert effektestimat er svært usikkert.

GRADE-tabeller med detaljer om grunnlaget for vurderingene finnes som vedlegg i denne rapporten.

Oppdateringssøk

For å være oppdaterte på nye studier, ble et nytt litteratursøk for perioden august 2005 – juli 2006 påbegynt 10. juli 2006. Vi kopierte NICE-rapportenes søkestrategi og benyttet i tillegg de samme eksklusjonskriteriene som ovenfor. I og med at søket var ment å supplere de nyere enkeltstudiene, ekskluderte vi også systematiske oversikter. To personer vurderte studier for inklusjon uavhengig av hverandre. Studiene ble oppsummert kvalitativt på grunnlag av sammendrag (vedlegg 2), men ikke kritisk vurdert.

Forkortelser

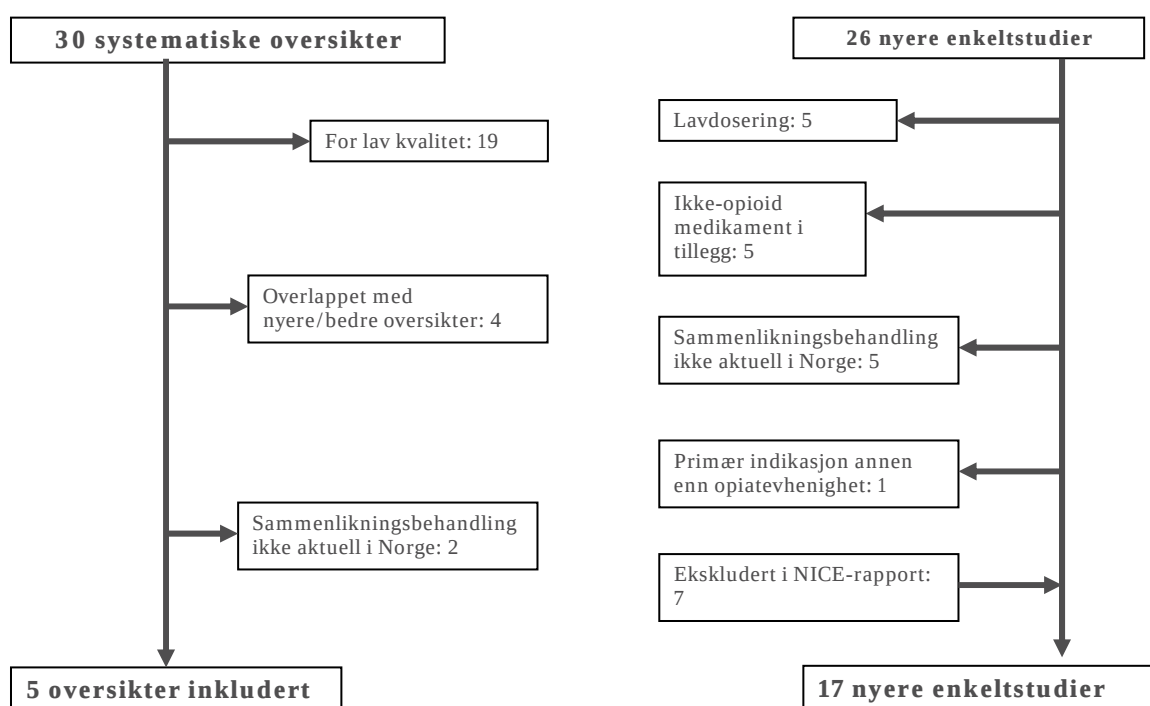
AVB	agonist (metadon eller buprenorfin) vedlikeholdsbehandling
BVB	buprenorfin vedlikeholdsbehandling
BZD	benzodiazepin
CBT	kognitiv atferdsterapi
CCT	ikke-randomisert kontrollert forsøk
CPS	kontrollert prospektiv studie
GRADE	Grading the Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	health technology assessment
LAAM	levo-alfa-acetyl-metadol
LAR	legemiddelassistert rehabilitering
MVB	metadon vedlikeholdsbehandling
RCT	randomisert kontrollert forsøk
RR	relativ risiko
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OQAQ	Overview Quality Assessment Questionnaire
SMD	standardisert gjennomsnittlig differanse
WMD	vektet gjennomsnittlig differanse

RESULTATER

Vedlikeholdsbehandling med agonist (metadon eller buprenorfin)

Vi inkluderte fem systematiske oversikter (tab 1) og 17 nyere randomiserte kontrollerte forsøk (tab 2) fra NICEs rapport om vedlikeholdsbehandling med agonist (metadon eller buprenorfin) (fig 1). Av de 17 nyere enkeltstudiene var sju opprinnelig ekskludert i NICE-rapporten fordi de var beskrevet i to inkluderte systematiske oversikter. Grunnen til at vi likevel tok med disse enkeltstudiene var at vi ekskluderte den ene oversikten (1) og den andre var en oppdatert, men upublisert oversikt som vi kun hadde tilgang på originalversjonen av (2). Vi ekskluderte 25 systematiske oversikter og 16 enkeltstudier (fig 1, vedlegg 1).

Figur 1 Inklusjonsprosessen fra NICE-rapporten om vedlikeholdsbehandling med buprenorfin og metadon



Pasientegenskaper

Ingen av studiene som ble gjennomgått hadde data som gjorde det mulig å undersøke hvordan effektmålene ble påvirket av egenskaper ved pasientene (alder, kjønn, nasjonalitet etc). De systematiske oversiktene omfattet rundt 18 000 personer med opioidavhengighet (tab 1). De fleste inkluderte studiene var utført i USA og andre vestlige land, og noen få asiatiske. Gjennomsnittsalderen til pasientene var gjennomgående 30–40 år, og

andelen menn lå mellom 60 og 75 %. Personer med alvorlige medisinske eller psykiatriske tilstander, og gravide og ammende kvinner ble stort sett ekskludert. I enkelte studier ble dessuten personer som var avhengige av flere stoffer heller ikke inkludert.

En gjennomgang av de nyere RCTene bekreftet i stor grad pasientegenskapene beskrevet i de systematiske oversiktene: tolv av 18 studier stammet fra USA, gjennomsnittsalderen til studiedeltakerne var 36 år og 68 % var menn (tab 2). I ti av studiene var deltakerne inkludert på grunnlag av kriteriene for opioidavhengighet i et av diagnosesystemene DSM-III-R, DSM-IV eller ICD-10. De øvrige studiene inkluderte personer som allerede var i vedlikeholdsbehandling eller som viste tegn på intravenøs heroinbruk. Blant de 11 studiene som oppga antall år med opiatbruk, varierte gjennomsnittet fra 2 til 24 år. I de amerikanske studiene var samtidig kokainavhengighet vanlig, mens det var lite informasjon om annen stoffbruk i de øvrige studiene. Tidligere behandlingserfaring var kun rapportert i tre RCTer, med et gjennomsnitt som varierte fra 0,8 til 8 behandlingsepisoder.

Tabell 1. Inkluderte systematiske oversikter

Forfatter, år	Søkeperiode	Ant. enkeltstudier (Ant. pasienter)	Inkluderte studiedesign	Målgruppe	Inkluderte intervensjoner	Sammenlikningsbehandling	Utfall
Amato 2004 (3)	Januar 1985- april 2003	12 (N=981)	RCT	Personer med opioidavhengighet	Psykososiale tiltak + AVB	Kun AVB	Retensjon, heroinbruk, oppfølgingsresultater, etterlevelse, sug, symptomer på psykiske lidelser, livskvalitet, avhengighetens alvorlighetsgrad, død
Faggiano 2003 (4)	1947-2001	21 (N=5984)	RCT/ CCT, CPS	Personer med opioidavhengighet	MVB	Forskjellige dosenivåer	Retensjon, stoffbruk under behandling, avhold etter behandling, mengde opioider brukt, avgiftningssymptomer, infeksjonsrisikoatferd, yrkesaktivitet, kriminalitet, bivirkninger, dødelighet under/etter behandling
Gowing 2004 (5)	Fra databasenes opprettelse til juli 2003	28 (N=ca 7900)	RCT/CCT, kohort, kontrollert før-og-etter, tidsserier, kasus-kontroll, andre deskriptive RCT/ CCT	Personer med opioidavhengighet som injiserer	AVB	Ingen AVB	HIV-risikoatferd
Mattick 2003a (6)	1966-2001	6 (N=954)	RCT/ CCT	Personer med opioidavhengighet	MVB	Placebo, avgiftning, ikke-medikamentelle tiltak, ingen behandling, venteliste	Retensjon, dødelighet, heroinbruk (urinprøver/selvrappoert), kriminalitet, annen stoffbruk, fysisk og mental helse
Mattick 2003b (2)	1966-2001	13 (N=2544)	RCT/, CCT	Personer med opioidavhengighet	BVB	MVB (11 studier), placebo (2 studier)	Retensjon, heroinbruk (urinprøver/selvrappoert), kokainbruk, BZD-bruk, kriminalitet, annen stoffbruk, fysisk og mental helse

RCT= randomisert kontrollert forsøk, CCT=ikke-randomisert kontrollert forsøk, CPS=kontrollert prospektiv studie, AVB=agonist (metadon eller buprenorfin) vedlikeholdsbehandling, MVB=metadon vedlikeholdsbehandling, BVB=buprenorfin vedlikeholdsbehandling, BZD=benzodiazepin

Tabell 2. Pasientegenskaper, nyere enkeltstudier

Førsteforfatter år	Land	N	Alder	Menn	Ekskludert
Avants 2004 (7)	USA	220	37	68 %	<18 år, suicidal, morderisk, psykotisk
Brooner 2004 (8)	USA	127	38	46 %	
Chutuape 2001 (9)	USA	53	38	60 %	Alvorlig medisinsk/psykiatrisk tilstand
Dolan 2003 (10)	AUS	253	27	100 %	
Fiellin 2001 (11)	USA	47	41	64 %	Illegal opiat-/kokainbruk siste år, alvorlig medisinsk/psykiatrisk tilstand, uten inntekt/fast bolig, avhengig av andre stoffer
Fudala 2003 (12)	USA	323	38	65 %	Alvorlig medisinsk/psykiatrisk tilstand, bruk av metadon, naltrekson eller LAAM siste 14 dager
Kakko 2003 (13)	Sverige	40	30	73 %	Oppfylt svenske MVB-kriterier, avhengig av andre stoffer, alvorlig medisinsk/psykiatrisk tilstand
King 2002 (14)	USA	73	45	67 %	Illegal stoffbruk siste år, arbeidsledig, uregelmessigheter med metadoninntak
Kristensen (15)	Norge	50	36	76 %	Ikke oppfylt norske MVB-kriterier, graviditet
Krook 2002 (16)	Norge	106	38	66 %	Alvorlig sykdom, graviditet
Lidz 2004 (17)	USA	417	41	61 %	Fulltidsarbeid
Lintzeris 2004 (18)	AUS	139	30	58 %	<19 år, graviditet/amming
Lofwall 2005 (19)	USA	164	33	71 %	Graviditet, alvorlig sykdom
Montoya 2004 (20)	USA	179	34	66 %	<21 år, avhengig av andre stoffer enn heroin og kokain, alvorlig sykdom, graviditet/amming
Petry 2002 (21)	USA	42	39	29 %	Alvorlig psykisk lidelse
Pollack 2002 (22)	USA	23	41	43 %	Opiatnegative urinprøver, ta-med-hjem-ordning (MVB), alvorlig sykdom, bruk av interagerende medikament, hjemløshet
Zanis 2001 (23)	USA	109	44	61 %	I arbeid
Total		2677	35,8	70 %	

Før behandlingsstart

Samtlige nyere enkeltstudier bortsett fra én (18) oppga at deltakerne hadde gitt informert samtykke før behandlingsstart.

Tre studier, en svensk og to norske, nevnte stoffavvenning før behandlingsstart (13;15;16). Negative urinprøver for alle stoffer, bortsett fra cannabis, var påkrevd i Kristensen-studien (15), mens de to andre studiene forutsatte at pasientene ikke hadde inntatt opiater de siste åtte timene før første buprenorfindose.

