

Heroinassistert substitusjonsbehandling for personer med kronisk heroinavhengighet

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 17-2010

Systematisk kunnskapsoversikt



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Bruk av heroin kan føre til utvikling av rusmiddelavhengighet. Behandling av avhengighet har som mål å redde liv, forbedre helsesituasjonen og få rusavhengige til å komme ut av avhengigheten. Substitusjonsbehandling benyttes hovedsakelig for de som har vært rusavhengige lenge, og innebærer at det gis et legemiddel som erstatning for det aktive rusmidlet i tillegg til annen psykososial og medisinsk behandling. Det er estimert at inntil 10 % av de som mottar konvensjonell substitusjonsbehandling ikke nyttiggjør seg behandlingen. Heroinassistert substitusjonsbehandling er tiltenkt den målgruppen.

Metode: Vi søkte, innhentet og graderte studier om effekten av heroinassistert substitusjonsbehandling sammenlignet med konvensjonell substitusjonsbehandling. **Resultat:** • Vi fant åtte randomiserte kontrollerte enkeltstudier, utført i Spania, Tyskland, Canada, Nederland, Sveits og England. Resultatene er ikke slått sammen kvantitativt fordi studiene var forskjellige. For utfallsmålet tid i behandling/behandlingssuksess var det ikke et entydig resultat. I fem studier, blant annet de tre nyeste, er det rapportert om positiv effekt for

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-353-1 ISSN 1890-1298

nr 17-2010

||| kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) deltakerne som fikk heroin. • Målemetoden og måletidspunktet var noe ulikt på tvers av studiene. For dødelighet var det svært få dødsfall i løpet av oppfølgingstiden på seks, ni og 12 måneder. De var hovedsakelig forårsaket av annet enn substitusjonslegemidlet. Der det finnes resultat på livskvalitet er det lite som tyder på at den ene av behandlingsformene er bedre enn den andre. Det rapporteres om flere overdoser og epileptiske anfall blant deltakerne i heroinassistert substitusjonsbehandling. • Resultatene er ikke entydige for bruk av illegale rusmidler, men hovedsakelig er reduksjonen i bruk av illegal gateheroin større i gruppen som mottar heroinassistert substitusjonsbehandling sammenlignet med metadonassistert substitusjonsbehandling. • **Konklusjon:** Studienes resultater ble gradert enkeltvis ned til svært lav kvalitet. Det tilsier at resultatene må tolkes med forsiktighet. Mer forskning må til for å vite sikkert om tiltaket har effekt i Norge.

Tittel	Heroinassistert substitusjonsbehandling for personer med kronisk heroinavhengighet
English title	Heroin maintenance for persons with chronic heroin dependence
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Therese Kristine Dalsbø, <i>seniorrådgiver</i> Asbjørn Kulseng Steiro, <i>forsker</i> Karianne Thune Hammerstrøm, <i>forskningsbibliotekar</i> Geir Smedslund, <i>fungerende forskningsleder</i>
ISBN	978-82-8121-353-1
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 17–2010
Prosjektnummer	544
Rapporttype	Systematisk kunnskapsoversikt
Antall sider	53 (85 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Oslo universitetssykehus, helseforetak i Helse Sør-Øst
Nøkkelord	Heroin, avhengighet, behandling, metadon, kronisk, substitusjon, systematisk kunnskapsoppoversikt
Sitering	Dalsbø, TK, Steiro, AK, Hammerstrøm, KT og Smedslund, G: Heroinassistert substitusjonsbehandling for personer med kronisk heroinavhengighet. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 17–2010. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2010.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Berge-Andreas Steinsvåg, Rune Tore Strøm, Philipp Paul Lobmaier, Unni Korshavn og Berit Nordstrand for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Vi er også takknemlig for at Ingrid Harboe utførte et oppdatert litteratursøk i mars 2010. Inger Natvig Norderhaug takkes særlig for å ha bidratt med kommentarer til rapportutkastet og for å ha tipset om publikasjonen av den nyeste engelske RIOTT-studien.

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

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, juli 2010

Hovedfunn

Bakgrunn: Heroinassistert substitusjonsbehandling for opioidavhengige er ikke tilgjengelig i Norge, men brukes i enkelte andre vestlige land. Vi ønsket å vite om heroinassistert substitusjonsbehandling kan gi bedre effekt enn tradisjonell substitusjonsbehandling med metadon for personer med kronisk heroinavhengighet på utfallene tid i behandlingsopplegget (retensjon), dødelighet, bruk av illegale rusmidler, livskvalitet og alvorlige uønskede hendelser.

Resultater: Vi inkluderte åtte randomiserte, kontrollerte studier, publisert mellom 1980 og 2010. Studiene var utført i Nederland, England, Sveits, Spania, Tyskland og Canada. Deltakerne i studiene var voksne personer med langvarig heroinavhengighet og med flere mislykkede forsøk på rusbehandling, både med og uten legemiddelsubstitusjon. Alle studiene rapporterer utfallsmål på dødsfall og retensjon i behandling.

Kvaliteten på dokumentasjonen er gradert til å være svært lav. På den bakgrunn trekker vi følgende konklusjon om effekt av heroinassistert substitusjonsbehandling sammenlignet med metadonassistert substitusjonsbehandling:

- Det er usikkert om dødelighet påvirkes
- Det er usikkert om retensjon i behandling påvirkes
- Det er usikkert om bruken av illegale rusmidler påvirkes
- Det er usikkert om antall overdoser eller alvorlige uønskede hendelser påvirkes
- Det er usikkert om livskvalitet påvirkes

Konklusjonen kan endres hvis nye robuste effektforskningsresultater blir tilgjengelig.

Heroinassistert substitusjonsbehandling for personer med kronisk heroinavhengighet

Hva slags rapport er dette?

Systematisk kunnskapsoversikt

Hva er inkludert?

Systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier er inkludert

Hva er ikke inkludert?

Observasjonsstudier er ikke inkludert

Hvem står bak denne rapporten?

Kunnskapssenteret har skrevet rapporten på oppdrag fra Aker universitetssykehus, Helse Sør-Øst RHF

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet mars 2010

Sammendrag

BAKGRUNN

Heroinassistert substitusjonsbehandling for langvarige heroinavhengige er ikke tilgjengelig i Norge, men brukes i enkelte andre vestlige land. Heroinbrukere har økt risiko for overdosehendelser, overdosedødsfall, helseproblemer, smittsomme sykdommer som hepatitt C og hiv. I Norge har vi hatt en relativt høy andel overdosedødsfall, sammenlignet med andre europeiske land. I underkant av 200 personer dør av overdose hvert år. Behandling av opioidavhengige har som formål å redde liv, forbedre helsesituasjonen, og på lang sikt prøve å hjelpe heroinavhengige personer til å bli kvitt suget etter rusmiddelet. Substitusjonsbehandling benyttes hovedsaklig for de som har misbrukt eller vært avhengig av heroin, eller andre opioider over lang tid. Det er anslått at inntil 10 % av de som mottar konvensjonell substitusjonsbehandling ikke nyttiggjør seg behandlingen. For disse har det vært foreslått å tilby heroinassistert substitusjonsbehandling. Enkelte pasienter er så langvarig og kronisk avhengige at målet om et liv uten opioider hevdes å være uopnåelig på kort sikt. Denne antagelsen, sammen med ønsket om å tilby et verdig liv, ligger bak tanken om å gi et legemiddel som substitusjonsbehandling for å forhindre bruken av et illegalt rusmiddel. I denne rapporten besvarer vi spørsmålet om heroinassistert substitusjonsbehandling (HAB) kan være en effektiv substitusjonsbehandlingsmetode for personer med kronisk heroinavhengighet, sammenlignet med metadon, buprenorfin, eller annen tradisjonell legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Vi har begrenset oss til følgende problemstillinger: Kan heroinassistert substitusjonsbehandling gi høyere retensjonsrate (tid i behandlingsopplegg) og redusere (overdose) dødsfall? Er heroinassistert substitusjonsbehandling et effektivt tiltak for endepunktene bruk av illegale rusmidler og livskvalitet? Rapporteres det om andre alvorlige, uheldige hendelser?

METODE

Vi har gjort brede og systematiske søk for å identifisere relevant vitenskapelig litteratur på den forhåndsdefinerte problemstillingen. De inkluderte studiene ble kritisk vurdert og informasjonen fra dem presenteres i egen resultatdel av rapporten.

RESULTAT

Vi har inkludert en systematisk oversikt som rapporterte funn fra fire randomiserte, kontrollerte studier. I tillegg fant vi fire nyere randomiserte, kontrollerte studier. Totalt presenterer vi funn fra åtte randomiserte, kontrollerte studier. Deltakerne i studiene er stort sett personer med hva som er definert som kronisk, langvarig heroinavhengighet. Studiene var utført i Spania (N=62), Tyskland (N=1015), Canada (N=251), Nederland (to studier N= 174 og N=256), Sveits (N=51) og England (to studier N=96 og N=127). Den ene engelske studien er eldst og ble publisert i 1980, mens den andre engelske har den ferskeste publikasjonsdatoen, 29. mai 2010. For øvrig var studiene publisert mellom 1998 og 2009.

Deltakerne hadde tidligere avbrutte substitusjonsbehandlingsforsøk bak seg og var hovedsaklig voksne menn. I syv av de åtte studiene fikk deltakerne injisert heroin og kontrollgruppa fikk stort sett metadon eller annen tradisjonell substitusjonsbehandling. Totalt sett er det meste av informasjonen om utfallsmålene fra studier med lav risiko for systematisk feil/skjevhet. Resultatene fra studiene kunne ikke sammenstilles kvantitativt i meta-analyser fordi det var for mange ulikheter mellom de inkluderte studiene når det gjaldt populasjon, behandlingsrammeverk, intervensjon og utføringen av utfallsmålingene.

Alle studiene rapporterer utfallsmål på dødsfall og retensjon i behandling. Resultatene er ikke entydige for dødelighet og retensjon, men i all hovedsak går de i favør av heroinassistert substitusjonsbehandling. For de andre utfallene presenterer i ikke alle studiene effektestimater. For livskvalitet totalt sett er det lite som tyder på at den ene behandlingsformen er bedre enn den andre. Det rapporteres om flere alvorlige uønskede hendelser som overdoser, epileptiske anfall og pustestopp blant deltakerne i heroinassistert substitusjonsbehandling. Resultatene er ikke entydige for bruk av illegale rusmidler, men hovedsakelig er reduksjonen i bruk av illegal gateheroin større i gruppen som mottar heroinassistert substitusjonsbehandling sammenlignet med metadonassistert substitusjonsbehandling. Kvaliteten på denne dokumentasjonen er gradert til kategorien svært lav og effektestimaterne må tolkes som usikre.

DISKUSJON

Til tross for at vi fant åtte randomiserte, kontrollerte studier kan vi ikke si noe entydig om hvorvidt heroinassistert substitusjonsbehandling er bedre enn tradisjonell substitusjonsbehandling med metadon for personer med langvarig eller kronisk heroinavhengighet. Behandlingsinnhold og konteksten varierer mellom alle studiene. Studiene har i hovedsak en selektert målgruppe og klinikkene som brukes er satt

opp utenfor vanlig klinisk praksis. Totalt gjør dette at overførbarheten til norske kliniske forhold er usikkert. Studiene var heller ikke pragmatiske, i den forstand at de skiller seg ut ved å i all hovedsak gi tilbud om mer behandling (psykososial behandling og støtte) enn det som ville vært tilfelle i en virkelig klinisk kontekst.

Vi valgte å støtte oss til resultatene fra fire randomiserte, kontrollerte studier presentert i en systematisk oversikt av høy kvalitet publisert i 2005 og fire nyere randomiserte, kontrollerte studier. Vi tror det er liten sannsynlighet for at vi har oversett relevant publisert forskningslitteratur om vår problemstilling. Det er imidlertid en tendens til at resultater fra studier som ikke har dokumentert signifikante positive effekter, ikke blir publisert i samme grad som forskning som kun dokumenterer positive effekter.

KONKLUSJON

Resultatene er usikre og ikke konsistente. Det er derfor vanskelig å konkludere i favør av det ene eller det andre behandlingsalternativet.

På grunn av at tilgjengelig kvalitet ble gradert til å være svært lav trekker vi følgende konklusjoner om effekten av ulike former for heroinassistert substitusjonsbehandling sammenlignet med metadonassistert substitusjonsbehandling:

1. Det er usikkert om dødelighet påvirkes
2. Det er usikkert om retensjon i behandling påvirkes
3. Det er usikkert om bruken av illegale rusmidler påvirkes
4. Det er usikkert om antall overdoser eller alvorlige uønskede hendelser påvirkes
5. Det er usikkert om livskvalitet påvirkes

Effektestimaterne fra alle enkeltstudiene må derfor tolkes som usikre. Konklusjonen kan endres ved at nye robuste effektforskningsresultater blir tilgjengelig.

I konklusjonen fra den inkluderte systematiske oversikten fra 2005 argumentertertes det med behov for mer forskning på denne problemstillingen i ulike sosiale kontekster. Selv om fire nye studier er blitt utført siden den tid, mener vi at det stadig er behov for mer forskning for å bli sikrere på hvilken type heroinassistert substitusjonsbehandling som bør tilbys til hvilken type pasientpopulasjon.

Selv om kvaliteten på tilgjengelig forskning er gradert ned til svært lav, betyr ikke det at tiltakene ikke virker. Det betyr bare at vi vanskelig kan si hvilke av tiltakene som er best for hvilke målgrupper i norsk klinisk kontekst.