Vedlikeholdsbehandling versus ingen vedlikeholdsbehandling

To systematiske oversikter (2;6) og fire nyere randomiserte kontrollerte forsøk (tab 3) sammenliknet effekten av vedlikeholdsbehandling med ingen vedlikeholdsbehandling. Den ene systematiske oversikten sammenliknet buprenorfin vedlikeholdsbehandling (BVB) med metadon vedlikeholdsbehandling (MVB) eller placebo, mens den andre sammenliknet MVB med ingen MVB. Til sammen 19 studier med 3498 opioidavhengige personer var inkludert i de to oversiktene (tab 1). Mattick og kolleger (6) hadde gjort en metaanalyse av effekten av MVB på dødelighet. Vi supplerte metaanalysen, som inneholdt tre studier, med to nyere BVB-studier (13;16). Det var dokumentasjon av moderat kvalitet på at MVB ikke reduserte dødelighet (fig 2). Selv om det var en tendens til at flere ikke-behandlede enn behandlede døde, var ikke den relative risikoen statistisk signifikant.

Begge de systematiske oversiktene hadde retensjon som utfallsmål. Vi gjorde nye metaanalyser av MVB-studier hvor vedlikeholdsdosen var 50 mg eller mer (tre studier fra systematisk oversikt og ingen nyere enkeltstudier), og BVB-studier hvor vedlikeholdsdosen var 8 mg eller mer (to studier fra systematisk oversikt og tre nyere enkeltstudier). Sammenlagt viste analysene at flere personer forble i behandling med en opioid agonist enn uten, men denne effekten var ikke statistisk signifikant for BVB-studiene (fig 3). Dokumentasjonen for det sammenlagte effektestimatet var av moderat kvalitet på grunn av heterogenitet og store konfidensintervaller.

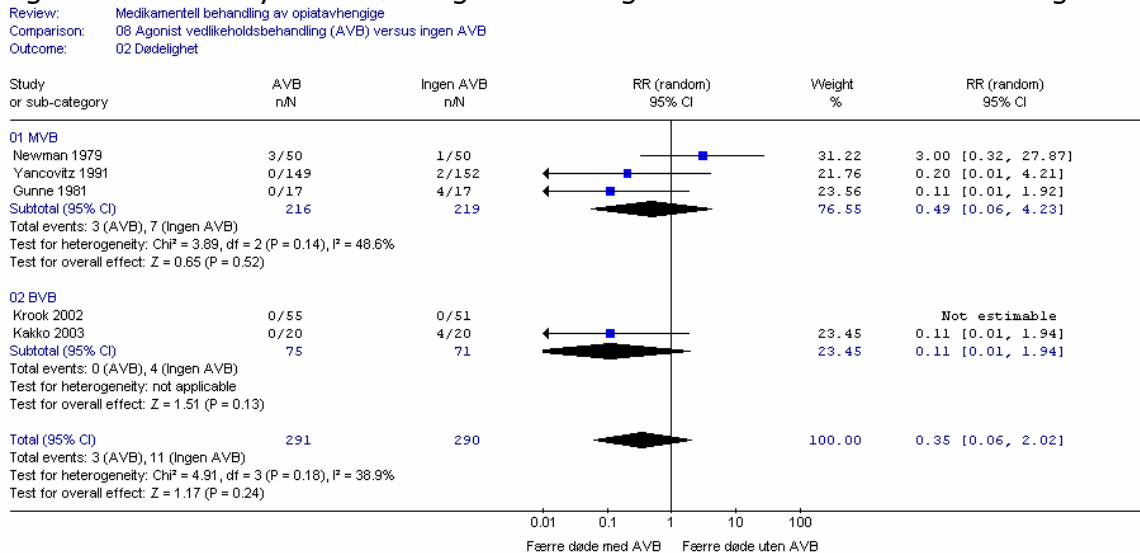
Heroinbruk som utfallsmål ble undersøkt både ved hjelp av urinprøver og ved selvrapportering i de systematiske oversiktene. Når det gjaldt morfinpositive urinprøver som utfallsmål, var det kun én nyere MVB-studie (10) som kunne supplere de to inkluderte studiene i den systematiske oversikten, og det med data basert på hårprøver. Resultatet av metaanalysen endret seg ikke med dette; færre pasienter i MVB hadde positive prøver enn pasienter uten MVB (RR=0,68; 95 % KI 0,49-0,93). Den samme MVB-studien bidro også til metaanalysen av selvrapportert heroinbruk med data om antall personer som rapporterte å ha injisert ved oppfølging. Selvrapportert bruk var igjen sjeldnere blant MVB-pasientene (RR=0,37; 95 % KI 0,29-0,47). De to utfallsmålene for heroinbruk ble vurdert som sikre effekter (høy GRADE-kvalitet). Effektestimatene for BVB-studier og morfinpositive urinprøver var rapportert som standardisert gjennomsnittlig differanse (SMD) i antall

positive urinprøver, og viste en svak, men statistisk signifikant effekt i favør av BVB. Det forelå ingen metaanalyse av selvrapportert heroinbruk for BVB.

Tabell 3. Nyere enkeltstudier om vedlikeholdsbehandling versus ingen vedlikeholdsbehandling

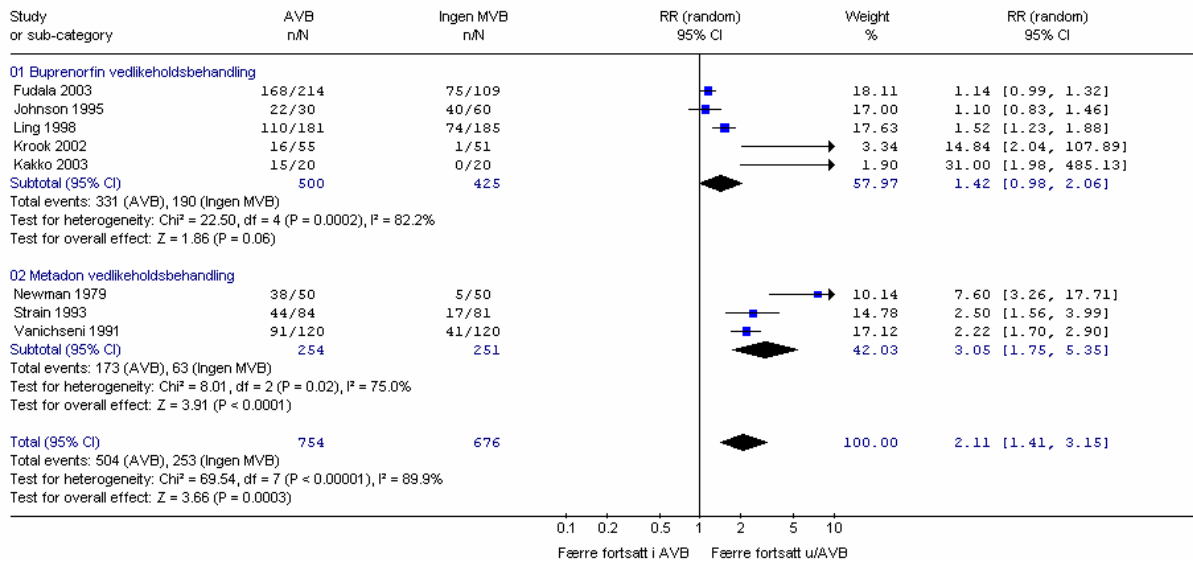
Forfatter år	Utvalg	Oppfølging	Hovedresultater
Dolan 2003 (10)	N=382 (MVB: 191, venteliste: 191)	16 uker	Retensjon (kun MVB): 130/191 (68 %) Illegal opiatbruk: venteliste 67 %, MVB 25 %, $p < 0,001$
Fudala 2003 (12)	N=323 (Buprenorfin/nalokson: 109, BVB: 105, placebo: 109)	4 uker	Retensjon: buprenorfin/nalokson 82/109 (75 %), BVB 86/105 (82 %), placebo 75/109 (69 %) Opiatbruk (andel positive urinprøver): buprenorfin/nalokson 82 %, BVB 79 %, placebo 94 %, $p < 0,001$
Kakko 2003 (13)	N=40 (BVB: 20, placebo: 20)	1 år	Retensjon: BVB 15/20 (75 %), placebo (0 %), $p < 0,0001$ Dødelighet: BVB 0, placebo 4/20 (20 %), $p = 0,015$
Krook 2002 (16)	N=106 (BVB: 55, placebo: 51)	12 uker	Retensjon: BVB 16/55 (29 %), placebo 1/51 (2 %), $p ?$ Uønskete virkninger: ingen døde, lave forekomster av mindre bivirkninger

Figur 2. Metaanalyse av dødelighet med og uten vedlikeholdsbehandling



Figur 3. Metaanalyse av retensjon med og uten vedlikeholdsbehandling

Review: Medikamentell behandling av opiatavhengige
 Comparison: 08 Agonist vedlikeholdsbehandling (AVB) versus ingen AVB
 Outcome: 03 Retensjon



Vedlikeholdsbehandling og forebygging av HIV-smitte

Én systematisk oversikt inkluderte to kontrollerte, tre kohort-, to kasus-kontroll og 20 deskriptive studier for å undersøke effekter av og sammenhenger mellom AVB og HIV-relaterte spørsmål (5). Over 7900 personer deltok i de inkluderte studiene. Alle deltakerne var MVB-pasienter. Oppfølgingstiden varierte fra 1 måned til 2 år. Studiene var for forskjellige til at det var rimelig å sette resultatene sammen i metaanalyser, men det var en tendens til at færre pasienter rapporterte sprøyte- og opiatbruk ved oppfølging enn ved behandlingsstart. De inkluderte studiene hadde betydelige metodiske svakheter. Resultatene må derfor anses som usikre (lav GRADE-kvalitet).

Metadon vedlikeholdsbehandling (MVB) versus buprenorfin vedlikeholdsbehandling (BVB)

Vi inkluderte én systematisk oversikt (2) og tre nyere enkeltstudier (tab 4) som sammenliknet MVB og BVB. I den systematiske oversikten var det gjort separate analyser for studier med fleksibel dosering og faste doser. Vi valgte ut de metaanalysene hvor metadondosene var minst 50 mg og buprenorfindosene minst 8 mg, la disse inn som underkategorier i en ny metaanalyse og la til nyere enkeltstudier der det var mulig.

Ti studier fra den systematiske oversikten og to nyere enkeltstudier (15;18) inngikk i metaanalysen av retensjon. MVB hadde en marginalt, men statistisk signifikant, større effekt på retensjon enn BVB (fig 4). De enkelte effektestimatene var konsistente (homogene), og dokumentasjonen for det samlede effektestimatet ble vurdert til å være av høy kvalitet.

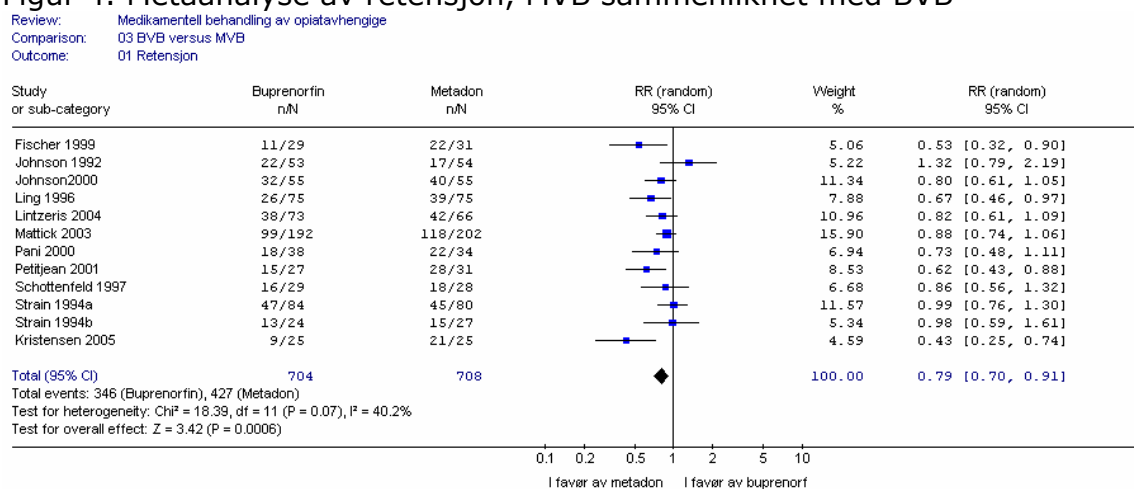
Dataene fra de nyere enkeltstudiene var så forskjellige fra studiene i Mattick og kollegers systematiske oversikt (2) at det ikke var mulig å bruke dem til å oppdatere metaanalysene av stoffbruk. Oversikten viste at standardisert gjennomsnittlig differanse (SMD) i antall morfinpositive urinprøver ikke var statistisk signifikant (ni studier). Det samme gjaldt metaanalysene for selvrapportert heroinbruk (to studier), benzodiazepinpositive urinprøver (fire studier) og selvrapportert kriminalitet (én studie). Dokumentasjonen for disse effektestimatene ble vurdert til å være av høy kvalitet, bortsett fra den for selvrapportert kriminalitet, som var av moderat kvalitet.

Lofwall og kollegers sammenlikning av MVB og BVB med hensyn til skadevirkninger viste ingen statistisk signifikante forskjeller (19).

Tabell 4. Nyere enkeltstudier om MVB versus BVB

Forfatter år	Utvalg	Oppfølging	Hovedresultater
Kristensen 2005 (15)	N=50 (MVB: 25, BVB: 25)	26 uker	Retensjon: MVB 21/25 (85 %), BVB 9/25 (36 %), $p < 0,001$; andel morfinpositive urinprøver: MVB 20 %, BVB 24 %, $p < 0,01$
Lintzeris 2004 (18)	N=139 (BVB:73, MVB: 66)	3 md. (76 %) 6 md. (72 %) 12 md. (52 %)	6 md.. retensjon: BVB 38/73 (52 %), MVB 42/66 (64 %), $p?$
Lofwall 2005 (19)	N=164 (MVB: 80, BVB: 84)	16 uker	Sikkerhet (leverprøver): ingen forskjell Bivirkninger (selvrapportering): ingen forskjeller

Figur 4. Metaanalyse av retensjon, MVB sammenliknet med BVB



Dosering

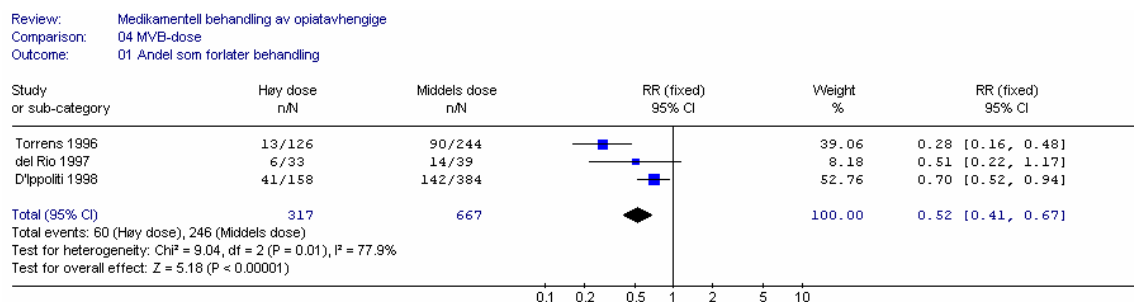
Tre av de systematiske oversiktene rapporterte om metadondoser som lå under 60 mg i ca halvparten av studiene og over 60 mg i resten (3;5;6). Det var dessuten flere studier som ikke oppga dosering. I Matticks BVB-oversikt varierte doseringen fra 2 mg til 32 mg, hvor 8 mg var den vanligste dosen og ble karakterisert som høy (2). 14 av de nyere RCTene oppga doser. For metadon varierte gjennomsnittsdosen fra 54 mg til 106 mg, mens den for buprenorfin stort sett lå på 16 mg. I én nyere studie ble metadon gitt i tablettform (14), mens det vanlige var å gi det i saft. Matticks oversikt rapporterte at åtte av tretten inkluderte studier brukte buprenorfin oppløst i etanol (2). De øvrige inkluderte studiene, og samtlige nyere studier brukte buprenorfin i tablettform.

En systematisk oversikt sammenliknet effekten av forskjellige dosenivåer av metadon (4). Den inkluderte kun én randomisert kontrollert studie som sammenliknet dosenivåer på 50 mg eller mer for metadon. Denne studien var fra 1973 og hadde 80 deltakere. Det eneste utfallet som var rapportert var retensjon, og her var det ingen forskjell mellom gruppen som fikk >110 mg (63 %) og den som fikk 60-109 mg (65 %). Kvalitetsvurderingen av dokumentasjonen for denne effekten ble satt til lav. Oversikten inkluderte også observasjonsstudier. En av disse sammenliknet dosenivåene >75 mg (n=316) og 55-70 mg (n=362) med hensyn til overdosedødelighet. Den eneste pasienten som døde i løpet av seks observasjonsår hadde det laveste dosenivået.

Tre observasjonsstudier i Faggiano og kollegers oversikt (4) sammenliknet "høy dose" (henholdsvis 65-110 mg, ≥ 60 mg og >80 mg; N=317) med "middels dose" (henholdsvis 45-60 mg, 30-59 mg og ≤ 80 mg, N=667) i forhold til andel pasienter som forlot behandling etter 12-24 måneder. Færre høydoserte enn middels doserte pasienter forlot behandlingen (fig 5). Dokumentasjonen ble vurdert til å være av svært lav kvalitet.

En nyere enkeltstudie sammenliknet effekten av forskjellige dosenivåer av buprenorfin (20) uten å finne noen effekt på retensjon, heroinbruk eller uønskede hendelser (tab 5).

Figur 5. Metaanalyse av retensjon ved høy versus middels metadondose



Tabell 5. Nyere enkeltstudie av buprenorfindosering

Forfatter år	Utvalg	Oppfølging	Hovedresultater
Montoya 2004 (20)	N=179 a) 2 mg daglig (n=46) b) 8 mg daglig (n=43) c) 16 mg daglig (n=44) d) 16 mg annenhver dag (n=46)	10 uker	Retensjon ¹ : a) 22/46 (47 %), b) 20/44 (45 %), c) 21/46 (45 %), d) 27/43 (62 %), p=0,49 Andel morfinpositive urinprøver: a) 54 %, b) 41 %, c) 41 %, d) 46 % Uønskede hendelse per personuke: a) 0,083; b) 0,081; c) 0,083; d) 0,123; p=0.055

¹ Omtrentlige beregninger basert på overlevelseskurve

Behandlingssetting

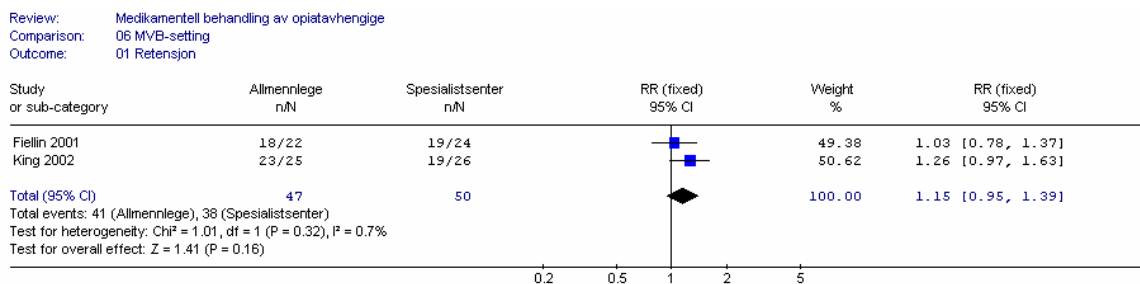
I de fleste studiene, både systematiske oversikter og nyere enkeltstudier, ble vedlikeholdsbehandlingen gitt ved en spesialistklinikk for avhengighetsmedisin. Langt sjeldnere var legekantoret behandlingssetting, og én nyere RCT var lagt til et fengsel (10).

To nyere enkeltstudier sammenliknet poliklinikk med allmennlegekontor som setting for MVB (tab 6). Det var en tendens til høyere retensjon blant allmennlegetasienter, men effekten var ikke statistisk signifikant (fig 6), og kvaliteten på dokumentasjonen var lav. Ellers var en større andel allmennlegetasienter svært fornøyd med behandlingen i den ene studien, og flere i denne pasientgruppen kom i gang med nye yrkes- eller sosiale aktiviteter i den andre studien (tab 6). Behandlingssetting så ikke ut til å ha noen betydning for illegal opiatbruk.

Tabell 6. Nyere enkeltstudier om behandlingssetting

Forfatter år	Utvalg/setting	Oppfølging	Hovedresultater
Fiellin 2001 (11)	N=46 a) allmennlege: 22 b) poliklinikk: 24	6 md.	Retensjon: a) 18/22 (82 %), b) 19/24 (79 %), p=0,82 Illegal opiatbruk: a) 11/22 (50 %), b) 9/24 (38 %), p=0,39 Pasientfornøydhet (svært fornøyd): a) 17/22 (77 %), b) 9/24 (38 %), p=0,01
King 2002 (14)	N=78 a) allmennlege: 25 b) poliklinikk hver 28. dag: 27 c) standard poliklinikk: 26	6 md.	Retensjon: a) 23/25 (92 %), b) 24/27 (89 %), c) 19/26 (73 %) Gj. snittlig andel stoffpositive urinprøver: a) 0 %, b) 1 %, c) 2 % Nye yrkes- el. sosiale aktiviteter: a) 24/25 (96 %), b) 19/27 (71 %), c) 8/25 (33 %), p<0,001

Figur 6. Metaanalyse av retensjon og behandlingssetting



Psykososiale tiltak og struktur

Vi inkluderte én systematisk oversikt (3;3) og sju nyere enkeltstudier (tab 7) hvor ulike psykososiale tiltak for MVB-pasienter ble sammenliknet med andre, ingen eller standard tiltak. Samtlige studier var utført i USA.

Kun én av de nyere enkeltstudiene (7) hadde data som passet inn i de eksisterende metaanalysene i den systematiske oversikten. Ingen av de psykososiale tiltakene hadde effekt på retensjon i behandling (RR=0,96; 95 % KI 0,89-1,03; lav kvalitet) eller på illegal opiatbruk (fig 7). Kvaliteten på dokumentasjonen ble bedømt til å være moderat. Andre utfallsmål lot seg ikke kombinere i metaanalyser.

Tre nyere enkeltstudiene undersøkte effekten av "contingency management" (som innebærer belønning av negative urinprøver) (8;9;21). To studier så på yrkesrettede tiltak (17;23), én på et tiltak for å redusere skadene forbundet med opiatavhengighet (7) og én sammenliknet "enhanced counselling" (forsterket rådgivning) med kognitiv atferdsterapi (CBT) (22).

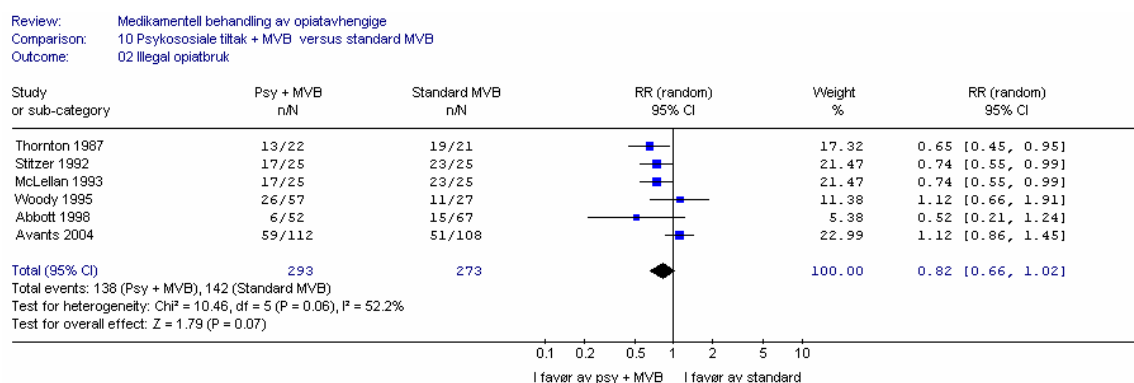
Hovedtendensen på tvers av disse studiene var at det ikke var betydelig forskjell mellom gruppene verken når det gjaldt retensjon, opiatbruk eller yrkesaktivitet (tab 7). Avants og kolleger (7) observerte en statistisk signifikant økning i sikker seksualatferd i gruppen som fikk skadereduserende tiltak. Gruppen som fikk standardbehandling møtte til rådgivning langt hyppigere enn gruppen som fikk "motivated stepped care" i Brooner-studien (8). I Chutuape og kollegers studie (9) hadde gruppen som fikk ta-med-hjem-ordning ved loddtrekning (50 % sjanse) høyere retensjon, men mer opiatbruk sammenliknet med gruppen som kunne få ta-med hjem-ordning ved ukentlige negative urinprøver. En større andel pasienter hadde vært i arbeid etter yrkesrettet tiltak enn etter relasjonsorienterte tiltak i studien til Zanis og medarbeidere (23).