INNHold	
HOVEDFUNN	2
SAMMENDRAG	3
Bakgrunn	3
Metode	3
Resultat	4
Diskusjon	4
Konklusjon	5
INNHold	6
FORORD	8
BEGREPER	9
Sentrale begreper brukt i rapporten	9
PROBLEMSTILLING	12
INNLEDNING	13
Opioidavhengighet og kronisk avhengighet	13
Substitusjonsbehandling	14
Avgrensning	15
METODE	17
Litteratursøk	17
Inklusjonskriterier	18
Artikkelutvelging	18
Dataauthenting og kritisk vurdering av oversikten	18
Risiko for systematiske feil	18
Sammenstilling og gradering	19
RESULTAT	20
Kunnskapsgrunnlaget	20
Presentasjon av den inkluderte systematiske oversikten	20
Presentasjon av nyere enkeltstudier	22
Risiko for systematiske skjevheter	24
Resultater	26
Dødsfall	26
Retensjon i behandling	29
Illegale rusmidler	32
Overdoser og andre alvorlige uheldige hendelser	36
Livskvalitet – velferd	37
Gradering av dokumentasjonen	38
DISKUSJON	41

Styrker og svakheter	42
Valg av utfallsmål	42
Overførbarhet	43
Diskusjon om konklusjonene i de inkluderte studiene	45
Hvordan kan heroinassistert substitusjonsbehandling ha positiv effekt?	46
Kan effekten av heroinassistert substitusjonsbehandling vare?	47
KONKLUSJON	48
Forskningsbehov	49
REFERANSER	50
KEY MESSAGES (IN ENGLISH)	52
EXECUTIVE SUMMARY	53
Background	53
Methods	54
Results	54
Discussion	55
Conclusion	55
VEDLEGG	56
1. Presentasjon av søkestrategi	56
Ovid MEDLINE(R)	56
EMBASE	57
PsycINFO	59
Cochrane Library	60
Centre for reviews and dissemination	61
2. Sjekkliste for systematiske oversikter	63
3. Risk of bias	64
4. Dataauthenting fra systematisk oversikt	68
5. Dataauthenting fra enkeltstudie – Spania	72
6. Dataauthenting fra enkeltstudie – Tyskland	74
7. Dataauthenting fra enkeltstudie –Canada	76
8. Dataauthenting fra enkeltstudie –England, 2010	78
9. Resultat-tabell	80

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i januar 2009 i oppdrag fra Aker universitetssykehus helseforetak i Helse Sør-Øst å oppsummere tilgjengelig forskning om effektiv rusbehandling. Etter ytterligere avklaringer i april ble bestillingen spisset til å gjelde en oppsummering av forskning om hvorvidt heroin kan være et effektivt alternativ til metadon, buprenorfin eller annen substitusjonsbehandling for heroinavhengige.

Prosjektgruppen har bestått av ansatte fra Kunnskapssenteret:

- Prosjektleder: Therese Kristine Dalsbø
- Prosjektdeltagere: Forsker Asbjørn Steiro
 Forskningsbibliotekar Karianne Thune Hammerstrøm
 Fungerende forskningsleder Geir Smedslund

Rapporten er utført i henhold til Kunnskapssenterets metodehåndbok (Håndboken). Utkast til ferdig rapport var til intern fagfelle vurdering hos forskerne Eva Pike (seksjon for legemidler og helseøkonomi) og Vigdis Lauvrak (seksjons for spesialisthelsetjenesten) ved Kunnskapssenteret. Eksterne fagfeller var lege Philipp Paul Lobmaier (Oslo universitetssykehus), daglig leder Unni Korshavn og overlege Berit Nordstrand (Lar-Midt).

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Geir Smedslund
Fungerende forskningsleder

Therese K. Dalsbø
Prosjektleder

Begreper

SENTRALE BEGREPER BRUKT I RAPPORTEN

De fleste av begrepsforklaringene er hentet fra Kunnskapssenterets ordliste som er tilgjengelig i fulltekst på nettsiden til Kunnskapssenteret:

<http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/2139.cms>

Begrep med forklaring	Forkortet til
Antall deltakere i studiene	N
Konfidensintervallet til effektestimaten – Confidence interval (CI) er den engelske betegnelsen. Statistisk uttrykk for feilmargin fra frekvensstatistikk. Det angir intervallet som med en spesifisert sannsynlighet (vanligvis 95 %) inneholder den "sanne" verdien av variabelen man har målt. Presisjonen på resultatet angis som ytterpunktene for et intervall, f.eks. når man skriver $10,5 \pm 0,5$ (95 % KI), så betyr dette at målingen var 10,5, og at konfidensintervallet strekker seg fra 10,0 til 11,0. Jo smalere intervall, desto større presisjon.	CI
Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, den engelske forkortelsen er GRADE. En metode for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen som beskrives nærmere i håndboka til Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten	GRADE
Heroinassistert substitusjonsbehandling – Psykososiale hjelpetiltak sammen med heroin og / eller tilbud om metadon, buprenorfin eller andre legemidler. Heroin – Diacetylmorfin, diamorfin, semisyntetisk, sterkt vanedannende morfinderivat med en smertestillende og rusgivende effekt	HAB
Heroinavhengighet – Gjentatt bruk av heroin og / eller andre opioider over lengre tid som gjør at personen får et sterk rusmiddelsug, ukontrollert bruk selv med skadelige konsekvenser og nedprioritering av andre aktiviteter/forhold, økt toleranse og mulige abstinenssymptomer	HA
Intention to treat (ITT) – En statistisk strategi for å analysere data fra randomiserte kontrollerte studier. Alle deltakerne i en studie inkluderes i analysen i den behandlingsgruppen de ble randomisert til, uavhengig av om de deltok i eller fullførte den behandlingen som var foreskrevet, eller ikke. Bruk av ITT-analyse reduserer risikoen for frafallsskjevhet, noe som kan endre baseline-likheten (oppnådd ved	ITT-analyse

randomisering) og/eller reflektere etterlevelse av protokollen.	
Legemiddelassistert rehabilitering (kalles også medikamentassistert rehabilitering MAR)	LAR
Mean Difference – Gjennomsnittlig forskjell mellom tiltaks- og kontrollgruppen.	MD
Metadonassistert substitusjonsbehandling – Psykososiale hjelpetiltak sammen med metadon	MAB
Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten sin håndbok for arbeid med kunnskapsoppsummeringer med tittel "Slik oppsummerer vi forskning" – http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/2139.cms Håndboka forklarer fremgangsmåten med å oppsummere forskningsresultater.	Håndboken
Odds ratio Ratioen mellom odds for en hendelse i en gruppe og odds for en hendelse i en annen gruppe. I studier av behandlingseffekt er oddsen i behandlingsgruppen vanligvis delt på odds i kontrollgruppen. En odds ratio på 1 indikerer at det ikke er forskjell mellom gruppene. For uheldige utfall indikerer en odds ratio som er mindre enn 1, at tiltaket var effektivt når det gjelder å redusere risikoen for utfallet. Når risikoen er liten, så er odds ratio veldig lik risk ratio.	OR
Randomised Controlled Trial (randomisert kontrollert studie) – Et studiedesign hvor deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til en tiltaks- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenlikne utfall i behandlings-/tiltaksgruppen og kontrollgruppen. En fordel ved en RCT er at den tilfeldige fordeling av deltakere til de to (eller flere) gruppene i teorien sikrer at gruppene er like med hensyn til demografiske og sykdomsspesifikke variabler samt konfunder-variabler.	RCT
Relativ Risiko – Forholdet mellom risikoen i to grupper. I tiltaksstudier er dette risikoen i tiltaksgruppen delt på risikoen i kontrollgruppen. En relativ risiko på 1 indikerer at det ikke er forskjell på de to gruppene. For uønskede utfall indikerer en relativ risiko < 1 at tiltaket er effektivt for å redusere risikoen for dette utfallet.	RR
Systematisk feil, risk of bias på engelsk forkortes til ROB Systematisk skjevhet (Bias) Systematiske feil som kan påvirke resultatene i en studie. Det finnes ulike typer i studier om effekten av tiltak i helsetjenesten: • Seleksjons - eller utvalgsskjevhet (selection bias): systematiske skjevheter mellom gruppene som blir sammenliknet. • Eksposisjonskjevhet (exposure bias): systematiske skjevheter i hvordan tiltaket som blir gitt. • Utøverskjevhet (performance bias): eksposisjon av andre faktorer enn tiltaket av interesse. • Frafallsskjevhet (attrition bias): frafall eller eksklusjon av personer som ble rekruttert til forsøket. • Måleskjevhet (detection bias): systematisk skjevhet i hvordan utfallsmål ble målt eller vurdert. • Hukommelseskjevhet (recall bias): skjevhet som oppstår fra feiltakelser i forhold til å huske hendelser. Feiltakelser kan skje pga. manglende hukommelse, vurdering av hendelser i etterkant og endret oppfatning. Slik skjevhet er en trussel mot validiteten av	ROB

retrospektive studier.

- Rapporteringsskjevhet (reporting bias): systematiske oversikter kan også være særlig påvirket av skjevheter i relevante data som er tilgjengelige fra inkluderte studier. I tillegg kan en publisert artikkel presentere en skjevt sett med resultater (f.eks. kun utfall eller subgrupper hvor statistisk signifikante resultater fremkom).
- Publikasjonsskjevhet (publication bias): skjevhet som oppstår når kun en del av alle relevante data er tilgjengelig. Publikasjon av forskning kan være avhengig av retning og egenskaper ved resultatene. Studier hvor et tiltak ikke finnes å være effektivt, publiseres ikke alltid. På grunn av dette kan systematiske oversikter, som ikke inkluderer upubliserte studier, overestimere effekten av et tiltak.

Systematic Review –

SR

En oversikt over et klart definert forskningsspørsmål. Oversikten bruker systematiske og eksplisitte metoder for å identifisere, utvelge og kritisk vurdere relevant forskning, samt for å innsamle og analysere data fra studiene som er inkludert i oversikten. Statistiske metoder (meta-analyser) vil i noen tilfeller bli brukt for å analysere og oppsummere resultatene fra de inkluderte studiene. I andre tilfeller skjer oppsummering uten bruk av statistiske metoder.

Problemstilling

Det overordnede temaet for denne rapporten er om heroinassistert substitusjonsbehandling (HAB) er en mer effektiv substitusjonsbehandlingsmetode for personer med kronisk heroinavhengighet, sammenlignet med metadon, buprenorfin, eller annen legemiddelassistert rehabilitering (LAR). I denne systematiske kunnskaps-oversikten har vi avgrenset oss til å besvare tre problemstillinger.

Sammenlignet med LAR:

1. Kan heroinassistert substitusjonsbehandling gi høyere retensjonsrate (tid i behandlingsopplegg) og redusere (overdose) dødsfall?
2. Kan heroinassistert substitusjonsbehandling redusere bruk av illegale rusmidler og øke livskvalitet?
3. Er det negative effekter som overdoser og alvorlige hendelser knyttet til heroinassistert substitusjonsbehandling?

Innledning

Illegal bruk av opioider har stor innvirkning på samfunn (1). I Norge har vi hatt en relativt høy andel overdosedødsfall, sammenlignet med andre europeiske land. I underkant av 200 personer dør av overdose hvert år, antallet er det tredje høyeste i Europa. Antallet narkotikarelaterte dødsfall økte fra 75 i 1990 til 338 i 2001. Etter dette har antallet dødsfall avtatt og tallet var nede i 195 i 2006. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til dette tallmaterialet. Heroinoverdose er en av de vanligste dødsårsakene hos heroinavhengige (2).

I Norge har det vært en debatt om å gi heroin som et supplement til dagens substitusjonsbehandling for å forhindre overdose og for tidlig død. Andre mål har også blitt trukket frem slik som ønsket om at personer med heroinavhengighet skal få et verdig liv og slippe unna bruken av illegale rusmidler.

OPIOIDAVHENGIGHET OG KRONISK AVHENGIGHET

Det er cirka halvannen million mennesker som har problematisk bruk, misbruk, eller avhengighet til opioider i Europa (1). Bruk av heroin og andre opioider kan medføre avhengighet. Annen opioidavhengighet, for eksempel til morfin, dekkes også av begrepet opioidavhengighet. Å bruke opioider er ikke nødvendigvis kriminelt, men all bruk av heroin er kriminelt. Avhengighet til illegale rusmidler kan skape ulike typer av problemer både for den enkelte avhengige, for pårørende og for samfunnet. For den enkelte opioidavhengige kan det oppstå alvorlige helseproblemer. Heroinbrukere har økt risiko for overdosedødsfall, overdosedødsfall, helseproblemer, smittsomme sykdommer som hepatitt C og hiv samt psykiske helseproblemer (3).

Behandling av kronisk opioidavhengige har som formål å redde liv, forbedre helse og livskvalitet, og på lang sikt prøve å hjelpe heroinavhengige personer til å bli kvitt sugget etter rusmiddelet (craving). Enkelte pasienter er så langvarig og kronisk avhengig at målet om et liv uten opioidbruk hevdes å være uoppnåelig på kort sikt. Denne antagelsen, sammen med ønsket om å tilby et verdig liv, ligger bak tanken om å gi et legemiddel som substitusjonsbehandling for å forhindre bruken av et illegalt rusmiddel. Som med andre kroniske tilstander, har opioidavhengighet en tendens til tilbakefall og forbigående forbedringer (4).

Noen kommer seg ut av avhengigheten på egen hånd, mens andre trenger psykososiale hjelpetiltak. Dersom slike tiltak ikke nytter kan det også gis medikamentell hjelp. Ikke alle erkjenner at de har en problematisk avhengighet med konsekvenser for deres helse, og ikke alle oppsøker helsetjenesten for å få hjelp til å behandle sin heroinavhengighet. For de opioidavhengige som ikke har nytte av (gjentatt) behandling, eller som har vært uten behandling for sin avhengighet over lang tid, hevdes det fra flere hold at det kan utvikles vedvarende, kronisk avhengighet. "Vedvarende avhengighet" og "kronisk avhengighet" og "behandlingsresistent" er upresise begreper, men er brukt for å vise til en forskjell fra tidlig bruk av, og utvikling av avhengighet til, heroin.