De øvrige systematiske oversiktene beskrev i varierende grad de psykososiale tiltakene som ble gitt i tillegg til vedlikeholdsbehandling. Der tiltakene var beskrevet, oppga ca halvparten av studiene at pasientene hadde fått ukentlig terapi eller rådgivning ukentlig eller sjeldnere (2;6). Vi gikk også systematisk gjennom de nyere enkeltstudiene som ikke spesifikt undersøkte effekten av psykososiale tiltak, men beskrev hva som ble tilbudt i standardprogrammet. To av studiene tilbød ingen psykososiale tiltak (10;16). Tre studier tilbød månedlig oppfølging (11;14;24), mens de fem resterende tilbød rådgivning og/eller terapi ukentlig (12;13;15;19;20).

Tabell 7. Nyere enkeltstudier av psykososiale tiltak

Forfatter år	Utvalg/tiltak	Oppfølging	Hovedresultater
Avants 2004 (7)	N=220 a) skadereduksjonstiltak: 112 b) kun MVB: 108	12 uker	Retensjon: a) 97/112 (87 %), b) 93/108 (86 %) Illegal opiatbruk (pos. up siste 3 uker): a) 59/112 (53 %), b) 51/108 (47 %) Seksualatferd (gj. snittlig ant. uker med sikker sex): a) 3,7; b) 2,4; p=0,01
Brooner 2004 (8)	N=127 a) "motivated stepped care": 65 b) "standard stepped care": 52	90 dager	Opiatbruk (andel positive urinprøver): a) 20 %, b) 30 %, p=0,046
Chutuape 2001 (9)	N=55 Belønning basert på a) up ukentlig: 16 b) up månedlig: 18 c) loddtrekning ukentlig: 19	6 md.	Oppmøtefrekvens, rådgivning: a) 83 %, b) 44 %, p<0,001 Retensjon: a) 10/16 (63 %), b) 15/18 (83 %), c) 18/19 (95 %), p<0,05; a/c) p<0,03 Opiatavhold (andel avholdende i minst 8 uker): a) 9/16 (57 %), b) 7/18 (39 %), c) 2/19 (11 %), p<0,002
Lidz 2004 (17)	N=301 a) "Vocational Problem Solving": 167 b) "Job Seekers Workshop": 68 c) a) + b): 66	1 år (66 %)	I arbeid siste 4 md.: a) 60/167 (36 %), b) 27/68 (40 %), c) 20/66 (30 %) >50 % oppmøte: a) 72/167 (43 %), b) 33/68 (49 %), c) 25/66 (39 %)
Petry 2002 (21)	N=42 a) "contingency management": 23 b) standard MVB: 19	12 uker (98 %)	Opiatbruk (andel pos. up): a) ca 22 %, b) ca 34 %, ingen forskjell over tid
Pollack 2002 (22)	N=23 a) "enhanced counselling": 11 b) CBT: 12	6 md.	Større reduksjon i illegal opiatbruk blant b)-kvinner enn blant -menn
Zanis 2001 (23)	N=109 a) "Vocational Problem Solving": 62 b) "Interpersonal Problem Solving": 47	6 md. (93 %)	I arbeid siste 30 dager: a) 34/62 (55 %), b) 16/47 (34 %), p<0,05

Figur 7. Metaanalyse av illegal opiatbruk og psykososiale tiltak



Kontrollordninger

Bortsett fra de resultatene som er beskrevet i avsnittet over, var det ingen studier som undersøkte effekten av forskjellige kontrollordninger, og slike ordninger var ikke beskrevet i de systematiske oversiktene.

Blant de nyere enkeltstudiene var daglig medikamentutlevering den vanligste ordningen. Tre studier oppga utlevering av doser for 2-28 dager (11;12;14), mens fire studier ikke beskrev utleveringsordning (10;17;22;23). I ni studier var det obligatorisk å avgi urinprøve, som oftest under tilsyn, én til tre ganger per uke. Tre studier opererte med sjeldnere urinprøver (10;11;14), to studier brukte ikke urinprøver i det hele tatt (16;23) og tre studier beskrev ikke noen urinprøveordning (17-19). Pasienter ble skrevet ut av vedlikeholdsbehandlingen ved 3-7 sammenhengende dagers fravær fra medikamentutlevering i seks studier (7;13;15;16;19;20). I noen av disse studiene skrev man dessuten ut pasienter ved tegn på fortsatt illegal opiatbruk og fravær fra psykososiale tiltak. Andre måter å påvirke behandlingsoppmøte og stoffbruk på var å innskrenke frihet ved intensivt obligatorisk program (8;11;14), gi frihet ved økt antall ta-med-hjem-doser (9;12;13), eller å belønne ønsket atferd med verdikuponger (22). Fire studier beskrev ingen slike sanksjons- eller belønningstiltak (10;17;18;23)

Tilbakefallsforebyggende behandling med naltrekson

NICE-rapporten om tilbakefallsforebyggende behandling med naltrekson inkluderte én systematisk oversikt (25), 22 RCTer og tre kontrollerte før-og-etter-studier. Av de 22 RCTene var ti allerede inkludert i den systematiske oversikten, og ni var studier av tiltak for å øke behandlingsetterlevelse ("compliance") blant naltreksonpasienter. Det var ikke hensiktsmessig å gjøre nye metaanalyser da dette allerede var gjort av våre engelske kolleger. Vi har derfor nøyd oss med å oppsummere resultatene fra NICE-rapporten. Den systematiske oversikten var en Cochrane-oversikt og ble vurdert til å være av høy metodisk kvalitet. Enkeltstudiene ble generelt bedømt til å være av lav kvalitet.

De inkluderte studiene i NICE-rapporten omfattet over 1000 personer med opiatavhengighet. På grunnlag av de studiene som rapporterte kjønn lå andelen menn høyere enn i AVB-studiene, anslagsvis rundt 90 %. I to av enkeltstudiene var deltakerne på prøveløslatelse. Oppfølgingstiden var i gjennomsnitt 29 uker (fra 3 uker til 1 år). Blant de inkluderte enkeltstudiene var 13 fra USA, tre fra Russland, to fra henholdsvis Israel, Spania og Australia, én fra Italia og én fra Sveits. Det framgikk lite informasjon om behandlingsbetingelser, bortsett fra at settingen generelt var poliklinisk.

Resultater fra sju studier inngikk i en metaanalyse av retensjon, som viste at naltreksonbehandling ikke var mer effektivt enn placebo (RR=0,94; 95 % KI 0,84-1,06; moderat kvalitet). Videre fant man redusert risiko for tilbakefall (RR=0,72; 95 % KI 0,58 – 0,90, høy kvalitet) ved å slå sammen åtte RCTer. Denne effekten var statistisk signifikant, men avtok med oppfølgingstiden (12

uker – 1 år). To små studier antydde at færre pasienter sonet nye dommer med naltrekson enn uten (RR=0,50; 95 % KI 0,27-0,91, moderat kvalitet). En av de kontrollerte før-og-etter-studiene rapporterte om like stor overdosedødelighet blant naltreksonpasienter (21 av 33 døde) som blant ikke-pasienter (71 av 96 døde).

Resultater fra de ni studiene av psykososiale tiltak for å øke etterlevelse ble slått sammen i en metaanalyse av risikoen for å slutte å ta naltrekson etter 12 uker. Den relative risikoen var 0,81 med 95 % konfidensintervall 0,71 til 0,94 (statistisk signifikant). Dette kan tolkes som at sammenliknet med kontrollgruppene, sluttet 19 % færre deltakere i tiltaksgruppene å ta naltrekson etter 12 uker. Dataene effektestimatet var basert på var ikke vist i rapporten. Det var derfor ikke mulig å gjøre en GRADE-vurdering.

Oppdateringssøket

Søket etter studier publisert i perioden august 2005 – juli 2006 identifiserte 498 titler, hvorav 19 ble vurdert som relevante. Studiene tok for seg et stort utvalg av problemstillinger:

- Uønskede hendelser/bivirkninger
- Effekter av forskjellige typer og intensitetsnivåer av psykososial oppfølging
- Effekter av forskjellige doseringsskjemaer, formuleringer og type medikament
- Pasientegenskaper som prognostiske faktorer
- Effekter av benzodiazepiner hos pasienter i vedlikeholds- eller tilbakefallsforebyggende behandling

Sammendragene oppsummeres i vedlegg 2.

DISKUSJON

Selv om vi hadde avgrenset denne kunnskapsoppsummeringen til kun å omfatte de beste, mest oppdaterte og mest relevante studiene, satt vi igjen med fem systematiske oversikter, 17 nyere enkeltstudier og én HTA-rapport (NICE-rapporten om naltreksonbehandling). Til sammen omfattet HTA-rapporten og de systematiske oversiktene 95 enkeltstudier, hvorav de fleste var randomiserte kontrollerte forsøk. Dessuten identifiserte vi 19 sammendrag av relevante studier publisert det siste året. Tilfanget av forskningslitteratur om medikamentell behandling av opiatavhengighet må altså sies å være omfattende, tatt i betraktning hvor sjelden forekomsten av opiatavhengighet er.

Kvaliteten på de inkluderte studiene varierte og ga tilsvarende variasjon i kvaliteten på dokumentasjonen for de samlede effektestimatene i metaanalysene. GRADE-vurderingene kan gi en indikasjon på hvor mye de forskjellige forskningsresultatene bør vektlegges, og hvor forskningen bør fokusere for å avklare disse problemstillingene.

Det kan anses å være stor sikkerhet knyttet til funnene som viser at vedlikeholdsbehandling gir redusert opiatbruk, og at metadon gir noe bedre retensjon i behandlingsopplegg enn buprenorfin. Videre er det stor sikkerhet knyttet til at det ikke var noen forskjell mellom de to legemidlene med hensyn til opiat- eller benzodiazepinbruk, og at naltreksonbehandling reduserer risikoen for tilbakefall til opiatbruk. Her var studiene mange og homogene nok til å gi robuste effektestimater. For naltrekson er det imidlertid verdt å merke seg at effekten avtok over tid og at effektstørrelsen ble vurdert som lite klinisk relevant.

Resultatene ga ikke solide holdepunkter for at medikamentell behandling reduserer dødelighet, at psykososiale tilleggstiltak eller høye metadondoser har noen effekt, eller at retensjonen er forskjellig i primær- og spesialisthelsetjenesten. Kunnskapsgrunnlaget for disse utfallene var imidlertid av moderat til lav kvalitet, så mer forskning er nødvendig før en endelig konklusjon kan trekkes.

Dødelighet er vanskelig å studere ved hjelp av randomiserte kontrollerte studier fordi slike undersøkelser gjerne har begrenset oppfølgingstid, og dødsfall forekommer sjelden. Observasjonelle studiedesign med oppfølgingstid over flere år kan gi et bedre bilde av forholdet mellom behandlede og ikke-behandlede med tanke på dødelighet. Usikkerheten rundt effektestimatet for retensjon med og uten vedlikeholdsbehandling skyldes store variasjoner både innenfor og mellom studiene. Tendensen var likevel klar i favør av vedlikeholdsbehandling.

I Norge har mange en vid tilnærming til medikamentell behandling av opiatavhengighet, hvor det ikke bare er et mål å behandle selve diagnosen, men samtidig eliminere all stoffbruk og oppnå en psykososial rehabilitering. Denne kunnskapsoppsummeringen kommer til kort når det gjelder å svare på de komplekse spørsmålene rundt hva som skal til av behandlingsinnsats og pasientegenskaper for å nå det utvidete målet. Internasjonal forskning har,

som vi har sett her, primært vært opptatt av å måle effekt i form av opiatbruk og intervensjonens evne til å holde pasientene i behandling over tid. Disse utfallsmålene kan tenkes å være gode forutsetninger for psykososial rehabilitering, men direkte effektmål som for eksempel sysselsetting, boforhold, sosialt nettverk, bruk av ikke-opioide stoffer, psykiske problemer og kriminalitet, ble altså sjelden målt, og gir ikke grunnlag for konklusjoner ut fra det foreliggende kunnskapsgrunnlaget. Selv ved kun å fokusere på primærutfallene opiatbruk og retensjon er det umulig å si noe om hvilke egenskaper ved pasientene som kan påvirke behandlingsresultatene.

Det kan stilles spørsmål ved resultatenes overførbarhet til en norsk klinisk hverdag. De fleste studiene var utført i USA, og mange var eldre enn 20 år. Det så imidlertid ut til at den generelle pasientpopulasjonen på tvers av de inkluderte studiene var sammenliknbar med den norske med hensyn på aldersspredning, kjønnsfordeling og komorbiditet.

Når det gjelder hvilke behandlingsbetingelser som kan ha betydning for utfallene, så det ikke ut til at ekstra psykososiale tiltak hadde effekt verken på opiatbruk, retensjon eller sysselsetting. Disse resultatene var imidlertid så usikre at mer forskning må til for at de skal kunne vektlegges i særlig grad. I de AVB-studiene som ikke undersøkte effekten av spesifikke psykososiale tiltak, var det vanlig å tilby regelmessig psykososial oppfølging som standard, og man kan ikke se bort fra at dette hadde betydning for utfallene. Men ettersom standardtiltak som regel ble gitt i både i intervensjons- og kontrollgruppene, er det rimelig å anta at den medikamentelle behandlingen ga hovedeffekten i de aktuelle forsøkene. Doseringsnivået i de inkluderte studiene lå noe under det norske gjennomsnittet. Vi vet derfor lite om hvilken effekt man kan forvente av å øke dosene til et norsk nivå.

Det norske fagmiljøet er opptatt av kontrollordninger, og en nasjonal undersøkelse kan vise til store regionale forskjeller i hvordan slike ordninger praktiseres (26). Det vanlige i disse studiene var daglig medikamentutlevering og ukentlige urinprøver. Noen av studiene opererte dessuten med sanksjonsordninger som utskrivelse eller intensivt obligatorisk behandling ved fravær eller stoffbruk. Andre belønnet oppmøte og stoffavhold med ta-med-hjem-ordninger og verdikuponger. Effekten av slike kontrollordninger er usikker, i den grad den har vært undersøkt. Informert samtykke gikk igjen i samtlige studier, mens krav om stoffavvenning før behandlingsstart så ut til å være et særskandinavisk fenomen.

Resultatet av oppdateringssøket tyder på at det fortsatt pågår en betydelig forskningsaktivitet på spørsmål knyttet til medikamentell behandling. Gitt at de identifiserte studiene har tilstrekkelig metodisk kvalitet, vil de kunne bidra til å avklare problemstillinger som uønskede hendelser/bivirkninger, effekter av forskjellige typer og intensitetsnivåer av psykososial oppfølging, effekter av forskjellige doseringsskjemaer, formuleringer og type medikament, pasientegenskaper som prognostiske faktorer og effekter av benzodiazepiner.

Konklusjon

Resultatene tyder på at opiatavhengige personer som behandles med metadon eller buprenorfin kan forventes å redusere bruken av opiater så lenge de er i behandling. Når det gjelder å beholde pasienter i behandling (retensjon), var vedlikeholdsbehandling mer effektivt enn ingen vedlikeholdsbehandling, og metadon var mer effektivt enn buprenorfin. For øvrig var det ingen forskjell i utfall mellom de to legemidlene. Pasienter som fikk tilbakefallsforebyggende behandling med naltrekson hadde redusert opiatbruk på kort sikt, men tiltaket hadde ingen effekt på retensjon. Til tross for et omfattende kunnskapsgrunnlag forble mange spørsmål ubesvarte i denne kunnskapsoppsummeringen. Kunnskapsgrunnlaget for utfallsmål som bruk av andre stoffer og psykososial rehabilitering trenger betydelig flere gode studier før det kan veilede kliniske beslutninger i særlig grad. Det samme gjelder kunnskapen om hvordan pasientegenskaper og behandlingsstruktur påvirker utfallene.

REFERANSER

- (1) Simoens S, Matheson C, Inkster K, Ludbrook A, Bond C. The effectiveness of treatment for opiate dependent drug users. <https://scotland.gov.uk/library5/health/isrem-00.asp> 2002;1-190.
- (2) Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews unpublished. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2003.
- (3) Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
- (4) Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003 Issue 3. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2003.
- (5) Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Ali R. Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
- (6) Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2003.
- (7) Avants SK, Margolin A, Usubiaga MH, Doebrick C. Targeting HIV-related outcomes with intravenous drug users maintained on methadone: a randomized clinical trial of a harm reduction group therapy. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2004; 26(2):67-78.
- (8) Brooner RK, Kidorf MS, King VL, Stoller KB, Peirce JM, Bigelow GE et al. Behavioral contingencies improve counseling attendance in an adaptive treatment model. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2004; 27(3):223-232.
- (9) Chutuape MA, Silverman K, Stitzer ML. Effects of urine testing frequency on outcome in a methadone take-home contingency program. *Drug & Alcohol Dependence* 2001; 62(1):69-76.
- (10) Dolan KA, Shearer J, MacDonald M, Mattick RP, Hall W, Wodak AD. A randomised controlled trial of methadone maintenance treatment versus wait list control in an Australian prison system. *Drug & Alcohol Dependence* 2003; 72(1):59-65.

- (11) Fiellin DA, O'Connor PG, Chawarski M, Pakes JP, Pantalon MV, Schottenfeld RS. Methadone maintenance in primary care - A randomized controlled trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2001; 286(14):1724-1731.
- (12) Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *New England Journal of Medicine* 2003; 349(10):949-958.
- (13) Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9358):662-668.
- (14) King VL, Stoller KB, Hayes M, Umbricht A, Currens M, Kidorf MS et al. A multicenter randomized evaluation of methadone medical maintenance. *Drug & Alcohol Dependence* 2002; 65(2):137-148.
- (15) Kristensen Ø, Espegren O, Åsland R, Jakobsen E, Lie Ø, Seiler S. Buprenorfin og metadon til opiatavhengige – en randomisert studie. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125(2):148-151.
- (16) Krook AL, Brors O, Dahlberg J, Grouff K, Magnus P, Roysamb E et al. A placebo-controlled study of high dose buprenorphine in opiate dependents waiting for medication-assisted rehabilitation in Oslo, Norway. *Addiction* 2002; 97(5):533-542.
- (17) Lidz V, Sorrentino DM, Robison L, Bunce S. Learning from disappointing outcomes: an evaluation of prevocational interventions for methadone maintenance patients. *Substance Use & Misuse* 2004; 39(13-14):2287-2308.
- (18) Lintzeris N, Ritter A, Panjari M, Clark N, Kutin J, Bammer G. Implementing buprenorphine treatment in community settings in Australia: experiences from the buprenorphine implementation trial. *American Journal on Addictions* 2004; 13:S29-S41.
- (19) Lofwall MR, Stitzer ML, Bigelow GE, Strain EC. Comparative safety and side effect profiles of buprenorphine and methadone in the outpatient treatment of opioid dependence. *Addictive Disorders & Their Treatment* 2005; 4(2):49-64.
- (20) Montoya ID, Gorelick DA, Preston KL, Schroeder JR, Umbricht A, Cheskin LJ et al. Randomized trial of buprenorphine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2004; 75(1):34-48.
- (21) Petry NM, Martin B. Low-cost contingency management for treating cocaine- and opioid-abusing methadone patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 70(2), 398-405. 2002.

- (22) Pollack MH, Penava SA, Bolton E, Worthington JJ, III, Allen GL, Farach FJ, Jr. et al. A novel cognitive-behavioral approach for treatment-resistant drug dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2002; 23(4):335-342.
- (23) Zanis DA, Coviello D, Alterman AI, Appling SE. A community-based trial of vocational problem-solving to increase employment among methadone patients. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2001; 21(1):19-26.
- (24) Lintzeris N, Ford C. NTA: BPN Evidence to practice Briefing. 2004;1-39.
- (25) Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 1. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
- (26) Hansen MB, Kornør H, Waal H. Bidrag til evaluering av legemiddelassistert rehabilitering i Norge. 7/2004. 2004. Oslo, University of Oslo.

VEDLEGG 1. Ekskluderte studier fra NICE-rapportene etter eksklusjonsårsak

Systematisk oversikt med total OQAQ-skåre < 13

Barnett, P. G., Rodgers, J. H., & Bloch, D. A. 2001, "A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence", *Addiction*, vol. 96, no. 5, pp. 683-690.

Caplehorn, J. R. & Drummer, O. H. 1999, "Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994: lives lost and saved", *Med.J.Aust.*, vol. 170, no. 3, pp. 104-109.

Davids, E. & Gastpar, M. 2004, "Buprenorphine in the treatment of opioid dependence", *European Neuropsychopharmacology*, vol. 14, no. 3, pp. 209-216.

Farre, M., Mas, A., Torrens, M., Moreno, V., & Cami, J. 2002, "Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: A meta-analysis", *Drug & Alcohol Dependence*, vol. 65, no. 3, pp. 283-290.

Fridell, M. 2003, "Psychosocial Treatment for Drug Dependence," in *Treating Alcohol and Drug Abuse; An Evidence based Review*, 1 edn, M. Berglund, S. Thelander, & E. Jonsson, eds., Wiley, pp. 325-413.

Glanz, M., Klawansky, S., McAuliffe, W., & Chalmers, T. 1997, "Methadone vs. L-alpha-acetylmethadol (LAAM) in the treatment of opiate addiction: A meta-analysis of the randomized, controlled trials", *American Journal on Addictions*, vol. 6, no. 4, pp. 339-349.

Griffith, J. D., Rowan-Szal, G. A., Roark, R. R., & Simpson, D. D. 2000, "Contingency management in outpatient methadone treatment: A meta-analysis", *Drug & Alcohol Dependence*, vol. 58, no. 1-2, pp. 55-66.

Hopfer, C. J., Khuri, E., Crowley, T. J., & Hooks, S. 2002, "Adolescent heroin use: a review of the descriptive and treatment literature (DARE structured abstract)", *Journal of Substance Abuse Treatment*, vol. 23, pp. 231-237.

Hulse, G. K., Milne, E., English, D. R., & Holman, C. D. 1998, "Assessing the relationship between maternal opiate use and antepartum haemorrhage", *Addiction*, vol. 93, no. 10, pp. 1553-1558.

Johansson, B. A. 2003, "Pharmacotherapy for Opioid Dependence," in *Treating Alcohol and Drug Abuse; An Evidence Based Review*, 1 edn, M. Berglund, S. Thelander, & E. Jonsson, eds., Wiley, pp. 465-531.

Layson-Wolf, C., Goode, J.-V., & Small, R. E. 2002, "Clinical use of methadone", *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, vol. 16, no. 1, pp. 29-59.

Lintzeris, N., Ford, C. Upublisert 2004, "NTA: BPN Evidence to practice Briefing", pp. 1-39

Marsch, L. A. 1998, "The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: A meta-analysis", *Addiction*, vol. 93, no. 4, pp. 515-532.

Prendergast, M. L., Podus, D., Chang, E., & Urada, D. 2002, "The effectiveness of drug abuse treatment: A meta-analysis of comparison group studies", *Drug & Alcohol Dependence*, vol. 67, no. 1, pp. 53-72.