I enkelte diagnose-systemer og i forskningssammenheng er det et skille ved bruk av heroin, eller andre opioider i mer enn 12 måneder. Etter lang tids bruk, over 12 måneder, defineres ofte pasienten som opioidavhengig. Pasienter som selv ikke kommer ut av avhengigheten har krav på psykososial behandling. Dersom slik behandling ikke fører frem kan det søkes om legemiddelassistert behandling. Når vi i rapporten omtaler pasientpopulasjonen som "kronisk opioidavhengig" mener vi pasienter som har en historikk preget av årelang, minimum fem år, opioidavhengighet og som allerede har forsøkt først psykososiale hjelpetiltak og senere legemiddelassistert behandling, uten å ha kommet seg ut av avhengigheten.

SUBSTITUSJONSBEHANDLING

For opioidavhengige, herunder heroinavhengige, er substitusjonsbehandling med eksempelvis metadon og buprenorfin velkjent. I Norge deltar nå over 5000 i dette behandlingsopplegget som vi kaller for legemiddelassistert rehabilitering forkortet til LAR. Slike legemidler som metadon og buprenorfin gis i tillegg til psykososial behandling. Substitusjonsbehandling gis helst kun til de som ikke kommer seg ut av avhengigheten etter å ha forsøkt psykososial behandling uten substitusjonslegemidler. Begrepene "substitutt", "vedlikehold" og "assistert" benyttes tildels om hverandre. På engelsk brukes betegnelsen "maintenance" eller "assisted treatment". "Sammenlignet med avgiftning (detoxification) eller ingen behandling har metadonbasert substitusjonsbehandling (maintenance), under oppsyn, signifikant redusert bruken av opioider og andre rusmidler, samt redusert kriminalitet, hiv-smitte og risikoferd, opioidoverdoser og dødelighet. Det hjelper også for å beholde (retain) personer i behandlingsopplegget." (4)

Alle EU-land tilbyr i dag legemiddelassistert rehabilitering (LAR), men det er kun et fåtall land som har inkludert muligheten for heroin i tillegg til annen substitusjonsbehandling. I EU er det cirka en halv million brukere av substitusjonslegemidlene metadon eller buprenorfin (1). Andre tiltak som kodein og morfin nevnes også som mulige effektive substitusjonsmedikamenter (2). Flere år etter at metadon ble tatt i

bruk i andre europeiske land, ble LAR innført i Norge som et nasjonalt tilbud i 1998. Bruken av LAR reguleres gjennom egen forskrift og retningslinje. I utgangspunktet var det kun metadon som ble gitt i det som tidligere het metadonassistert rehabilitering, men fra 2002 ble også buprenorfin innlemmet som substitusjonslegemiddel. ”Sammenlignet med avgiftning (detoxification) eller ingen behandling reduserer buprenorfin rusmiddelbruk samt at det forbedrer behandlingsretensjon (treatment retention)”(4).

For den subgruppen av heroinbrukere som ikke får maksimalt utbytte av metadon og som har høye sosiale og helsemessige behandlingsbehov, er påstanden at farmakologiske alternativ er nødvendig for å tiltrekke seg dem og beholde dem i behandling (5). Det er estimert at mellom 5-10 % av heroinavhengige ikke drar nytte av konvensjonell behandling (6). Forskere har hevdet at substitusjonsbehandling med heroin (diamorfin, diacetylmorfin) for en liten gruppe behandlingsresistente opioidavhengige er et effektivt tiltak for å redusere skader, tidlig død og for å fremme livskvaliteten (2). I en redaksjonell artikkel ble det satt fokus på de praktiske og etiske sidene ved å gi ut heroin i behandlingsøyemed. Forfatterne mente også forsiktig å kunne si at evidensen antydde en effekt i favør av heroin, men at dette ikke var sikkert bevist (7).

Behandlingspersonalet har ofte medisinsk, sosialfaglig og psykologisk kompetanse. Rammeverket rundt behandling varierer i de europeiske landene, og dette gjenspeiles i studiene som har evaluert effekten av heroinassistert behandling. Fellesnevneren for heroinassistert substitusjonsbehandling på tvers av landegrensene er at heroin inntas på et sted hvor det er medisinsk personell til stede som kan yte øyeblikkelig hjelp og sette motgift ved en eventuell overdose. Variasjonen består blant annet i hvordan deltakerne blir inkludert og beholdt i heroinassistert substitusjonsbehandling. Å gi et substitusjonslegemiddel som et ledd i den spesialiserte rusbehandlingen har vært omdiskutert. Formålet med heroinassistert substitusjonsbehandling er å få pasientene til å forbli (retain in treatment, retensjon) i rusbehandlingen lenge nok til å bli stabilisert slik at hun/han med et langsiktig perspektiv kan være tilgjengelig for nedtrapping og overføring til tradisjonell vedlikeholdsbehandling, og på enda lengre sikt nedtrapping og overføring til medikamentfri behandling.

AVGRENSNING

Vi har ikke sett på kostnad forbundet med bruken av heroinassistert substitusjonsbehandling og vi har heller ikke sett på effekten av tiltaket opp mot andre utfall, for eksempel vinningskriminalitet. Det har allerede vært fremlagt forskningsbasert dokumentasjon for at heroinassistert substitusjonsbehandling til en selektert gruppe av heroinavhengige kan redusere kriminalitet (8-10). Den nyeste oversikten om effektforskning av heroinassistert behandling mot kriminalitet som vi kjenner til, er en Campbell-oversikt som konkluderer med at substitusjonsbehandling med heroin

signifikant reduserer kriminalitet sammenlignet med metadon (11). Det er også dokumentasjon for at heroinassistert substitusjonsbehandling er kostnadskrevenne (12), men at den allikevel kan være en kostnadseffektiv behandlingsform (13). Heroinassistert substitusjonsbehandling er hevdet av andre forfattere å være kostnadseffektivt for besparelser innenfor politi- og justissektoren, herunder reduksjon i rusrelatert kriminalitet (12;14).

Vi har i dette arbeidet begrenset oss til å innhente resultater fra systematiske oversikter og randomiserte, kontrollerte studier og tar ikke høyde for etiske, juridiske, økonomiske og praktiske hensyn ved en eventuell forskningsmessig utprøving, eller klinisk bruk av heroinassistert substitusjonsbehandling.

Metode

LITTERATURSØK

Vi utførte et litteratursøk i følgende databaser:

- Ovid Medline
- Ovid Embase
- Ovid PsycINFO
- Deler av Cochrane Library
- Centre for reviews and dissemination

Litteratursøket var først utført den 23. mars 2009 og en oppdatering av søket ble utført den 26. mars 2010. Den 31. mai ble vi tipset om en nylig publisert studie som også ble innhentet, vurdert og sammenfattet i vår rapport.

Vi brukte emneord og tekstord i kombinasjon med metodefilter for å identifisere relevante randomiserte, kontrollerte studier og systematiske oversikter. Metodefilterne vi tok i bruk er designet for å fange opp nettopp slike studier. Siden vi først identifiserte en systematisk oversikt av høy kvalitet med et godt utført litteratursøk som hadde inkludert aktuell litteratur frem til 2005, ble søket etter randomiserte, kontrollerte studier begrenset til å gjelde materiale som er publisert etter dette.

Forskningsbibliotekar Karianne Thune Hammerstrøm planla og utarbeidet samtlige litteratursøk. Det oppdaterte litteratursøket ble utført av forskningsbibliotekar Ingrid Harboe.

Fullstendig søkestrategi for hver database er gjengitt i vedlegg 1 til rapporten.

INKLUSJONSKRITERIER

Inklusjonskriteriene var forhåndsdefinerte av prosjektgruppa.

Studiedesign:

1. Systematiske oversikter av høy kvalitet med inkluderte effektstudier
2. Randomiserte kontrollerte studier

Populasjon:	Opioidavhengige med langtidsavhengighet, kronisk avhengighet og/eller (flere) tidligere avbrutte behandlingsforsøk
Tiltak:	Heroinassistert behandling for avhengighet til opioider
Sammenlignende tiltak:	Metadon, buprenorfin, eller annen substitusjonsassistert medikamentell behandling for avhengighet til opioider
Utfall:	Dødelighet, retensjon (tid) i behandlingsopplegget, bruk av illegale rusmidler, overdoser, alvorlige uønskede hendelser og livskvalitet

ARTIKKELUTVELGING

To prosjektmedarbeidere (Dalsbø og Steiro) leste alle de unike titlene (med sammendrag der de var tilgjengelige) identifisert i litteratursøket uavhengig av hverandre. Hvis én av prosjektmedarbeiderne vurderte en referanse som relevant, gikk den videre for vurdering i fulltekst. Referanser ble så lest av prosjektmedarbeiderne Dalsbø og Steiro i fulltekst og inkludert der det var enighet om at de passet med de forhåndsdefinerte inklusjonskriteriene.

DATAAUTHENTING OG KRITISK VURDERING AV OVERSIKTEN

Tre prosjektmedarbeidere (Dalsbø, Steiro og Smedslund) innhentet data fra de inkluderte studiene. For å bedømme kvalitet til den systematiske oversikten benyttet vi Kunnskapssenterets egen sjekklister (se vedlegg 2). Bedømmelsen er foretatt skjønnsmessig ut fra tilgjengelig informasjon. Det ble ikke innhentet ytterligere informasjon der det var uklart rapportering. Data om resultater og metoden i de fire eldste randomiserte, kontrollerte studiene ble hentet ut fra en oversiktsartikkel.

RISIKO FOR SYSTEMATISKE FEIL

De fire nyeste randomiserte, kontrollerte studiene var ikke inkludert i den systematiske oversikten og ble innhentet i fulltekst. Metoden i disse ble kritisk vurdert av

prosjektmedarbeiderne Dalsbø og Smedslund. Informasjon ble trukket ut og vurdert ved hjelp av et verktøy som vi referer til som risiko for systematiske feil/skjevheter – ROB. Verktøyet er utviklet for å blant annet vurdere RCT'er. Samlet vurdering presenteres innenfor de tre kategoriene lav, høy eller uklar risiko for systematisk skjevhet. En slik ROB-kategorisering sier ikke noe om kvaliteten til en studie. Kategorien uklar benyttes der det ikke er nok informasjon fra artiklene til å gi et ja/nei svar. I slike tilfeller vil vi ikke kunne si noe sikkert om det er lav eller høy ROB. En slik usikkerhet vil kunne få konsekvenser i den påfølgende graderingen som vi redegjør nærmere for senere. Metodikken er nærmere beskrevet i Kunnskapssenterets metodehåndbok. Vår bedømmelse er tilgjengelig i vedlegg 3.

SAMMENSTILLING OG GRADERING

Intensjonen var at innhentede effektestimater skulle sammenlås i meta-analyser dersom det var like nok studier. Videre ble kvaliteten av den totale dokumentasjonen per sammenligning for hvert utfallsmål vurdert ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation:

www.gradeworkinggroup.org). Graderingen går ut på å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene for hvert utfall ut i fra den tilgjengelige dokumentasjonen.

I GRADE defineres kvaliteten av den samlede dokumentasjonen slik:

- *Høy kvalitet*: Det er lite sannsynlig at videre forskning kommer til å endre vår tillit til resultatene
- *Middels kvalitet*: Det er sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og kan endre dem
- *Lav kvalitet*: Det er svært sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og vil endre dem
- *Svært lav kvalitet*: Alle resultater er meget usikre.

Vi vurderer fem kriterier for hvert utfallsmål:

1. studiens kvalitet,
2. konsistens (samsvar på tvers av studiene),
3. direktehet (hvor like studiedeltagere, intervensjon og utfallsmål er i de inkluderte studiene i forhold til de personer, tiltak og utfall man egentlig vil konkludere til),
4. publikasjonsskjevheter og presisjon (blant annet studiens størrelse og konfidensintervall).

I alt er det fem kriterier som vurderes for nedgradering av kvaliteten på dokumentasjonen. For hver av de fem kriteriene kan det trekkes ned inntil to grader eksempelvis fra høy til lav hvis det er uklar eller høy risiko for systematiske skjevheter. En mer detaljert beskrivelse av våre metoder og arbeidsformer finnes i Kunnskapssenterets metodehåndbok for hvordan vi oppsummerer kunnskap:

<http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/2139.cms>

Resultat

Uavhengig av problemstilling leter vi alltid først etter eksisterende systematiske oversikter som kan belyse problemstillingene. Dersom vi finner en systematisk oversikt av god kvalitet, bruker vi data og konklusjoner fra denne, men søker å oppdatere denne dersom den ikke er av nyere dato. En slik oppdatering innebærer at vi i tillegg til å basere oss på oversikten også går aktivt ut for å søke frem og oppsummere nyere primærstudier.

KUNNSKAPSGRUNNLAGET

Vi søkte etter og inkluderte den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet som vi fant (15). Den ble brukt som grunnlag og vi søkte deretter etter nyere enkeltstudier. Vi fant 205 referanser til publikasjoner fra 2005 til og med våren 2009. Av disse 205, var ni relevante nok til å bli innhentet i fulltekst. Fra disse referansene endte vi opp med å inkludere syv referanser som omhandlet til sammen tre unike studier. Vi foretok et oppdaterte litteratursøk den 26. mars 2010 der 77 referanser ble vurdert, hvorav ingen møtte våre inklusjonskriterier. I tillegg kom det inn et litteraturtips som resulterte i at en studie publisert etter vårt oppdaterte litteratursøk kom med.