Raisch, D. W., Fye, C. L., Boardman, K. D., & Sather, M. R. 2002, "Opioid dependence treatment, including buprenorphine/naloxone", *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 36, no. 2, pp. 312-321.

Sorensen, J. L. & Copeland, A. L. 2000, "Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review (DARE structured abstract)", *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 59, pp. 17-31.

Stanton, M. D. & Shadish, W. R. 1997, "Outcome, attrition, and family-couples treatment for drug abuse: a meta-analysis and review of the controlled, comparative studies", *Psychological Bulletin*, vol. 122, no. 2, pp. 170-191.

Van Beusekom, I. & Iguchi, M. 2001, "A review of recent advances in knowledge about methadone maintenance treatment.", *RAND Europe Report*, vol. <http://www.rand.org/publications/MR/MR1396/>, pp. 1-101.

West, S. L., O'Neal, K. K., & Graham, C. W. 2000, "A meta-analysis comparing the effectiveness of buprenorphine and methadone", *Journal of Substance Abuse*, vol. 12, no. 4, pp. 405-414.

Overlapp med nyere/bedre systematisk oversikt

Prendergast, M. L., Podus, D., & Chang, E. 2000, "Program factors and treatment outcomes in drug dependence treatment: an examination using meta-analysis", *Substance Use & Misuse*, vol. 35, no. 12-14, pp. 1931-1965.

Roozen, H. G., Boulogne, J. J., Van Tulder, M. W., Van Den, B. W., De Jong, C. A. J., & Kerkhof, A. J. F. M. 2004, "A systematic review of the effectiveness of the community reinforcement approach in alcohol, cocaine and opioid addiction", *Drug & Alcohol Dependence*, vol. 74, no. 1, pp. 1-13.

Simoens, S., Matheson, C., Bond, C., Inkster, K., & Ludbrook, A. 2005, "The effectiveness of community maintenance with methadone or buprenorphine for treating opiate dependence", *British Journal of General Practice*, vol. 55, no. 511, pp. 139-146.

Simoens, S., Matheson, C., Inkster, K., Ludbrook, A., & Bond, C. 2002, "The effectiveness of treatment for opiate dependent drug users.", <https://scotland.gov.uk/library5/health/isrem-00.asp> pp. 1-190.

Sammenlikning med medikament som ikke er registrert for behandling av opiatavhengighet i Norge

Blanken, P., Hendriks, V. M., Koeter, M. W., Van Ree, J. M., & Van Den, B. W. 2005, "Matching of treatment-resistant heroin-dependent patients to medical prescription of heroin or oral methadone treatment: results from two randomized controlled trials", *Addiction*, vol. 100, no. 1, pp. 89-95.

Clark, N., Lintzeris, N., Gijsbers, A., Whelan, G., Dunlop, A., Ritter, A., & Ling, W. 2002, "LAAM maintenance vs methadone maintenance for heroin dependence", in *Cochrane Database of Systematic Reviews 2002 Issue 2*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester (UK).

Dijkgraaf, M. G. W., Van Der Zanden, B. P., De Borgie, C. A. J. M., Blanken, P., Van Ree, J. M., & Van Den, B. W. 2005, "Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials", *British Medical Journal*, vol. . 330, no. 7503, p. 04.

Eder, H., Jagsch, R., Kraigher, D., Primorac, A., Ebner, N., & Fischer, G. 2005, "Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy", *Addiction*, vol. 100, no. 8, pp. 1101-1109.

Ferri, M., Davoli, M., & Perucci, C. A. 2005, "Heroin maintenance for chronic heroin dependents", in *Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 Issue 2*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester (UK).

Giacomuzzi, S. M., Ertl, M., Vigl, A., Riemer, Y., Gunther, V., Kopp, M., Pilsz, W., & Haaser, W. 2005, "Driving capacity of patients treated with methadone and slow-release oral morphine", *Addiction*.100(7):1027.

Ritter, A. J., Lintzeris, N., Clark, N., Kutin, J. J., Bammer, G., & Panjari, M. 2003, "A randomized trial comparing levo-alpha acetylmethadol with methadone maintenance for patients in primary care settings in Australia.[see comment]", *Addiction*, vol. 98, no. 11, pp. 1605-1613.

Ikke-opioid medikament i tillegg til metadon, buprenorfin eller naltrekson

Cornish, J. W., Herman, B. H., Ehrman, R. N., Robbins, S. J., Childress, A. R., Bead, V., Esmonde, C. A., Martz, K., Poole, S., Caruso, F. S., & O'Brien, C. P. 2002, "A randomized, double-blind, placebo-controlled safety study of high-dose dextromethorphan in methadone-maintained male inpatients", *Drug & Alcohol Dependence*, vol. 67, no. 2, pp. 177-183.

Dean, A. J., Bell, J., Mascord, D. J., Parker, G., & Christie, M. J. 2002, "A randomised, controlled trial of fluoxetine in methadone maintenance patients with depressive symptoms", *Journal of Affective Disorders*, vol. 72, no. 1, pp. 85-90.

Grabowski, J., Rhoades, H., Stotts, A., Cowan, K., Kopecky, C., Dougherty, A., Moeller, F. G., Hassan, S., & Schmitz, J. 2004, "Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: two double-blind randomized clinical trials", *Neuropsychopharmacology*, vol. 29, no. 5, pp. 969-981.

Kosten, T., Oliveto, A., Feingold, A., Poling, J., Sevarino, K., Cance-Katz, E., Stine, S., Gonzalez, G., & Gonsai, K. 2003, "Desipramine and contingency management for cocaine and opiate dependence in buprenorphine maintained patients", *Drug & Alcohol Dependence*, vol. 70, no. 3, pp. 315-325.

Margolin, A., Kantak, K., Copenhaver, M., & Avants, S. K. 2003, "A preliminary, controlled investigation of magnesium L-aspartate hydrochloride for illicit cocaine and opiate use in methadone-maintained patients", *Journal of addictive diseases : the official journal of the ASAM., American Society of Addiction Medicine*, vol. 22, pp. 49-61.

Metadondoser < 50 mg og/eller buprenorfindoser < 8 mg

Ahmadi, J. 2003, "A randomized, clinical trial of buprenorphine maintenance treatment for Iranian patients with opioid dependency. [References]", *Addictive Disorders & Their Treatment*, vol. 1, no. 1, pp. 2002-2027.

Ahmadi, J. & Ahmadi, M. 2003, "Twelve-month maintenance treatment of heroin-dependent outpatients with buprenorphine", *Journal of Substance Use*, vol. 8, no. 1, pp. 39-41.

Ahmadi, J., Maany, I., & Ahmad, M. 2003, "Treatment of intravenous buprenorphine dependence: a randomized open clinical trial", *German.Journal of Psychiatry*, vol. 6, pp. 23-29.

Jones, H. E., Haug, N., Silverman, K., Stitzer, M., & Svikis, D. 2001, "The effectiveness of incentives in enhancing treatment attendance and drug abstinence in methadone-maintained pregnant women", *Drug & Alcohol Dependence*, vol. 61, no. 3, pp. 297-306.

Marsch, L. A., Bickel, W. K., Badger, G. J., & Jacobs, E. A. 2005, "Buprenorphine treatment for opioid dependence: the relative efficacy of daily, twice and thrice weekly dosing", *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 77, pp. 195-204.

Primær indikasjon annen enn opiatavhengighet

Sigmon, S. C., Correia, C. J., & Stitzer, M. L. 2004, "Cocaine abstinence during methadone maintenance: effects of repeated brief exposure to voucher-based reinforcement", *Experimental & Clinical Psychopharmacology*, vol. 12, no. 4, pp. 269-275.

VEDLEGG 2. Oppsummering av relevante studier fra oppdateringssøk (august 2005 – juli 2006)

Amass, L., Kamien, J. B., Samiy, T. S., Reiber, C., Noe, C. E., Gelacio, S. A., Cohen, A. J., & Barkai, U. 2005, "Contingent fee rebates: a practical, affordable, revenue-generating and effective way to reduce drug use during outpatient treatment of opioid dependence", *Sixty-Eight Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence*.

Metode 2 randomiserte, kontrollerte forsøk med 3 parallelle armer, 12 ukers forsøk
 Utvalg 108 voksne pas i metadonbehandling
 Tiltak Belønning i form av redusert betaling for behandling ved negative urinprøver
 Utfallsmål Oppnådde rabatter (prosent/USD), drop-out
 Resultater Rabatter økte andel negative urinprøver og reduserte drop-out

Barry, D. T., Fiellin, D. A., Moore, B. A., & Schottenfeld, R. S. 2005, "Patient satisfaction with primary care office-based buprenorphine treatment", *Sixty-Eight Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence*.

Metode Randomisert forsøk med 3 grupper:
 Utvalg 142 opioidavhengige pasienter
 Tiltak a) Utvidet medisinsk oppfølging 3x/uke (EMM3)
 b) Standard medisinsk oppfølging 3x/uke (SMM3)
 c) Standard medisinsk oppfølging 1x/uke (SMM1)
 SMM= 15 minutter med sykepleier, EMM=45 minutter med sykepleier
 Utfallsmål Pasienttilfredshet (9 testledd)
 Resultater Pasientene i SMM1 var mest tilfredse, deretter EMM3

Compton, P., Ling, W., Moody, D., & Chiang, N. 2006, "Pharmacokinetics, bioavailability and opioid effects of liquid versus tablet buprenorphine", *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 2006 Mar 15; 82, no. 1, pp. 25-31.

Metode Randomisert, åpent forsøk med crossoverdesign
 Utvalg 24 opioidavhengige pasienter
 Tiltak 10 dager med 16 mg buprenorfin tabletter, etterfulgt av 10 dager med 8 mg buprenorfinoppløsning eller omvendt
 Utfallsmål Farmakokinetiske analyser, opiat effekter og uønskede hendelser
 Resultater Steady-state ble nådd etter 7 dager. Området under kurven var større for tabletter enn oppløsning. Høyere serumkons ble nådd med tablettene. Relativ biotilgjengelighet for tabletter vs oppløsning er 0.71
 Kommentarer Ikke relevant

Dean, A. J., Saunders, J. B., Jones, R. T., Young, R. M., Connor, J. P., & Lawford, B. R. 2006, "Does naltrexone treatment lead to depression? Findings from a randomized controlled trial in subjects with opioid dependence", *Journal of Psychiatry & Neuroscience*.31(1):38-45.

Metode Randomisert, kontrollert, åpen sammenlikning mellom rask opiatavvenning i narkose etterfulgt av naltreksonbehandling og fortsatt metadon vedlikeholdsbehandling
 Utvalg 42 pasienter i metadonbehandling som ønsket overgang til naltrekson
 Tiltak Rask opiatavvenning under narkose med naltrekson eller metadon.
 Utfallsmål Becks depresjonsindex, State-Trait Anxiety Inventory og Opiat Treatment Index ved inntak og etter 1, 2, 3 og 6 måneder
 Resultater Pasienter som får naltrekson blir ikke mer deprimer

Digiusto, E., Shakeshaft, A., Ritter, A., O'Brien, S., & Mattick, R. P. Serious adverse events in the Australian National Evaluation of Pharmacotherapies for Opioid Dependence (NEPOD): Corrigendum. 2005.

Problemstilling Studien redegjør for alvorlige uønskede hendelser hos pasienter som er i legemiddelassistert vedlikeholdsbehandling for opiatavhengighet under og etter behandling
 Metode En longitudinell studie basert på data fra 12 forsøk inkludert i NEPOD
 Utvalg 1244 heroin brukere og metadonpasienter i forskjellige behandlingssettinger
 Tiltak 6 forsøk med metadon, buprenorfin, LAAM eller naltrekson
 Utfallsmål Alvorlige uønskede hendelser/serious adverse effects (SAE)
 Resultater I løpet av 394 personårs observasjon, inntraff 79 SAE (28 typer). Naltreksonpasienter hadde 39 overdoser/100 personår etter behandling (8x så mye som etter agonistbehandling) og 5 dødsfall (6/100 personår). Total SAE var 20 og 14 pr 100 personår for henholdsvis naltrekson- og agonistbehandling.

Dolan, K. A., Shearer, J., White, B., Zhou, J., Kaldor, J., & Wodak, A. D. 2005, "Four-year follow-up of imprisoned male heroin users and methadone treatment: Mortality, re-incarceration and hepatitis C infection", *Addiction*.Vol.100(6)(pp 820-828), 2005. no. 6, pp. 820-828.

Metode 4 års oppfølgingsundersøkelse av pasienter som deltok i et randomisert metadonforsøk i fengsel

Utvalg	382 heroinbrukende menn i fengsel
Tiltak	Metadon vedlikehold vs ventelistekontroll
Utfallsmål	Dødelighet, refengsling, hepatitt c og HIV serostatus og retensjon i beh
Resultater	7 personer døde utenfor MVB, ingen i MVB. Retensjon var assosiert med lavere rater for dødelighet, re-fengsling og hepatitt C infeksjoner

Fiellin, D. A., Pantalon, M. V., Chawarski, M. C., Sullivan, L. E., Moore, B. A., Barry, D., O'Connor, P. G., & Schottenfeld, R. S. 2005, "Counseling and attendance requirements for buprenorphine treatment in primary care", *Sixty-Eight Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence*.

Metode	Randomisert forsøk med 3 grupper
Utvalg	166 pasienter i buprenorfin vedlikeholdsbehandling
Tiltak	a) EMM3: Utvidet oppfølging 3x/uke b) SMM3: Standard oppfølging 3x/uke c) SMM1: Standard oppfølging 1x/uke
Utfallsmål	Fullføring (24 ukers behandling), opiat- og kokainnegative urinprøver
Resultater	Ingen forskjell mellom gruppene i forhold

Greenwald, M. K. 2006, "Early impact of methadone induction for heroin dependence: differential effects of two dose sequences in a randomized controlled study", *Experimental & Clinical Psychopharmacology*.14(1):52-67.

Metode	Randomisert, kontrollert studie
Utvalg	34 heroinavhengige frivillige
Tiltak	15-dagers poliklinisk opptrapping med "contingency management" (belønning av negative urinprøver) a) 28, 56, 84 mg (trinnvis opptrapping) b) 1.-6.dag 28-84 mg, deretter ned til 56 mg/dag (hurtig opptrapping)
Utfallsmål	Misbruk, heroinsug, opiodabstinenssymptomer, agonistsymptomer, stemningsleie, metadonkonsentrasjon
Resultater	Trinnvis opptrapping var bedre enn hurtig opptrapping mht sug, abstinenssymptomer, og stemningsleie.

Jones, H. E., Fitzgerald, H., & Johnson, R. E. 2005, "Males and females differ in response to opioid agonist medications", *American Journal on Addictions*.14(3):223-33, p. -Jun.

Metode/utvalg	Kvinner og menn randomisert til buprenorfin, LAAM og metadonbehandling
Tiltak	Buprenorfin, LAAM eller metadon
Utfallsmål	Opioidbruk og retensjon
Resultater	Kvinner på buprenorfin brukte mindre opiater enn kvinner på metadon Menn på LAAM bruker mindre opiater enn menn på buprenorfin Retensjon bedre hos begge kjønn ved metadon enn LAAM

Kamien, J. B., Amass, L., Samiy, T. S., Cohen, A. J., & Reiber, C. 2005, "Predictors of therapeutic response to contingent fee rebates during outpatient treatment of opioid dependence", *Sixty-Eight Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence*.

Metode	Randomisert til 2 3-armete parallelle grupper i 12 ukers kontrollerte forsøk
Utvalg	108 polikliniske metadonpasienter
Tiltak	Redusert betaling for behandling som belønning for negative urinprøver
Utfallsmål	Heroinbruk målt med urinprøver
Resultater	Baseline antall dager med bruk av heroin predikerte antall negative urinprøver i forsøket. Pasienter med negativ urinprøve første behandlingsuke, leverte senere 3x så mange negative urinprøver enn andre

Kang, S. Y., Magura, S., Blankertz, L., Madison, E., & Spinelli, M. 2006, "Predictors of engagement in vocational counseling for methadone treatment patients", *Substance Use & Misuse*.41(8):1125-38.

Metode	Randomisert kontrollert forsøk
Utvalg	211 arbeidsløse metadonpasienter
Tiltak	Standard eller eksperimentelt arbeidstreningsprogram
Utfallsmål	Oppmøte til programmet
Resultater	Ikke-latinamerikansk, høyere utdanning, sprøytebruk, crackbruk, psykiske problemer, god arbeidsmoral og eksperimentelt program predikerte bedre oppmøte

Lintzeris, N., Mitchell, T., Bond, A., Nestor, L., & Strang, J. 2005, "Pharmacodynamic interactions between diazepam with methadone, and diazepam with buprenorphine in opioid-dependent individuals", *Sixty-Eight Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence*.

Metode	Dobbeltblind, randomisert forsøk med cross-over design
Utvalg	8 metadon- og 8 buprenorfinpasienter i poliklinisk behandling
Tiltak	Pasientene fikk enten placebo, 10 mg eller 20 mg diazepam i 3 påfølgende sesjoner
Utfallsmål	Målinger ble tatt ved baseline og 6 timer etter medikamentinntak og inkluderte fysiologiske, subjektive og "performance" utfall

Resultater 10 og 20 mg doser medførte sammenliknbare subjektive opplevelser av sedasjon og ruseffekt i begge grupper, men hadde lite påvirkning på fysiologiske utfall. Effektene var større på "performance" hos metadon- enn buprenorfinpasientene

Marsch, L. A., Bickel, W. K., Badger, G. J., & Jacobs, E. A. 2005, "Buprenorphine treatment for opioid dependence: the relative efficacy of daily, twice and thrice weekly dosing", *Drug & Alcohol Dependence*.77(2):195-204.

Metode Randomisert kontrollert forsøk
 Utvalg Ikke angitt i sammendraget
 Tiltak Buprenorfin ble gitt 7, 3 eller 2 dager pr uke i daglige doseringer på 4 mg, 8 mg, 10 mg eller 12 mg (oppløsning)
 Utfallsmål Retensjon, opiat- og kokainavhold, reduksjon i HIV-risikoatferd og alvorlighet av problemer
 Resultater Alle doseringsregimene var like effektive ift alle utfallsmålene

Peirce, J. M., Petry, N. M., Stitzer, M. L., Blaine, J., Kellogg, S., Satterfield, F., Schwartz, M., Krasnansky, J., Pencer, E., Silva-Vazquez, L., Kirby, K. C., Royer-Malvestuto, C., Roll, J. M., Cohen, A., Copersino, M. L., Kolodner, K., & Li, R. 2006, "Effects of lower-cost incentives on stimulant abstinence in methadone maintenance treatment: a National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network study", *Archives of General Psychiatry*.63(2):201-8.

Metode Randomisert kontrollert forsøk
 Utvalg 388 metadonpasienter (6 forskjellige klinikker) i et 12 ukers forsøk
 Tiltak Randomisering inntil grupper som mottok metadonbehandling med eller uten incentiver
 Utfallsmål Stimulant- og alkoholfrie urinprøver, retensjon og oppmøte
 Resultater Negative stimulant- og alkoholprøver var dobbelt så sannsynlig for gruppen som fikk incentiver, og gjentatte negative prøver ennå mer sannsynlig.

Schottenfeld, R. S., Chawarski, M. C., Pakes, J. R., Pantaloni, M. V., Carroll, K. M., & Kosten, T. R. 2005, "Methadone versus buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence", *American Journal of Psychiatry*.Vol.162(2) (pp 340-349), 2005. no. 2, pp. 340-349.

Metode Randomisert, kontrollert, dobbeltblindt forsøk med metadon eller buprenorfin
 Utvalg 162 pasienter med opioid- og kokainavhengighet
 Tiltak Manualbasert veiledning og "contingency management" (betaling for negative urinprøver) eller "performance feedback"
 Utfallsmål Maksimumsantall opiat- og kokainnegative urinprøver
 Resultater Metadonpasienter hadde høyere retensjon og hadde lengre perioder med negative urinprøver sammenliknet med buprenorfinpasienter. Personer som fikk "contingency management" hadde lengre perioder med negative prøver enn dem med "performance feedback".

Schwartz, R. P., Highfield, D. A., Jaffe, J. H., Brady, J. V., Butler, C. B., Rouse, C. O., Callaman, J. M., O'Grady, K. E., & Battjes, R. J. 2006, "A randomized controlled trial of interim methadone maintenance", *Archives of General Psychiatry*.63(1):102-9.

Metode Randomisert kontrollert forsøk
 Utvalg 319 ventelistepasienter
 Tiltak Midlertidig metadonbehandling med minimal oppfølging sammenliknet med ordinær ventelistebehandling (ingen behandling)
 Utfallsmål Oppstart av ordinær metadonbehandling, Stoffbruk, kriminell aktivitet (Addiction Severity Index)
 Resultater Signifikant flere pasienter fra midlertidig metadonbehandling kom inn i ordinær metadonbehandling etter 4 måneder. Pasientene på metadonbehandling brukte mindre stoff, mindre penger på stoff og var mindre kriminelle enn ordinære ventelistepasienter.

Soyka, M., Hock, B., Kagerer, S., Lehnert, R., Limmer, C., & Kuefner, H. 2005, "Less impairment on one portion of a driving-relevant psychomotor battery in buprenorphine-maintained than in methadone-maintained patients: results of a randomized clinical trial", *Journal of Clinical Psychopharmacology*.25(5):490-3.

Metode Randomisert kontrollert forsøk
 Utvalg 62 pasienter
 Tiltak Metadon- eller buprenorfinbehandling
 Utfallsmål "Act and React Test System", testbatteri testet visuell persepsjon, selektiv oppmerksomhet, "vigilance", reaktivitet og stresstoleranse
 Resultater Baseline resultatene var like. Pasientene i buprenorfinbehandling gjorde det bedre i noen av domene som ble testet. Det var ingen korrelasjon mellom testresultatene og buprenorfindosering.

Stella, L., D'Ambra, C., Mazzeo, F., Capuano, A., Del Franco, F., Avolio, A., & Ambrosino, F. 2005, "Naltrexone plus benzodiazepine aids abstinence in opioid-dependent patients", *Life Sciences*.77(21):2717-22.

Metode Randomisert kontrollert forsøk
 Utvalg 56 opioidavhengige pasienter som ble delt i 4 grupper
 Tiltak a) Ingen behandling

	b) Naltrekson alene
	c) Naltrekson + placebo
	d) Naltrexon + prazepam
Utfallsmål	Tilbakefall i løpet av 6 måneder
Resultater	Gruppe b) + c) hadde færre tilbakefall enn a). Gruppe d) hadde færre tilbakefall enn a), b) og c)

Verthein, U., Ullmann, R., Lachmann, A., During, A., Koch, B., Meyer-Thompson, H. G., Schmidt, R., Reimer, J., & Haasen, C. 2005, "The effects of racemic D,L-methadone and L-methadone in substituted patients--a randomized controlled study", *Drug & Alcohol Dependence*.80(2):267-71.