Vi innhentet informasjon og data fra fire nyere randomiserte kontrollerte studier som alle var publisert etter den inkluderte systematiske oversikten (7-10;16-18). Nærmere informasjon om det inkluderte kunnskapsgrunnlaget er presentert i vedleggene 4-8. Vi baserer oss på følgende kunnskapsgrunnlag:

- 1) en systematisk oversikt, publisert i 2005, som inneholdt fire randomiserte, kontrollerte studier fra 1980, 1998 og 2002 (15).
- 2) fire nyere randomiserte, kontrollerte enkeltstudier som ble publisert i henholdsvis 2006, 2007, 2009 og 2010 (6-10;16-18).

De fire eldste studiene ble igangsatt i tre forskjellige europeiske land fra 1970 til slutten av 1990-tallet. De fire nyere studiene ble igangsatt etter årtusenskiftet i tre forskjellige europeiske land og i Canada.

Presentasjon av den inkluderte systematiske oversikten

Oversikten av Ferri og medarbeidere ble publisert i Cochrane-biblioteket i 2005. Inklusjonskriteriet for studiene var at populasjonen var voksne (over 18 år) med kro-

nisk heroinavhengighet (HA). Predefinerte hovedutfallsmål var: retensjon i behandling, tilbakefall til gateheroin, bruk av andre rusmidler, dødsfall, og uheldige hendelser. Sekundære utfall var: kriminalitet, fengslinger og sosial fungering (arbeid og familierelasjoner). Alle studiene målte effekten av heroin sammenlignet med vanlig substitusjonsbehandling, i hovedsak metadon. Oversiktsforfatterne inkluderte fire randomiserte, kontrollerte studier hvor det var totalt 577 deltakere. Vi har valgt å bruke informasjonen slik den er presentert i den systematiske oversikten av Ferri og medarbeidere. Materialet var publisert på engelsk og er oversatt til norsk av Therese Dalsbø.

De tre nyere enkeltstudiene er presentert i henhold til hvilket land de var utført i og året som gjenspeiler den første publikasjonen tilknyttet studien. Det betyr at studiene var utført tidligere enn året som er oppgitt. I enkelte av studiene var tiltaket utført i flere byer og med flere klinikker involvert. Ettersom behandlingskonteksten varierer i henhold til tid/sted har vi valgt å sette fokus på land og tid når vi presenterer studiene. Dette står i motsetning til en vanlig fremgangsmåte der man eksempelvis bruker navn på hovedforfatteren, navnet på legemiddelet, eller bestiller av forskningen for å identifisere og navngi forskningen. For studiene hvor data er hentet ut fra den systematiske oversikten bruker vi både hovedforfatter, årstall og land.

Tabell 1: oversikt over inkluderte primærstudier i den systematiske oversikten

Primærstudiene	Intervensjon og sammenligning	Antall og beskrivelse av deltakerne
England omtales som Hartnoll 1980	30-120 mg heroin per dag versus 10-120 mg metadon i drikkeform i 12 måneder ¹	(N=96) Personer med langvarig og kronisk opioidavhengighet. De hadde alle tidligere falt ut av et vanlig substitusjonsbehandlingsopplegg med metadon.
Sveits omtales som Perneger 1998	Selvinjisert heroin (gjennomsnittlig 509 mg) pluss metadon i drikkeform versus konvensjonell substitusjonsbehandling, vanligvis med metadon i 6 måneder ² .	(N=51) Personer med langvarig og kronisk opioidavhengighet. De hadde alle tidligere falt ut av et vanlig substitusjonsbehandlingsopplegg med metadon. Alderskravet for deltakerne var at de måtte være eldre enn 20 år. De hadde gjennomsnittlig brukt heroin i 12 år. Fra to til 21 tilfeller av tidligere behandlingsfor-

¹ Oppgitt dosering er presenter i forhold til lavest og høyest kvantum, mens hver person fikk individuelt tilpasset dosering.

² Doseringen er oppgitt som gjennomsnittlig dosering.

		søk.
To studier fra Nederland forfattet av van den Brink, omtales som henholdsvis CCBH A og CCBH B Nederland, 2002	A= Injisert heroin sammen med metadon versus metadon i 12 måneder B=Inhalert heroin sammen med metadon versus bare metadon versus 6 måneder med metadon + 6 måneder inhalert heroin og metadon ³	(N=174 og N=256) Det ble utført to studier på seks behandlingssteder. Personene var injiserende HA i A-studien og inhalerende HA i B-studien. Alle hadde historikk med avbrutte MAB.

Ferri og medarbeiderne beskriver enkeltstudiene slik:

- I tre av de fire studiene var kjønnsfordelingen blant deltakerne i studiene rapportert. Andelen menn var fra 75 til 82 %.
- Alder til deltakerne var rapportert i tre studier til å være gjennomsnittlig 38,5, 39,6 og 23,9 år.
- To av studiene rapporterte at deltakerne hadde gjennomsnittlig 6 og 12 års misbruk av opioider.
- Den psykososiale behandlingsrammen, utdelingen av heroin og metadon og tilgangen til psykiater varierte mellom studiene. Hvorvidt deltakerne benyttet seg av tilbudet om behandling er ukjent.
- Studiene presenterte oppfølgingsmateriale om deltakerne 12 måneder etter inntak i behandling. Unntaket var i Sveits hvor Perneger rapporterte utfallsmål etter seks måneder.
- I den ene av de to studiene som ble utført i Nederland (CCBH B) var deltakerne beskrevet som inhalerende heroinbrukere og de fikk heroin i inhalerende form. Dette er i motsetning til andre studier der deltakerne som oftest er injiserende heroinavhengige og at heroin gis i flytende form som så injiseres.

Presentasjon av nyere enkeltstudier

De fire nyere studiene var alle igangsatt i løpet av tidsperioden 2002 til 2005. De var utført i fire ulike land, på to ulike kontinent. Den tyske studien var også utført i flere byer og var et såkalt multisenter RCT. Det samme gjaldt den canadiske og den nyere engelske studien. Planen var at også den spanske studien skulle utføres i flere byer, men det ble til slutt bare Granada. De hadde også problemer med å få inn et tilstrekkelig antall deltakere på grunn av inklusjonskriteriene. Deres mål om 240 deltakere ble ikke nådd og de endte opp med totalt 62 deltakere. Det ble satt opp et eget behandlingsteam for denne studien og de ansatte der ga omfattende hjelp i form av

³ Det er ikke oppgitt dosering i de to Nederlandske studiene.

både legale, økonomiske og sosiale ressurser. I tillegg fikk de tilbud om frivillig psykiatrisk, psykoterapeutisk og medisinsk behandling.

I den tyske studien ble det også randomisert til ulike behandlingsopplegg (psyko-
 edukasjon og individuell veiledning versus case management⁴ og motiverende inter-
 vju). Den canadiske studien ble godkjent fordi man ville vite om HAB kunne være
 effektivt i en canadisk kontekst. Alle pasienter ble tilbudt omfattende psykososiale-
 og primærhelsetiltak i tråd med nasjonale ”best practice” og kliniske retningslinjer. I
 den nyeste engelske RIOTT-studien rapporteres det at studien ble godkjent av en
 forskningsetisk komité og at deltakerne ga skriftlig samtykke til å delta før de ble
 randomisert. I tillegg fikk deltakerne en ”case worker” (saksbehandler) som de had-
 de ukentlige møter med, og de fikk en månedlig medisinsk vurdering samt tilgang til
 psykologtjenester. Etter deltakelse i det 26 ukers lange utprøvningsprogrammet ble
 deltakerne vurdert på nytt og fikk eventuelt tilbud om videre substitusjonsbehand-
 ling.

Tabell 2: oversikt over nyere enkeltstudier

Referanse og land	Intervensjon og sammenligning	Antall og beskrivelse av deltagerne
March, Spania, 2006 - (16)	Injisert heroin (diacetylmorfin 274,5 mg gjennomsnittlig daglig dose) pluss mulighet for metadon versus kun tilbud om metadon (42,6 mg gjennomsnittlig dagsdose)	N=62 Personer med langvarig, kronisk opioidavhengighet med alvorlige sosiale og helsemessige problemer og med flere tidligere forsøk på rusavvenning. Ca 90 % er menn. 9 måneder oppfølgingstid.
Haasen, Tyskland, 2007 – (8-10)	Injisert heroin (gjennomsnittlig dagsdose var 442 mg diacetylmorphine) med mulighet for metadon (gjennomsnittlig 8 mg) versus kun metadon (gjennomsnittlig daglig dose var 99 mg)	N=1015 Personer med langvarig, kronisk opioidavhengighet med alvorlige sosiale og helsemessige problemer og med flere tidligere forsøk på rusavvenning. Ca 80 % er menn. 12 måneder oppfølgingstid.
Oviedo-	Injisert heroin	N=251

⁴ En case manager omtales og oversettes enkelte ganger til los eller saksansvarlig.

Referanse og land	Intervensjon og sammenligning	Antall og beskrivelse av deltagerne
Joekes NAO-MI-Canada 2009 (7;17;18)	(gjennomsnittlig dagsdose var 365,5 mg diacetylmorphine) inklusiv tilbud om metadon versus bare metadon (gjennomsnittlig daglig dose var 96 mg) versus injiserende hydro-morphone (opioid som er et alternativ til morfin, gjennomsnittlig dagsdose var 392,3 mg)	Personer med langvarig, kronisk opioidavhengighet med alvorlige sosiale og helsemessige problemer og med flere tidligere forsøk på rusavvenning. Populasjonen var delvis lik den europeiske, men med unntak av at det var flere kvinnelige deltakere, flere hadde ustabile boligforhold og høyere andel røykte crack kokain. Ca 60 % er menn. 12 måneder oppfølgingstid.
Strang, RIOTT-England, 2010 (6)	Injisert heroin (gjennomsnittlig dagsdose var 398,9 (SD= 163,6) mg diacetylmorphine) inklusiv 41,8 mg (SD= 12,7) oralt metadon versus injisert metadon (gjennomsnittlig daglig dose var 128,3 mg med SD=38,3 pluss 31,4 mg oralt metadon SD=13) versus metadon oralt optimalisert gjennomsnittlig dagsdose var 107,3 (SD=39,9) mg.	N= 127 Personer med kronisk heroinavhengighet og som var i konvensjonell oral metadonbasert substitusjonsbehandling og som brukte illegalt gateheroin daglig. Deltakerne var gjennomsnittlig 37 år, med flere tidligere behandlingsforsøk og 43 % brukte også crack eller kokain. 73 % var menn. Behandlingstid og oppfølgingstid var 26 uker.

RISIKO FOR SYSTEMATISKE SKJEVHETER

Det meste av informasjonen om utfallene er fra studier med lav risiko for systematiske feil/skjevheter, men med noen uklarheter i rapporteringen av enkelte elemen-

ter. En mer detaljert tabell er tilgjengelig i vedlegg 3 og i tabell 3 nedenfor er en noe forenklet og forkortet oversikt over vår vurdering av elementene.

Tabell 3: Risiko for systematiske skjevheter

Studieland Element	Hartnoll, England	Perneger, Sveits	van den Brink, Nederland	March, Spania	Haasen, Tyskland	Oviedo- Joekes Ca- nada	Strang England 2010
God randomiseringsprosedyre	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Skjult fordeling til gruppene	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja
Blinding ⁵ på populasjon, behandler, utfallsmåler	Ja Enkeltblindet	Ikke beskrevet i den systematiske oversikten	Ikke beskrevet i den systematiske oversikten	Ja Enkeltblindet	Ja Enkeltblindet	Ja Enkeltblindet	Ja Enkeltblindet
God oppfølging av deltakernes utfallsdata	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja
Fri for selektiv rapportering	Ikke beskrevet i den systematiske oversikten	Ikke beskrevet i den systematiske oversikten	Ikke beskrevet i den systematiske oversikten	Ja	Ja	Ja	Ja
Fri for andre typer systematiske feil	Ikke beskrevet i den systematiske oversikten	Ikke beskrevet i den systematiske oversikten	Ikke beskrevet i den systematiske oversikten	Ja	Nei De som falt fra metadontok i bruk andre behandlingsmetoder	Ja	Ja
Samlet vurdering	Lav, men med enkelte uklarheter	Lav, men med enkelte uklarheter	Lav, men med enkelte uklarheter	Lav	Lav, men med enkelte uklarheter	Lav, men med enkelte uklarheter	Lav

Den systematiske oversikten hadde høy kvalitet. Vi har derfor stor tiltro til at forfatterne fant og inkluderte relevante studier og at resultatene og konklusjonene som de

⁵ Blinding av pasient og helsepersonale som utdelte heroin var ikke mulig. Utfallsmålinger fra registermateriale, objektive tester og lignende var blindet for hvilken gruppe pasienten var i. Annet helsepersonell som deltok var trolig ikke informert om gruppetilhørighet.

presenterer er troverdige. Oversiktsforfatterne vurderte det ikke hensiktsmessig å gjennomføre meta-analyser. Dette skyldtes blant annet at enkeltstudiene sjelden hadde utført like utfallsmålinger og fordi intervensjonene varierte. De vurderte det som lite hensiktsmessig å lage meta-analyser av de fire inkluderte enkeltstudiene, men presenterte funnene fra de inkluderte presentere studiene i en og samme oversiktsartikkel.

Det var, etter vår vurdering, lav risiko for at det skulle ha blitt introdusert systematiske skjevheter gjennom det metodiske opplegget i enkeltstudiene. Det er imidlertid enkelte uklarheter. Disse uklarhetene får følger i den påfølgende graderingen. Grunnlaget for vår bedømming er nærmere presentert i vedlegg 2 og 3.