Metode	Stratifisert, randomisert 2X2 crossover studie over 8 uker
Utvalg	75 pasienter ved 3 metadonklinikker
Tiltak	Ved oppstart fikk alle byttet metadontype og etter 4 uker ble de byttet tilbake
Utfallsmål	SOWS (Short Opiate Withdrawal Scale) og bivirkninger. Sekundært mål var behov for dosejustering
Resultater	Det var ingen forskjeller mellom gruppene etter crossover. Pasienter som fikk L-metadon tenderte mot noe lavere SOWS

Medikamentell behandling av opiatavhengighet

GRADE-tabeller

Tabell 1. Agonist vedlikeholdsbehandling versus ingen agonist vedlikeholdsbehandling

No of studies	Design	Quality assessment				Agonist vedlikeholdsbehandling	Summary of findings		Relative effect (95% CI)	Quality
		Limitations	Consistency	Directness	Other considerations		No of patients	Ingen agonist vedlikeholdsbehandling		
Retensjon	(Antall pasienter fortsatt i behandling. Follow up: 45 dager til 1 år)									
8 ⁴	Randomised trials	No limitations	Important inconsistency (-1) ¹	Some uncertainty (-1) ²	Strong association (+1) ³	494/754 (65,5%)		253/676 (37,4%)	RR 2,04 (1,39 to 2,99)	⊕⊕⊕○ Moderate
Morfinpositive urinprøver	(Antall pasienter med positive urinprøver ved oppfølging)									
3 ⁵	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	131/125 (104,8%)		202/331 (61%)	RR -0,32 (-0,40 to -0,23)	⊕⊕⊕⊕ High
Selvrapportert heroinbruk	(Antall pasienter som rapporterte heroinbruk ved oppfølging)									
4 ⁶	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	69/233 (29,6%)		202/250 (80,8%)	RR 0,32 (0,23 to 0,44)	⊕⊕⊕⊕ High
Dødelighet	(Antall døde pasienter. Follow up: 12 uker - 1 år)									
5 ⁷	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency ⁸	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁸	3/291 (1%)		11/290 (3,8%)	RR 0,35 (0,06 to 2,02)	⊕⊕⊕○ Moderate

Footnotes:

1. Heterogene studier ($p < 0,00001$; I-kvadrat=89 %)
2. Ulike grunner til avbrutt behandling. I noen av studiene ble pasienter skrevet ut etter 3-7 dagers fravær.
3. Sterk, statistisk signifikant RR med lite konfidensintervall
4. 4 fra USA, 1 fra henholdsvis Hongkong, Thailand, Norge og Sverige
5. 1 fra Thailand, 1 fra USA og 1 fra Australia. Kun metadon vedlikeholdsbehandling.
6. 2 fra USA, 1 fra Sverige og 1 fra Australia. Kun metadon vedlikeholdsbehandling.
7. 2 fra Sverige, 1 fra Hongkong, 1 fra USA og 1 fra Norge
8. Sprikende resultater, store konfidensintervaller, men ikke-signifikant heterogenitetstest.

Tabell 2. Agonist vedlikeholdsbehandling og HIV-smitte/risikoatferd¹²

No of studies	Quality assessment					No of patients		Summary of findings		Quality
	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	substitution treatment		Relative (95% CI)	Effect Absolute (95% CI)	
Injecting behaviour as prevalence of injecting use treatment vs no treatment. Cohort study (Subjective follow up: 18 months)										
1 ¹	Observational studies ²	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	125/152 (82,2%)	97/203 (47,8%)	RR 0.87 ³ (0.80 to 0.95)	120/1 000 (200 less to 40 less)	⊕⊕○○ Low
Injecting behaviour as prevalence of injecting use treatment vs no treatment. (Subjective follow up: 4 months)										
1 ⁴	Randomised trials ⁵	No limitations	No important inconsistency	Major uncertainty (-2) ⁶	None	44/129 (34,1%)	93/124 (75%)	RR 0.45 ³ (0.35 to 0.59)	410/1 000 (520 less to 300 less)	⊕⊕○○ Low
Injecting behaviour as proportion of patients sharing of injecting equipment. Observational studies (Subjective Follow up: 0-18 months)										
3 ⁷	Observational studies ⁸	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	83/301 (27,6%)	424/1020 (41,6%)	RR 0.54 ³ (0.37 to 0.79)	230/1 000 (400 less to 60 less)	⊕⊕○○ Low
Sexual behaviours as commercial sex; treatment vs no treatment (Follow up: 18 months)										
1 ¹	Observational studies ⁹	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	43/152 (28,3%)	47/103 (45,6%)	RR 0.62 ³ (0.45 to 0.86)	170/1 000 (290 less to 50 less)	⊕⊕○○ Low
Sexual behaviours as unprotected sex, treatment vs no treatment (Follow up: 3-6 months)										
2 ¹⁰	Observational studies ¹¹	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	174/213 (81,7%)	554/654 (84,7%)	RR 0.94 ⁴ (0.87 to 1.02)	60/1 000 (130 less to 10 more)	⊕⊕○○ Low

Footnotes:

- 1 study, outpatient setting, conducted in USA
- 1 descriptive study, the author rated the studies quality on the basis of six items (description of the population, description of eligibility criteria, adjustment for counfunding, less than 20% loss to follow up, presence of co-intervention, inconcistency in data collection between groups) rated from 0 to 1 where 0= no bias. On the basis of this rating siystem the study was rated 1
- Random effect model
- 1 study conducted in Australia, in inpatient setting (prison)
- The study was rated 1 (see footnote 2)
- opioid dependent prisoners
- All 3 studies conducted in outpatient setting 2 in USA and 1 in Germany
- 3 cohort studies, two rated 1 and one 2 (see footnote 2)
- 1 cohort study rated 1 (see footnote 2)
- Both outpatient, 1 conducted in USA and 1 in Germany
- Both rated 1 (see footnote 2)
- Av Amato og Minozzi for Verdens helseorganisasjon

Tabell 3. Metadon vedlikeholdsbehandling versus buprenorfin vedlikeholdsbehandling

No of studies	Design	Quality assessment				No of patients		Summary of findings Effect		Quality
		Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	BVB	MVB	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Retensjon (Antall pasienter fortsatt i behandling ved studieslutt Follow up:)										
12 ¹	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	346/427 (81%)	427/708 (60,3%)	RR 0,82 (0,69 to 0,96)	-	⊕⊕⊕⊕ High
Morfinpositive urinprøver (Gjennomsnittlig antall morfinpositive urinprøver. Better indicated by: lower scores)										
6 ²	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	411	426	-	SMD -0,12 (-0,26 to 0,02)	⊕⊕⊕⊕ High
Benzodiazepinpositive urinprøver (Antall BZD-posiyive urinprøver. Better indicated by: lower scores)										
4 ³	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	329	340	-	SMD 0,11 (-0,04 to 0,26)	⊕⊕⊕⊕ High
Selvrapportert heroinbruk (Dager med heroinbruk?. Better indicated by: lower scores)										
2 ⁴	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	None	151	175	-	SMD -0,10 (-0,32 to 0,12)	⊕⊕⊕⊕ High
Selvrapportert kriminalitet (Antall dager med kriminell aktivitet?. Better indicated by: lower scores)										
1 ⁵	Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ⁶	95	117	-	SMD -0,14 (-0,41 to 0,14)	⊕⊕⊕○ Moderate

Footnotes:

1. 5 fra USA, 2 fra Australia, 1 fra henholdsvis Østerrike, Italia, Sveits og Norge.
2. 3 fra USA, 1 fra henholdsvis Østerrike, Australia og Sveits.
3. 2 fra USA og 1 fra henholdsvis Østerrike og Australia.
4. 1 fra Australia og 1 fra USA.
5. Fra Australia.
6. Kun én studie.

Tabell 4. Metadondosering

No of studies	Design	Quality assessment				Summary of findings			Quality
		Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	No of patients > 110 mg	No of patients 60-109 mg	Relative effect (95% CI)	
Retensjon 1 ¹	(Antall pasienter fortsatt i behandling. Follow up: 13 uker) Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	Some uncertainty (-1) ²	Imprecise or sparse data (-1) ³	25/40 (62,5%)	26/40 (65%)	RR 0,96 (0,69 to 1,34)	⊕⊕○○ Low
Retensjon 3 ⁴	(Antall pasienter som forlater behandlingen. Follow up: 12-24 md) Observational studies ⁵	Very serious limitations (-2) ⁶	No important inconsistency	No uncertainty	None	Høydose ⁷ 60/317 (18,9%)	Lavdose ⁸ 246/667 (36,9%)	RR 0,52 (0,41 to 0,67)	⊕○○○ Very low

Footnotes:

1. Fra USA.
2. Publisert i 1973.
3. Kun én liten studie.
4. Fra Spania, Italia og Sveits.
5. Kontrollerte prospektive studier.
6. Ingen randomisering.
7. 65-110 mg, 30-59 mg og >80 mg.
8. 45-60 mg, 30-59 mg og ≤80 mg.

Tabell 5. Metadon vedlikeholdsbehandling og behandlingssetting

No of studies	Design	Quality assessment				Summary of findings		Relative effect (95% CI)	Quality
		Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	No of patients Allmennlege	No of patients Spesialistsenter		
Retensjon (Antall pasienter fortsatt i behandling. Follow up: 6 md)	2 ¹ Randomised trials	No limitations	No important inconsistency	Major uncertainty (-2) ²	None	41/47 (87,2%)	38/50 (76%)	RR 1,15 (0,95 to 1,39)	⊕⊕○○ Low

Footnotes:

1. Begge fra USA
2. Deltakerne var stabile MVB-pasienter

Tabell 6. Metadon vedlikeholdsbehandling med og uten psykososiale tiltak

No of studies	Design	Quality assessment				No of patients	Summary of findings		Effect Relative (95% CI)	Quality
		Limitations	Consistency	Directness	Other considerations		Kun metadon vedlikeholdsbehandling	Metadon vedlikeholdsbehandling og psykososialt tiltak		
Opioidbruk (Antall pasienter med positive urinprøver i tre sammenhengende uker. Follow up: 2 måneder til 2 år)	6 ¹ Randomised trials	Serious limitations (-1) ²	No important inconsistency	No uncertainty	None	138/293 (47,1%)	142/273 (52%)		RR 0.82 (0.66 to 1,02)	⊕⊕⊕○ Moderate
Retention (Number of participants retained at end of the study. Follow up: Fra 2 måneder til 2 år)	8 ¹ Randomised trials	Serious limitations (-1) ²	No important inconsistency	Some uncertainty (-1) ³	None	228/296 (77%)	170/214 (79,4%)		RR 0.96 (0.89 to 1.03)	⊕⊕○○ Low

Footnotes:

1. Alle fra USA
2. Moderat risiko for skjevhet, uklar allokeringprosedyre
3. Pasientegenskaper: gj. snitt. 30 og 33 år, 100 % menn, heroinbruk gj. snitt. 8 og 9 år, gj. snitt. 3,6 tidligere behandlingsepisoder i 1 studie, psykose + alvorlig hjerneskade ekskludert i 1 studie. Dosering: gj. snitt. 30-42 mg. Atferdsrettede tiltak: urinprøvekontroll. Struktur: Biofeedback terapi, Supportive-Expressive Therapy, CBT.

Tabell 7. Tilbakefallsforebyggende behandling med naltrekson¹³

Quality assessment						Summary of findings				Quality
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	No of patients		Relative Effect (95% CI)	Absolute Effect (95% CI)	
Retention in treatment (Objective follow up: 2-9 months ⁴)										
5 ¹	Randomised trials	No limitations ²	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹²	35/105 (33,3%)	31/98 (31,6%)	RR 1.08 ³ (0.74 to 1.57)	20/1 000 (90 less to 140 more)	⊕⊕⊕○ Moderate
Use of opioids during treatment (Objective ⁶ follow up: 2-9 months ⁴)										
6 ⁵	Randomised trials	No limitations ⁷	No important inconsistency	No uncertainty	None	68/139 (48,9%)	69/110 (62,7%)	RR 0.72 ³ (0.58 to 0.90)	180 less/1 000 (290 less to 60 less)	⊕⊕⊕⊕ High
Criminal behaviour (objective ⁹ follow up: 6-10 months ⁴)										
2 ⁸	Randomised trials	No limitations ¹⁰	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1) ¹¹	13/54 (24,1%)	15/32 (46,9%)	RR 0.50 ³ (0.27 to 0.91)	240/1 000 (440 less to 30 more)	⊕⊕⊕○ Moderate

Footnotes:

1. Outpatient. Country of origin: Israel 2, USA 1, Russia 1, Spain 1
2. 2 adequate allocation concealment, the other unclear; all double blind
3. Fixed effect model
4. Length of treatment
5. All outpatient. Country of origin: Israel 2, USA 1, China 1, Russia 1, Spain 1
6. Based on urinalysis
7. 2 adequate allocation concealment, the other unclear; all double blind
8. Both outpatient and both conducted in USA
9. Number of re-incarcerated
10. Both unclear allocation concealment and open
11. 2 studies, few patients
12. Moderate number of participants and wide Confidence Interval
13. Av Minozzi og Amato for Verdens helseorganisasjon