RESULTATER

I det påfølgende vil vi presentere resultatene fra studiene i den systematiske oversikten, etterfulgt av resultatene fra de fire nyere enkeltstudiene. Vi har brukt tallmaterialet uavhengig av om det var rapportert som absolutte tall, relativ risk (RR), xxx (OR), og der det ikke er tall tilgjengelig har vi brukt forfatternes egne narrative beskrivelser. En fullstendig samlet effekttabell er presentert i vedlegg 9 til denne rapporten. I neste avsnitt graderer vi kvaliteten på dokumentasjonen.

Vi har gjort grundige vurderinger med hensyn til spørsmålet om å gjennomføre sammenstilling av effektestimater fra studiene i en meta-analyse eller ei. Vi konkluderte med at dette ikke var riktig å gjøre fordi studiene var for ulike. Studiene var ulike med hensyn til hvordan deltakerne ble inkludert, de hadde ulike behandlingsopplegg, deltakerne varierte i henhold til somatiske, psykiske og andre tilleggslidelser. Doseringen varierte og distribueringen varierte. Utfallsmålene var til dels ulikt målt, operasjonalisert og rapportert på tvers av studiene.

Vi har imidlertid satt studiene sammen i et forest plot for å visualisere estimatene fra hver enkeltstudie når det gjelder dødsfall og retensjon. For retensjon fant vi en heterogenitet på 94 % da vi forsøkte å slå sammen resultatene i en meta-analyse. Det betyr at studiene også har en statistisk variasjon som er så høy at det vil være lite meningsfylt å presentere et samlet effektestimat.

Dødsfall

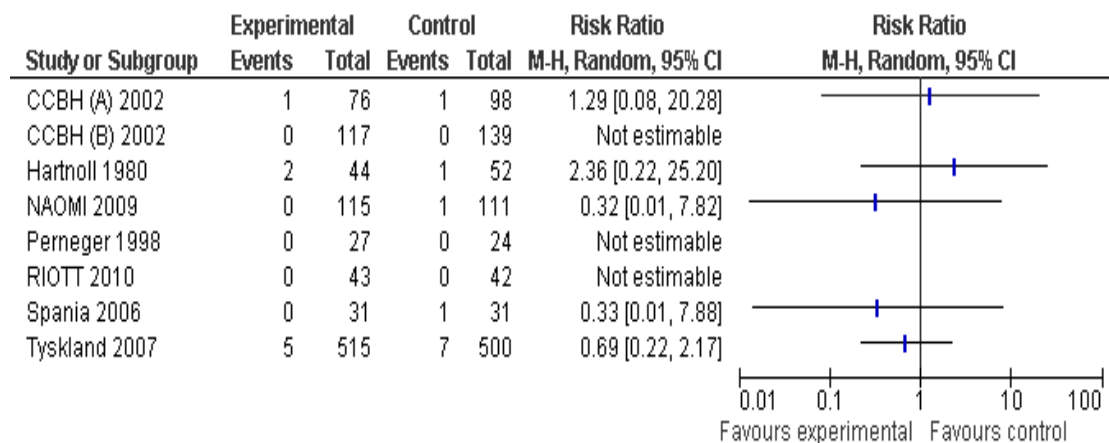
Alle de fire inkluderte studiene i den systematiske oversikten rapporterte antall dødsfall og eventuelle årsaker til disse. I to av studiene var det ingen dødsfall. I én studie døde det en person både i tiltaksgruppa og i kontrollgruppa av årsaker som ikke var tilknyttet studien (15). Selvmord var mest sannsynlig dødsårsak i en studie der to deltakere døde i heroingruppa og en i metadongruppa døde.

Tabell 4a: Dødsfall

Referanse og land	Events/antall heroin	Events/antall metadon	Effektstørrelse - RR	Kommentar
Inhalert heroin				
Studie (land), årstall Van den Brink, Nederland CCBH B 2002	0/117	0/139	Ikke kalkulert	Ukjent dosering
Injisert heroin (diacetylmorfin)				
<i>Lav dose (gjennomsnittlig dosering på under 400 mg)</i>				
March, Spania, 2006	0/31	1/31	0,33	
Oviedo-Joekes NAOMI-Canada, 2009	0/115	1/111	0,32	
Strang RIOTT-England 2010	0/43	0/42	Ikke kalkulert	
<i>Høy dose (gjennomsnittlig dosering på over 440 mg)</i>				
Perneger, Sveits, 1998	0/27	0/24	Ikke kalkulert	
Haasen, Tyskland, 2007	5/515	7/500	0,69	
<i>Mangelfull rapportering om dosering</i>				
Hartnoll, England, 1980	2/44	1/52	2,36	
van den	1/76	1/98	1,29	

Brink, Nederland CCBH A, 2002				
-------------------------------------	--	--	--	--

Figur 1: Forest plot på utfallet dødelighet



I de fire nyere enkeltstudiene var dødelighet rapportert og det ser ut til at dødeligheten er lav i studier med lav oppfølgingstid slik som i den nyeste engelske studien og i den sveitsiske. I den tyske studien som hadde flest deltakere, var det mange dødsfall sett i forhold til de andre studiene. Forskjellen var allikevel ikke stor mellom de to gruppene, og med så få hendelser kan det være tilfeldigheter som gjør at det var færrest dødsfall i gruppa som fikk heroinassistert substitusjonsbehandling.

Tabell 4b: Dødsfall presentert kronologisk

Referanse, år og land	Totalt antall dødsfall i meta-dongruppa	Totalt antall dødsfall i heroingruppa
Hartnoll, England, 1980,	1 (Selvmord var sannsynlig dødsårsak)	2 (Selvmord var sannsynlig dødsårsak)
Perneger, Sveits 1998	Ved seks måneder: 0	0
van den Brink, CCBH (A) 2002, Nederland	1 (Trafikkulykke)	1 (Naturlig dødsfall timer etter en alvorlig uheldig hendelse)
van den Brink, CCBH (B) 2002, Nederland	0	0

March, Spania, 2006 (16)	Ved ni måneder: 1 (Én person døde på grunn av en kombinasjonsdose av kokain og heroin)	0
Haasen, Tyskland, 2007 (8-10)	7 (Ingen var relatert til medikamentbruken)	5 (Ingen var relatert til medikamentbruken)
Oviedo-Joekes, NAOMI-Canada, (7;17;18) 2009	1 (Én person døde av opioid overdose)	0
Strang, RIOTT-England, 2010 (6)	Ved 26 uker 0	0

Totalt på tvers av studiene er det stort sett få dødsfall, men det er mange sett ut fra at den samlede sum av deltakere er under 2000 pasienter og at oppfølgingstiden er såpass kort som inntil ett år.

Retensjon i behandling

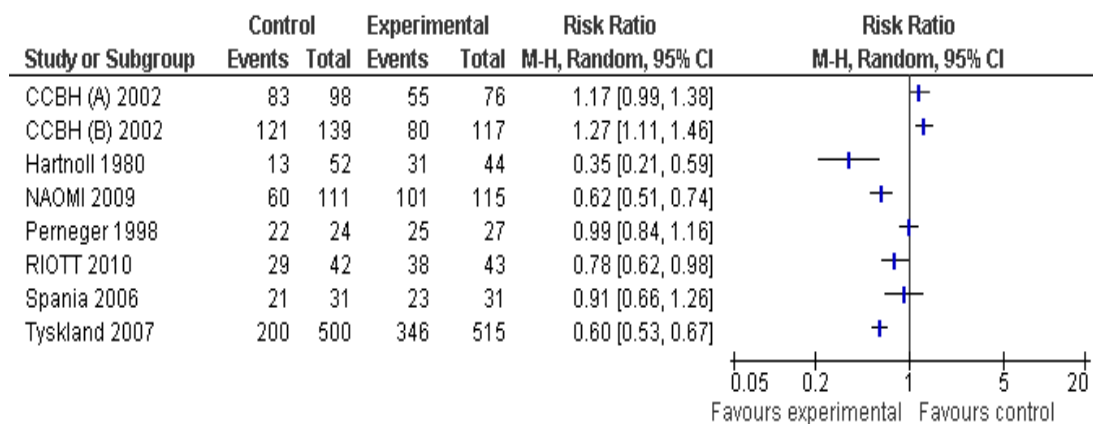
Med retensjon i behandling menes tiden deltakerne er i behandling. Dette utfallsmålet brukes gjerne fordi det hevdes at flere rusavhengige faller ut av behandlingsopplegget uten at behandlingsresultatet er optimalt. Effektestimatene fra de fire eldste studiene er hentet fra den systematiske oversikten (15). Fra de fire nyeste studiene har vi hentet ut data og vi foretatt kalkulering av risk ratio selv for en av studiene.

Tabell 5a: Retensjon

Referanse og land	Events/antall heroin	Events/antall metadon	Effektstørrelse - RR, (med 95% CI)	Kommentar
Inhalert heroin				
Studie (land), årstall Van den Brink, Nederland CCBH B 2002	80/117	121/139	0,79 (0,68 - 0,90)	Ukjent dosering

Injisert heroin (diacetylmorfin)				
<i>Lav dose (gjennomsnittlig dosering på under 400 mg)</i>				
March, Spania, 2006	23/31	21/31	1,095 (0,8 - 1,51)	
Oviedo- Joeke NAOMI- Canada, 2009			1,62 (1,35-1,95)	I den Canadiske studien var det kun oppgitt prosentvise tall: 87,8 % retensjon i heroin-gruppa versus 54,1 % i meta-dongruppa.
Strang RIOTT- England 2010	38 / 43	29 / 42	1.2799 (1.0172 til 1.6103)	Ikke rapportert, men vi kalkuler-te den
<i>Høy dose (gjennomsnittlig dosering på over 440 mg)</i>				
Perneger, Sveits, 1998	25/27	22/24	1,01 (0,86 - 1,19)	
Haasen, Tyskland, 2007	346/515	200/500	1,68 (1,48 -1,9)	
<i>Mangelfull rapportering om dosering</i>				
Hartnoll, England, 1980	31/44	13/52	2,82 (1,70 - 4,68)	
van den Brink, Ne- derland CCBH A, 2002	55/76	83/98	1,17 (0,99 -1,38)	

Figur 2: Forest plot på utfallet retensjon i behandling



Alle de tre nyeste studiene viser resultater i favør av heroinassistert substitusjonsbehandling. For inhalerende heroinavhengige som deltok i den ene nederlandske studien (2002B), var det en positiv effekt for metadonassistert substitusjonsbehandling. Også for injiserende heroinassistert substitusjonsbehandling i den nederlandske studien gikk resultatet i favør av metadonassistert substitusjonsbehandling.

Tabell 5b: Retensjon fremstilt kronologisk

Referanse og land	Antall deltagere fremdeles i behandling/ Antall deltagere totalt	Effektstørrelse - RR, (med 95% CI)
Hartnoll, England, 1980	31/44 Heroin versus 13/52 Metadon	2,82 (1,70 - 4,68)
Perneger, Sveits, 1998 ved 6 mndr.	25/27 Heroin og mulighet for metadon versus 22/24 Metadon	1,01 (0,86 - 1,19)
van den Brink, CCBH (A) Nederland, 2002	55/76 Heroin og metadon versus 83/98 Metadon	1,17 (0,99 - 1,38)
van den Brink, CCBH (B) Nederland, 2002,	80/117 Heroin og metadon versus 121/139 Metadon	0,79 (0,68 - 0,90)
March, Spania, 2006 ved 9 måneder	23/31 i heroin (74,2 %) versus 21/31 (67,7 %) på metadon.	1,095 (0,8 - 1,51)
Haasen, Tyskland, 2007	67,2% altså 346/515 i heroingruppa versus 40 % altså 200/500 på metadon	1,68 (1,48 - 1,9)
Oviedo-	I den Canadiske studien var det kun oppgitt	1,62

Joeke NAO- MI-Canada, 2009	prosentvise tall: 87,8 % retensjon i heroingruppa versus 54,1 % i metadongruppa.	(1,35-1,95)
Strang RIOTT- England 2010	Ved 26 uker: 81% (34 av de 42 som ble randomisert) retensjon hos de som injiserte metadon, 88% (38 av de 43 som ble randomisert) retensjon i heroingruppa, 69% (29 av de 42 som ble randomisert) retensjon i ordinær oral metadon	Ikke rapportert, men vi kalkulerte den til: 1.2799 (1.0172 til 1.6103) for sammenligning- en OM versus HAB

En fortolkning av risk ratio (RR) er at hvis RR er større enn 1, er risikoen for å forbli i behandlingen større i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen. Hvis RR er mindre enn 1, er risikoen større i kontrollgruppen enn i intervensjonsgruppen og tolkes da i favør av metadonassistert substitusjonsbehandling. Der det er en bred spredning rundt effekttestimatet kan det for eksempel skyldes at studien hadde få deltagere.

Illegale rusmidler

Data var tilgjengelig, og presentert, i den systematiske oversikten for minst en av studiene på utfallet bruk av illegale rusmidler (15). I alle de nyere enkeltstudiene fremkom det også data om bruk av illegale rusmidler, og vi har listet dem opp i tabellen nedenfor.

Tabell 6a: resultater om bruk av illegalt gate-heroin

Referanse og land	Events/antall heroin	Events/antall metadon	Effektstørrelse	Kommentar
Inhalert heroin				
Studie (land), årstall Van den Brink, Nederland CCBH B 2002				Ikke egne data for dette utfallet Ukjent dosering
Injisert heroin (diacetylmorfin)				

<i>Lav dose (gjennomsnittlig dosering på under 400 mg)</i>				
March, Spania, 2006	Ved oppfølgingsmålingen var altså gjennomsnittlig antall dager det ble rapportert bruk av heroin 8,3	Ved oppfølgingsmålingen var altså gjennomsnittlig antall dager det ble rapportert bruk av heroin 16,9	Den absolutte forskjellen oppgitt i mean ratio var 2.36 og i antall dager var det en reduksjon på 6.5 for de som var i metadongruppa mot en reduksjon på 15.3 for de som var i HAB.	Ved oppfølgingsmålingen var altså gjennomsnittlig antall dager det ble rapportert bruk av heroin 8,3 i HAB mot 16,9 hos metadongruppa
Oviedo-Joekes NAOMI-Canada, 2009	Endring fra 26.6 til 5.3 dager	Endring fra 27.4 til 12 dager		
Strang RIOTT-England 2010	Total avhold fra illegalt gateheroin var 37 % ⁶ .	Total avhold fra illegalt gateheroin var 8 % av de som fikk oralt metadon ⁷ .		
<i>Høy dose (gjennomsnittlig dosering på over 440 mg)</i>				
Perneger, Sveits, 1998				Et fåtall i heroin-gruppa brukte gateheroin mot flesteparten i kontroll-gruppa
Haasen, Tyskland, 2007	Intensiv bruk ble redusert fra å være cirka 23 dager ned til cirka 3 dager i	Intensiv bruk ble redusert fra å være cirka 23 dager til cirka 7 dager		
<i>Mangelfull rapportering om dosering</i>				
Hartnoll, England, 1980				Alle deltakerne fortsatte å bruke gateheroin
van den Brink, Nederland CCBH A,				Ikke egne data for dette utfallet

⁶ De selv rapporterte data om avhold fra illegal gateheroin ved uke 23-26 ble bedømt som sammenlignbare med resultatene innhentet via urinprøver.

⁷ De selv rapporterte data om avhold fra illegal gateheroin ved uke 23-26 ble bedømt som sammenlignbare med resultatene innhentet via urinprøver.

2002				
------	--	--	--	--

Bruk av illegalt rusmiddel, gateheroin i løpet av behandlingen:

Dette ble registrert ved hjelp av selvrapporterte data. For den eldste primærstudien, som var utført i England, ble det påvist at alle deltakerne fortsatte å bruke gateheroin. Dette sto i motsetning til studien utført i Sveits, som viste at bare et fåtall i heroingruppa fortsatt brukte gateheroin, mot flesteparten i kontrollgruppa. Fra de to Nederlandske studiene fantes det ikke egne data for dette utfallet. I den spanske studien ble det utført oppstartsmålinger om antall dager per måned hvor deltakerne hadde brukt gateheroin og ved oppfølgingstidspunktet 9 måneder. Begge gruppene hadde redusert bruken av illegal heroin (antall dager per måned). Den absolutte forskjellen oppgitt i mean ratio var 2.36 og i antall dager var det en reduksjon på 6.5 for de som var i metadongruppa mot en reduksjon på 15.3 for de som var i HAB. Ved oppfølgingsmålingen var altså gjennomsnittlig antall dager det ble rapportert bruk av heroin 8,3 i HAB mot 16,9 hos metadongruppa (16). Den canadiske studien rapporterte også om gjennomsnittlig (mean) antall dager bruk av illegal heroin ved oppstart og ved 12 måneders oppfølging. De så en endring fra 26.6 til 5.3 dager i heroingruppa mot 27.4 til 12 dager i metadongruppa (18). Fra den tyske studien rapporteres det om reduksjon i bruken av illegal gateheroin, spesielt i gruppa som var randomisert til heroin. Gjennom selvrapporterte data for antall dager bruk av illegal heroin i løpet av siste måned viste det seg at spesielt intensiv bruk ble redusert fra å være cirka 23 dager i begge gruppene ned til cirka 3 dager i heroingruppa og ned til cirka 7 dager i metadongruppa. I henhold til ITT-analysen var det reduksjon på 69,1 % i heroingruppa mot 55,2 % i metadongruppa hvilket ga en oddsrate på 1,85 og (CI 1,43-2,40). Derimot var effekten høyere i per protokoll analysen med henholdsvis 73,1 % i heroingruppa versus 51,5 % i metadongruppa. Her ble oddsraten 2,64 (CI 1,80-3,88). Selvrapporterte data ble også kontrollmålt opp mot mer objektive målinger i form av urinprøver ved 6 og 12 måneders oppfølging og håranalyser (8). I alle de fire nyeste studiene rapporteres det om reduksjon i bruken av illegalt gateheroin for både kontroll og intervensjonsgruppene, men totalt sett er reduksjonen sterkest i gruppa som fikk heroinassistert substitusjonsbehandling.

Tabell 6b: resultater presentert kronologisk om illegale rusmidler

Referanse og land	Gateheroin	Illegale rusmidler, annet enn heroin
Hartnoll, England 1980	Alle deltakerne fortsatte å bruke gateheroin	Ikke signifikante effekter for bruk av barbiturater, amfetamin og kokain
Perneger, Sveits 1998	Et fåtall i heroingruppa brukte gateheroin mot flesteparten i kontrollgruppa	Ikke-signifikante effekter med unntak av bruk av benzodiazepiner der syv i metadongruppa brukte dette mot ingen i heroin-

Referanse og land	Gateheroin	Illegale rusmidler, annet enn heroin
		gruppa ved oppfølgingstidspunktet
van den Brink, CCBH (A) , Nederland 2002	Ikke egne data for dette utfallet	Ikke egne data for dette utfallet
van den Brink, CCBH (B) , Nederland 2002	Ikke egne data for dette utfallet	Ikke egne data for dette utfallet
March, Spania, 2006 ved 9 måneder	Den absolutte forskjellen oppgitt i mean ratio var 2.36 og i antall dager var det en reduksjon på 6.5 for de som var i metadongruppa mot en reduksjon på 15.3 for de som var i HAB. Ved oppfølgingsmålingen var altså gjennomsnittlig antall dager det ble rapportert bruk av heroin 8,3 i HAB mot 16,9 hos metadongruppa	Den spanske studien rapporterer ikke om noen målinger utført på dette utfallet og det er heller ikke oppgitt om bruk av andre illegale rusmidler ved oppstart (baseline)
Haasen, Tyskland, 2007	Intensiv bruk ble redusert fra å være cirka 23 dager i begge gruppene ned til cirka 3 dager i heroingruppa og ned til cirka 7 dager i metadongruppa	Moderat reduksjon i kokainbruket
Oviedo-Joekes NAOMI-Canada, 2009	Endring fra 26.6 til 5.3 dager i heroingruppa mot 27.4 til 12 dager i metadongruppa	Ikke signifikant reduksjon i gjennomsnittlig antall dager bruk av kokain
Strang RIOTT-England,	Sannsynlighet for behandlingsrespons mellom de som fikk heroin opp mot de som fikk vanlig me-	Den nyeste engelske studien rapporterer ikke om noen målinger utført på dette utfallet

Referanse og land	Gateheroin	Illegale rusmidler, annet enn heroin
2010 ved 26 uker (6)	tadon (oralt) ga en OR på 8,17 (CI:2,88-23,16) ved uke 26 ⁸ Total avhold fra illegalt gateheroin var 18 % av de som fikk injisert metadon, 37 % av de som fikk injisert heroin og 8 % av de som fikk oralt metadon ⁹ .	

Bruk av andre illegale rusmidler:

Det var ikke presentert tall, men i den eldste engelske studien skrev forfatterne at det ikke var signifikante effekter for bruk av barbiturater, amfetamin og kokain. Fra primærstudien i Sveits ble det rapportert om ikke-signifikante effekter med unntak av bruk av benzodiazepiner. Der ble det vist at syv i metadongruppa brukte dette mot ingen i heroingruppa ved oppfølgingstidspunktet. Fra de to nederlandske studiene fantes det ikke egne data for dette utfallet. I den canadiske studien var reduksjonen i gjennomsnittlig antall dager bruk av kokain ikke signifikant endret (18). I den tyske studien rapporteres det om moderat reduksjon i kokainbruken. Gjennom selvrapporterte data som støttes av ukentlige urinprøver og håranalyser, viste det seg at spesielt intensiv bruk ble redusert fra 29,5 til 17,2 % i heroingruppa versus 31,6 til 22,4 % i metadongruppa (8). Den spanske studien rapporterte ikke om noen målinger utført på dette utfallet og det er heller ikke oppgitt om bruk av andre illegale rusmidler ved oppstart (baseline) (16). Den nyeste engelske RIOTT-studien vil publisere resultater på dette utfallet ved en senere anledning. Samlet sett ser det ikke ut til at reduksjonen i bruken av andre illegale rusmidler er større for gruppen deltakere som får heroinassistert substitusjonsbehandling.

Overdoser og andre alvorlige uheldige hendelser

Uheldige hendelser var omtalt i den systematiske oversikten. I to av studiene rapporteres det om alvorlige uheldige hendelser, stort sett epileptiske anfall, tilknyttet både metadon og heroingruppene (15). Materialet fra de nyere enkeltstudiene ga mer dokumentasjon på uheldige hendelser inklusiv overdose (serious adverse events). I den tyske studien rapporteres det om 315 alvorlige uheldige hendelser, både epileptiske anfall tilknyttet metadon og heroingruppen. 177 av de 315 alvorlige uheldige hendelsene skjedde i henhold til ITT-analysen blant deltakere i heroingruppa sammenlignet med 138 hendelser i metadongruppa. Det rapporteres også om pustestopp blant deltakere i heroingruppa som kan skyldes (illegalt) bruk av

⁸ Behandlingsrespons ble definert til reduksjon i regulært bruk av illegal gateheroin som 50 % eller flere negative urinprøver ved måletid uke 14-26.

⁹ De selv rapporterte data om avhold fra illegal gateheroin ved uke 23-26 ble bedømt som sammenlignbare med resultatene innhentet via urinprøver.

benzodiazepiner (8). I den spanske studien rapporteres det syv uheldige hendelser i begge gruppene, inklusive at én person i metadongruppen døde (16). Fem av de syv uheldige hendelsene i heroingruppa skyldtes muligens forgiftning og overdose på grunn av bruk av et annet rusmiddel i tillegg til heroin. Overdose var registrert som en alvorlig uheldig hendelse selv om deltakeren kom seg kun få minutter etter at motgift/antagonist var satt. I den canadiske studien var det rapportert om totalt 79 alvorlige hendelser på til sammen 54 av deltakerne. 18 tilfeller omhandlet 18 personer fra metadongruppa versus 51 tilfeller (27 personer) i heroingruppa og 10 tilfeller (hos 5 personer) i gruppa som fikk ”hydromorphone” (18). Overdoser og anfall (seizures) utgjorde 20 av de 79 tilfellene og forekom hos 18 pasienter hvorav ingen tilhørte metadongruppa. I den nyeste engelske RIOTT-studien ble det rapportert om 20 alvorlige uheldige hendelser, men kun 3 ble, av en lege, bedømt til å være legemiddelrelatert. 2 av de 3 overdosene hendte i heroingruppa sammenlignet med én overdose hos en av deltakerne i gruppa som fikk injisert metadon. Alle tilfellene av overdose ble behandlet med oksygen og intramuskulær nalokson og de fikk en ikke-dødelig utgang og resulterte heller ikke i sykehusopphold for pasientene (6).

Totalt er det grunn til å forvente at når heroin injiseres vil det oppstå uheldige hendelser, blant annet overdoser, pustestopp og epileptisk-lignende anfall. På grunn av disse alvorlige uønskede hendelser tilknyttet utdelingen av heroin har det vært nødvendig å ha helsepersonell tilstede slik at overdosen ikke får et dødelig utfall.

Livskvalitet – velferd

Tabell 7: Resultater om livskvalitet presentert kronologisk

Referanse og land	Effekt	Livskvalitet – velferd
Ferri oppsummerte fra: Hartnoll 1980, England, Perneger, Sveits 1998, van den Brink, CCBH (A) 2002, Nederland, og van den Brink, CCBH (B) 2002, Nederland	≈	Utfallet var operasjonalisert til arbeidstilknytning og stabilt parforhold. Det rapporteres om hovedsaklig ikke statistisk signifikant effekt.
March, Spania, 2006 ved 9 måneder	≈ + MAB	Det var ingen forskjell mellom gruppene for utfallet familie og For sosial fungering var det litt større forbedring i metadon-

		sosiale rela- sjoner	gruppa enn for heroin- gruppa
Haasen, Tyskland, 2007		Det rapporteres ikke om noen målinger utført på det- te utfallet	
Oviedo-Joekes NAOMI-Canada, 2009	+ HAB	For heroingruppa var det større forbedringer enn i me- tadongruppa med henhold til arbeidssituasjon, familie og sosial relasjoner	
Strang RIOTT- England, 2010		Ikke rapportert	

Fra den systematiske oversikten fremkom det at velferd gjennom sosial fungering (arbeidstilknytning og stabilt parforhold) hovedsakelig ikke ble statistisk signifikant endret og stort sett var situasjonen den samme for pasientene i løpet av den 12-måneders lange oppfølgingsperioden (15). Studiene benyttet standardiserte måleinstrumenter for best å fange opp dokumentasjon om disse utfallene. Av de fire nyere enkeltstudiene var det kun informasjon fra to av studiene på dette utfallet. I den spanske studien var sosial fungering og familieforhold forbedret fra oppstart til oppfølgingstidspunktet (9 måneder) i begge gruppene og de skriver at det var ingen forskjell (mean difference) mellom gruppene for utfallet familie og sosiale relasjoner, men for sosial fungering var det litt større forbedring i metadongruppa enn for heroingruppa (16). I den canadiske studien var det rapportert kvalitativt om signifikante forbedringer på flere variabler i begge gruppene. For heroingruppa var det større forbedringer enn i metadongruppa med hensyn til arbeidssituasjon, familie og sosial relasjoner (18). Fra den tyske studien rapporteres det ikke om noen målinger utført på dette utfallet (8). Resultatene for utfallet psykososial og generell helse i den nyeste engelske studien er ikke publisert enda (6).

Utfallsmål på livskvalitet og velferd i studiene som hittil er publisert, er ikke entydige og gir ikke grunnlag for å si at en av substitusjonsbehandlingene har bedre effekt enn den andre.

GRADERING AV DOKUMENTASJONEN

Tabell 8 viser kvaliteten på dokumentasjonen for utfallet retensjon. Tabellen viser at vi graderte alle utfallene for hver sammenligning ned til svært lav kvalitet. Det samme vil være tilfellet for dødelighet og de andre utfallene. Siden det ikke var hensiktsmessig å gjennomføre meta-analyser av studienes effektestimater kunne vi hel-

ler ikke gradere alle de åtte studiene samlet per utfallsmål. Vi graderte derfor hvert utfallsmål i hver sammenligning. Hver enkeltstudie utgjorde altså en sammenligning.

Når effektestimaterne stammer fra en enkeltstudie er det vanskelig å få tilstrekkelig antall deltakere eller observasjoner for utfallet, for eksempel på dødelighet, og det vil derfor være naturlig å trekke ned kvaliteten fordi kunnskapsgrunnlaget ikke er presist nok og har store feilmarginer. Enkeltstudiene som danner grunnlaget for graderingen, har enkelte uklare elementer i ROB, noe som gir grunnlag for nedgradering. Vi graderte også ned på grunn av indirekthet (overførbarhet) primært fordi vi ikke vet om studienes resultater lar seg overføre til vår norske kontekst, men også fordi det i studiene var en møysommelig prosess rundt selekteringen av inkluderbare pasienter før randomiseringen, noe som gir grunn til å tro at kun de mest motiverte ble rekruttert. Avslutningsvis tror vi at det er en mulighet for publikasjonsskjevheter i det inkluderte materialet fordi det tidligere er dokumentert at studier på dette feltet ikke nødvendigvis publiseres (19).

Oppsummert kan vi si at dokumentasjonen for alle sammenligningene og utfallsmålene er av svært lav kvalitet og at alle resultatene derfor er svært usikre.

Tabell 8: Kvaliteten på dokumentasjon for utfallet retensjon per sammenligning/studie basert på GRADE

Utfallet retensjon (tid i substitusjonsbehandling)	Totalt antall deltakere i studien	Heroin sammenlignet med metadon	Kvalitet på dokumentasjonen
England 1980	96	455 flere per 1000 (Fra 175 flere til 920 flere)	⊕○○○ Svært lav
Sveits 1998	51	9 flere per 1000 (Fra 128 færre til 174 flere)	⊕○○○ Svært lav
Nederland 2002A	174	144 flere per 1000 (Fra 8 færre til 322 flere)	⊕○○○ Svært lav
Nederland 2002B (inhalerende heroin)	256	183 færre per 1000 (Fra 87 færre til 279 færre)	⊕○○○ Svært lav
Spania 2006	62	64 flere per 1000 (Fra 135 færre til 345 flere)	⊕○○○ Svært lav
Tyskland 2007	1015	272 flere per 1000 (Fra 192 til 360 flere)	⊕○○○ Svært lav
Canada 2009	251	335 flere per 1000 (Fra 189 til 514 flere)	⊕○○○ Svært lav
England 2010	127	193 flere per 1000 (Fra 12 til 421 flere)	⊕○○○ Svært lav

*Tallene i parentes viser en spennvidde for tiltakets effekt. Det er 95 % sannsynlig at effekten ligger et sted innenfor denne spennvidden.

Diskusjon

Vi har ikke kunnet gi klare svar på problemstillingene i denne rapporten fordi kvaliteten på dokumentasjonen ble gradert til svært lav. Tidligere har det, ut fra et klinisk og forskningsmessig perspektiv, blitt hevdet av blant annet norske forskere og klinikere, at heroinassistert behandling for en viss gruppe heroinavhengige ser ut til å være et lovende tiltak (1).

Forskere har tidligere konkludert at selv med de metodologiske svakhetene har resultatene fra de eksisterende randomiserte, kontrollerte studiene generelt sett indikert at heroinassistert substitusjonsbehandling fører til forbedret behandlingsretensjon, forbedret generell helse, forbedret psykososial fungering og reduksjon i selvrapportert bruk av illegal gateheroin og metadon (12).

Etter å ha utført flere statistiske tester og modelleringer konkluderte forfatterne bak den spanske studien med at heroinassistert substitusjonsbehandling gir bedre retensjon i behandling sammenlignet med metadonassistert substitusjonsbehandling for en undergruppe av heroinbrukere (5). Forfatterne foretok sannsynlighetsberegninger og kalkulerte behandlingsresponsen til 70,4 % blant de 27 deltakerne i heroinassistert substitusjonsbehandling mot kun 34,8 % behandlingsrespons i kontrollgruppa.

Noen andre land har allerede innført heroinassistert substitusjonsbehandling. Fra og med 2010 er eksempelvis heroinassistert substitusjonsbehandling tilgjengelig i Danmark.

Vi vil diskutere konklusjoner fattet av forskere og klinikere i nærmere detalj senere, men først vil vi si litt om styrken og svakheten til selve dokumentasjonsgrunnlaget som vi baserer oss på.

STYRKER OG SVAKHETER

Vi har beskrevet resultatene fra de inkluderte studiene, men vi har ikke vektet og slått sammen effektestimater til et felles estimat (romben/diamanten i meta-analyser).

Den viktigste årsaken til å ikke lage meta-analyser er at studiene er for ulike. Det helhetlige substitusjonsbehandlingsopplegget varierte over tid, behandlingssted og på tvers av landegrensene. Videre er dosering og måten heroinen inntas forskjellig i alle studiene. Studiene er videre utført i seks ulike land over en periode på 30 år. Det er ulikheter med tanke på behandlingssammenheng på tvers av studiene. Ulikheter med andre komponenter enn selve utdelingen av heroin er derfor naturlig å forvente å finne. Det er forskjellige betingelser i og rundt (det eksperimentelle) behandlingsopplegget som også kan være med på å påvirke effektene av tiltaket. Rammene i behandlingsopplegget som er annerledes på tvers av land, kan eksempelvis være det organisatoriske opplegget, personalet som arbeider i opplegget og de mulige ulike psykososiale behandlingsoppleggene som finnes på tvers av studiene.

I tillegg til disse rammebetingelsene som kan påvirke behandlingseffekt, mistenker vi at det er ulikheter mellom studiene med hensyn til pasientpopulasjonene, operasjonalisering av utfallsmåling (spesielt på retensjon i behandling) og tidspunkt for denne, og intervensjonene slik som dosering av metadon og mulighetene for å ta med seg metadon hjem.

Vi valgte å ta inn resultatene fra en systematisk oversikt av høy kvalitet publisert i Cochrane-biblioteket i 2005 (15). Vi søkte systematisk etter nyere effektforskning og fant fire nye enkeltstudier. Vi tror derfor ikke at vi har mistet relevant publisert forskningslitteratur, men studier som ikke har dokumentert effekt eller som påviser negative effekter blir ikke publisert i samme grad som forskning som dokumenterer de positive effektene (19). Vi søkte i databasen CENTRAL til Cochrane-biblioteket fordi det har gode rutiner for å hånd søke frem upubliserte forskningsfunn fra konferansmateriale, nettsider og andre kilder som vi vanligvis kaller grå litteratur og som ikke fanges opp i de fleste databasene som hovedsaklig inkluderer publisert forskning fra eksempelvis tidsskrifter. Men samtlige av studiene vi inkluderte var publisert, noe som gjør oss usikre på om vi kan ha gått glipp av upublisert forskning.

VALG AV UTFALLSMÅL

Et av hovedutfallene i vårt arbeid var retensjon i behandling. Dette ble valgt fordi substitusjonsbehandling med metadon og/eller heroin har som formål å få deltakerne til å stå i behandling lenge nok til at helseforholdene er stabilisert. For øvrig er retensjon vanligvis et prosessmål, ikke et utfallsmål, for behandling. Når det gjelder

denne pasientpopulasjonen tror vi, med basis i antakelser, at kronisk heroinavhengige best øker sjansene for langsiktige positive utfall gjennom kontinuerlig og langvarig deltakelse i gode behandlingsopplegg.

Dødelighet var det andre viktige utfallsmålet vi ønsket informasjon om. Dette viste seg noe vanskelig ettersom det forelå lite informasjon om dette, og få hendelser. En nøye gjennomgang av den kvalitative informasjonen som var presentert, ga oss informasjon fra noen av studiene og vi valgte derfor å videreformidle dette på samme måte som det var presentert i den systematiske oversikten og påfølgende primærstudier.

OVERFØRBARHET

Det er vanskelig å vite hvorvidt resultatene fra studiene utført i andre land lar seg overføre til Norge i dag. De tre nyeste studiene indikerer at retensjon i behandling øker og at den illegale bruken av gateheroin reduseres. På kort sikt er det derimot ikke grunn til å tro at dødelighet vil gå kraftig ned eller at livskvalitet vil forbedres hvis man ser på resultatene fra Europa og Canada.

Selv med dagens dokumentasjonsgrunnlag har det i andre land vært vanskelig å få gjennomslag for å behandle heroinavhengige med heroin på grunn av stigma og politiske og etiske forhold (7). Enkelte mener at selv om heroinassistert substitusjonsbehandling virker i noen land, trenger det ikke å virke i deres eget land på grunn av kulturelle og samfunnsmessige forhold (7). I England brukes heroin ikke bare som substitusjonsbehandling for opioidavhengige, men det gis også som smertelindring til enkelte pasienter som har hatt hjerteinfarkt og lungeødem og mot smerter etter operasjon (20). Å overføre resultater fra forskning utført i andre land til Norge kan være en utfordring, spesielt når resultatene fra enkeltstudiene viste seg å være inkonsistente (15). Det er også ekstra problematisk når det er uklarerhet rundt studienes rapportering og kvalitet. I den systematiske oversikten ble det videre påpekt at resultatene gikk i favør av heroinbehandling, men at studiene som var inkludert presenterte resultater hvor metadonassistert behandling var lett tilgjengelig og med pasienter som allerede hadde falt fra metadonassistert behandling. Det synes altså som om dette tiltaket kan passe for en selektiv gruppe og kun der metadon er lett tilgjengelig.

Resultatene her var inkonsistente innad og på tvers av studiene. Det betyr at man bør prioritere hvilke mål som er viktigst ved bruk av HAB. For enkelte utfall ser det ut som om resultatene er mer lovende enn for andre utfall. Oppfølgingstiden i studiene varierte noe, men stort sett var det kun informasjon om effekt etter ett år i behandling. I den nyeste engelske RIOTT-studien var det kun resultater tilgjengelig for inntil 26 uker. Det er kanskje en mulighet for at kronisk avhengighet tar lengre tid å behandle enn 26 uker, men det lovende resultatet fra England gjaldt altså kun be-

handlingsretensjon og behandlingsrespons i form av redusert bruk av illegal gateheroin. Å forbedre deltakernes livskvalitet i løpet av ett år synes vanskeligere. Det er trolig at målgruppen for heroinassistert substitusjonsbehandling må ha langsiktig fokus på behandling dersom man ikke bare vil redde liv og redusere bruken av illegale rusmidler, men også forbedre livskvalitet gjennom sosial fungering og velferd.

Studiene vi fant sammenlignet heroinassistert substitusjonsbehandling med vanlig legemiddelassistert behandling. I de fleste studiene ble det i tillegg gitt tilbud om metadon som supplement eller doser å ta med hjem i helger/ferier. Der dette var nærmere beskrevet var det metadonassistert behandling som var vanlig legemiddelassistert behandling. I studien fra Canada argumenteres det for at metadon er det beste substitusjonsmiddelet fordi det er bedre enn buprenorfin (18). Argumentasjonen deres baserer seg på en Cochrane-oversikt fra 2008 om buprenorfin versus placebo versus metadon. Verdens helseorganisasjon åpner for at både metadon og buprenorfin har sterk evidensbasis og er derfor på listen over essensielle medisiner (4).

Materialet vårt i denne rapporten er altså kun overførbart til personer som ellers ville kvalifisere for legemiddelassistert behandling. De positive effektene favoriserer heroinassistert substitusjonsbehandling, men innenfor et meget spesifikt organisatorisk rammeverk. Tiltaket avhenger av at helsepersonell er tilstede, og at akutt medisinsk hjelp er innen rekkevidde. Metadon, eller annen substitusjonsbehandling, var i de fleste studiene tilgjengelig for de som fikk heroin enten som supplement eller for å ta med seg ved lengre opphold borte fra behandlingsstedet/klinikken.

Overførbarheten fra den omtalte CCBH B-studien (2002, Nederland) er omdiskutert ettersom vi i Norge i stor grad har injiserende opioidavhengige, mens det i CCBH-B var røykende opioidavhengige. Resultatene fra denne studien må derfor tolkes med forsiktighet dersom de skulle overføres til vår kontekst.

Den eldste engelske studien ble utført på 1970-tallet og resultatene derfra er muligens ikke særlig egnet til å la seg overføre til dagens kliniske praksis i Norge.

De tre ulike intervensjonene i den nyeste engelske RIOTT-studien er av spesiell interesse da de blant annet presenterer bedre resultater både for gruppa som fikk heroinassistert substitusjonsbehandling, men også bedret resultat for gruppa som fikk injisert metadon sammenlignet med de som fikk tradisjonell (oralt) metadonassistert substitusjonsbehandling.

DISKUSJON OM KONKLUSJONENE I DE INKLUDERTE STUDIENE

I vårt arbeid stilte vi strenge krav til at dokumentasjonsgrunnlaget skulle være systematiske oversikter av høy kvalitet eller randomisert, kontrollerte studier. Til sammen ble åtte slike studier identifisert. Til tross for dette relativt omfattende kunnskapsgrunnlaget kan vi likevel ikke besvare problemstillingen om effekten av tiltaket. Årsaken til dette er at vi graderer det samlede kunnskapsgrunnlaget til å være av svært lav kvalitet til tross for at randomiserte, kontrollerte studier i utgangspunktet er gradert til høy kvalitet. Vi stiller altså strenge krav når vi graderer dokumentasjonen. Det er ikke alle som bruker samme verktøy for vurdering og gradering som det vi gjør og av den grunn kan det tenkes at ulike kunnskapsmiljø kommer til ulike konklusjoner. Forskere og klinikere ved Norges fremste kunnskapsmiljø for rus og avhengighet har allerede, på bakgrunn av samme kunnskapsgrunnlag som det vi har tilgjengelig, konkludert med at heroinassistert substitusjonsbehandling ser ut til å være et lovende tiltak for en gruppe av heroinavhengige som er vanskelig å nå ut til (1).

De påfølgende konklusjonene fra forfatterne av de nyere enkeltstudiene gir støtte til HAB for en nøyse selektert gruppe av heroinavhengige pasienter.

Tabell 9: Konklusjoner

Referanse og land	Konklusjoner¹⁰
March, Spania, 2006 - (16)	”Studien antyder at medisinsk foreskrevet intravenøst heroin (diacetylmorfin) er sikkert og levedyktig i vår kontekst. Våre resultater tyder på at tiltaket kan være et alternativt tiltak for rusavhengige personer med alvorlige fysiske og mentale helseproblemer forårsaket av rusavhengigheten og som ikke har forbedret seg gjennom tilgjengelig behandling”.
Haasen, Tyskland, 2007 – (8-10)	”HAB er mer effektivt for personer med opioidavhengighet og som ikke nyttiggjør seg metadonassistert behandling, eller som ikke er i behandling. På tross av en større risiko bør det bli vurdert som tiltak for behandlingsresistente pasienter under medisinsk observasjon. Tatt i betraktning den høye raten alvorlige uheldige hendelser bør HAB bestå som siste mulige behandlingstiltak kun for personer som tidligere har avbrutt vedlikeholdsbehandlingstiltak”.
Oviedo-Joekes	”Injisert diacetylmorfin var mer effektivt enn metadon. Ri-

¹⁰ Oversatt til norsk av T. Dalsbø

NAOMI-Canada (7;17;18) siko for overdose og anfall gjør at utdelingen av diacetylmorfin bør skje der rask medisinsk intervensjon er tilgjengelig. Metadon er foretrukket behandling, men det vil fremdeles være en undergruppe av pasienter som ikke har fordeler av optimal vedlikeholdsbehandling med metadon. For denne alvorlig berørte populasjonen av pasienter, som ellers ville falt ut av helsevesenet, ser det ut til at diacetylmorfin er sikkert og effektivt som et supplement i behandlingen.”

Strang RIOTT - England 2010 (6) ”HAB under oppsyn fører til en signifikant større reduksjon i bruken av illegalt gateheroin enn MAB injisert under oppsyn eller optimalisert metadon” (oralt).

Forfatterne konkluderte ut fra sitt kontekstuelle ståsted. De tok også utgangspunkt i resultatene fra tidligere studier som forsterket deres resultat. Det er flere studier som har relativt få deltakere og relativt kort oppfølgingstid, spesielt den nyeste engelske RIOTT-studien. Kort oppfølgingstid gjør det vanskelig å konkludere om langtidseffekter, og også tildes om sjeldne hendelser (for eksempel dødsfall). Med så få dødsfall i hver gruppe, er resultatet også følsomt for metodefeil, f.eks. selektive feil i bedømmelsen av hva som var den egentlige dødsårsak eller selektivt bortfall av opioidavhengige med bestemte kjennetegn i en av gruppene. Metodiske svakheter som ikke nødvendigvis er systematiske, kan dermed forklare deler av eller hele effekten man har observert. Tilfeldigheter kan få store konsekvenser når det er få deltakere eller få utfall.

Studiene som vi inkluderte er utført i land med lavere andel overdoserelaterte dødsfall enn det vi har i Norge. Det er vanskelig å vurdere om denne forskjellen påvirker overførbarheten av resultatene.. Det var en nedgang i antall overdosedødsfall etter innføringen av LAR og det er ikke utenkelig at innføringen av nye tiltak vil føre til en ytterligere reduksjon.

Et vesentlig poeng er at deltakerne som får heroin innenfor heroinassistert substitusjonsbehandling, har en risiko for å overdose enten på grunn av for høy dosering av heroin eller fordi de også tar andre rusmidler. Slike overdoser er ikke-dødelige overdoser dersom de behandles akutt, og av den grunn stilles det strenge krav til hvordan heroinassistert substitusjonsbehandling organiseres.

HVORDAN KAN HEROINASSISTERT SUBSTITUSJONSBEHANDLING HA POSITIV EFFEKT?

I en kvalitativ studie utført blant deltakerne i den spanske studien, forklares de gode resultatene til fordel for heroinassistert substitusjonsbehandling med at å flytte fokuset fra rusavhengighet til kronisk sykdom i begynnelsen av behandlingsopplegget

ga deltakerne en sjanse til å reintegreres i samfunnet (21). Forskerne bak studien forklarte at ved å bryte vanen med å innta illegal gateheroin forbedret deltakerne forholdet til arbeidsplassen, familierelasjoner og fysisk og psykisk helse. Denne dokumentasjonen er godt egnet for å diskutere de mulige fordelene ved å introdusere heroinassistert substitusjonsbehandling.

Det er alvorlige uønskede hendelser tilknyttet utdelingen av heroin og derfor har det vært nødvendig å ha helsepersonell tilstede når pasientene injiserer heroinen. Trolig er det da slik at de som er i heroingruppa møter helsepersonell oftere enn andre og de er i samme rom over lengre tid. Ut fra dette kan man forklare at heroinassistert substitusjonsbehandling muligens gir en positiv effekt fordi pasienten får bedre kontakt med helsepersonalet.

KAN EFFEKTEN AV HEROINASSISTERT SUBSTITUSJONSBEHANDLING VARE?

De inkluderte studiene hadde alle en oppfølgingstid på inntil ett år. Et aktuelt spørsmål er om eventuelle positive effekter kan vedvare over lengre tid. Når vi ikke har data fra randomiserte, kontrollerte studier med langtids oppfølging, kan man se om virkningen vedvarer i eksisterende observasjonsstudier. Vi fant kohortestudier som hadde fulgt deltakere fra både den nederlandske og den spanske studien. Forskerne bak den nederlandske studien konkluderte med at selv etter fire år i heroinassistert substitusjonsbehandling, var deltakernes situasjon assosiert med stabil psykisk, mental og sosial helse og fravær av illegal gateheroinbruk og substansielle reduksjoner i kokainbruken (22). Studien metodologiske styrker og svakheter er ikke vurdert.

I en oppfølgingsstudie av den spanske randomiserte, kontrollerte studien av March og medarbeidere (2005), og der gruppene analyseres ut fra de som fremdeles var i heroinassistert substitusjonsbehandling, de som avsluttet heroinassistert substitusjonsbehandling, og de som ikke var i heroinassistert substitusjonsbehandling, var også resultatene i favør av heroinassistert substitusjonsbehandling. I en to års oppfølging hadde de som fikk heroinassistert substitusjonsbehandling i gjennomsnitt redusert antall dager med bruk av illegal gateheroin. I antall dager bruk av illegal gateheroin for deltakere i heroinassistert substitusjonsbehandling, var det i gjennomsnitt 2.42 (SD = 3.02); mot 13.92 (SD = 12.59) i kontrollgruppa. De som avsluttet heroinassistert substitusjonsbehandling hadde i gjennomsnitt antall dager bruk av gateheroin på 6.56 (SD = 9.48) (23).

Konklusjon

Vi har identifisert åtte randomiserte, kontrollerte studier som har evaluert effekten av heroinassistert behandling (HAB). Studienes resultater er ikke entydige og er for ulike til å slås sammen i meta-analyser. Etter å ha gradert dokumentasjonen fra enkeltstudiene er konklusjonen at kvaliteten er for lav til å avgjøre om heroinassistert behandling kan påvirke utfallene vi var interesserte i. Kvaliteten på den tilgjengelige dokumentasjonen gjør at effektestimaterne fra enkeltstudiene presentert i resultatdelen når det gjelder alle utfallsmål er usikre og må tolkes med forsiktighet. Ny forskning vil kunne endre våre konklusjoner.

Vi kan altså ikke si om heroinassistert substitusjonsbehandling sammenlignet med metadonassistert behandling (MAB) er best for personer med langvarig, kronisk heroinavhengighet i Norge. Det er også mulig å snu konklusjonen og si at vi vet ikke om metadonassistert substitusjonsbehandling sammenlignet med heroinassistert substitusjonsbehandling, er best for personer med langvarig, kronisk heroinavhengighet. Selv om kvaliteten på tilgjengelig forskning er gradert ned til svært lav, betyr ikke nødvendigvis det at tiltaket er av dårlig kvalitet eller at det ikke virker. Det betyr rett og slett at vi ikke vet med sikkerhet om tiltaket påvirker utfallene som vi er interessert i.

Studiene ble gradert hver for seg og de ble alle nedgradert til kategorien svært lav kvalitet. Heroinassistert substitusjonsbehandling sammenlignet med metadonassistert substitusjonsbehandling for personer med langvarige, kroniske heroinavhengighet gir følgende resultater:

- Det er usikkert om dødelighet påvirkes
- Det er usikkert om retensjon i behandling påvirkes
- Det er usikkert om bruken av illegale rusmidler påvirkes
- Det er usikkert om antall overdoser eller alvorlige uønskede hendelser påvirkes
- Det er usikkert om livskvalitet påvirkes

FORSKNINGSBEHOV

I den systematiske oversikten fra 2005 argumenteres det med behov for mer forskning på denne problemstillingen (15). De hadde da kun inkludert fire studier. Forfatterne anerkjente allerede da behovet for forskning som kunne gi sammenlignbare resultater på tvers av studier. Dette ville på sikt øke muligheten for fremtidige meta-analyser. Dessuten mente de at studiene som var utført var små, med få deltakere og at resultatene var sprikende og lite generaliserbare.

Selv nå med åtte randomiserte kontrollerte enkeltstudier mener vi at det stadig er et forskningsbehov. Det trengs nye robuste studier av høy kvalitet som rapporterer med større nøyaktighet hvordan det metodiske opplegget er utført. Studier bør ligne hverandre med tanke på hvordan utfallene måles, pasientpopulasjon og behandlingsintervensjon. Dersom studiene blir like nok vil resultatene kunne slås sammen i meta-analyser. For å vite sikkert om heroinassistert substitusjonsbehandling virker for langvarig, kronisk heroinavhengige i norsk klinisk praksis må heroinassistert substitusjonsbehandling utprøves og forskes på i Norge.

Referanser

1. Lobmaier P, Gossop M, Waal H, Bramness J. The pharmacological treatment of opioid addiction—a clinical perspective. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;
2. van den BW, Haasen C. Evidence-based treatment of opioid-dependent patients. *Canadian Journal of Psychiatry* 2006;(10):635-46.
3. Fischer B, Oviedo-Joekes E, Blanken P, Haasen C, Rehm J, Schechter MT, et al. Heroin-assisted treatment (HAT) a decade later: a brief update on science and politics. [Review] [47 refs]. *Journal of Urban Health* 2007;84(4):552-62.
4. World Health Organization (WHO). Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. WHO.(2009): [Oppdatert 2010; Lest 19 Jan 2010]. Tilgjengelig fra: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547543_eng.pdf.
5. Perea-Milla E, Ayçaguer LC, Cerdà JC, Saiz FG, Rivas-Ruiz F, Danet A, et al. Efficacy of prescribed injectable diacetylmorphine in the Andalusian trial: Bayesian analysis of responders and non-responders according to a multi domain outcome index. *Trials* 2009;10:70.
6. Strang J, Metrebian N, Lintzeris N, Potts L, Carnwath T, Mayet S, et al. Supervised injectable heroin or injectable methadone versus optimised oral methadone as treatment for chronic heroin addicts in England after persistent failure in orthodox treatment (RIOTT): a randomised trial. *The Lancet* 2010;375(9729):1885-95.
7. Gartry CC, Oviedo-Joekes E, Laliberte N, Schechter MT. NAOMI: The trials and tribulations of implementing a heroin assisted treatment study in North America. *Harm Reduction Journal* 2009;
8. Haasen C, Verthein U, Degkwitz P, Berger J, Krausz M, Naber D. Heroin-assisted treatment for opioid dependence: randomised controlled trial.[see comment]. *British Journal of Psychiatry* 2007;191:55-62.
9. Haasen C, Verthein U, Degkwitz P, Kuhn S, Hartwig C, Reimer J. A multicentre, randomised controlled study of diamorphine maintenance therapy for opiate-dependent patients: Target group-specific results. [German]. *Sucht* 2007;(5):268-77.
10. Lobmann R. [Diamorphine substitution therapy and criminal activity]. *Sucht* 2007;53(5):288-95.
11. Egli N, Pina M, Skovbo Christensen P, Killas M. Effects of drug-substitution programs on offending among drug-addicts. <http://www.campbellcollaboration.org/library.php>. *Campbell Collaboration* 2009;3 [Oppdatert 2009; Lest 26 Oct 2009]. Tilgjengelig fra: <http://www.campbellcollaboration.org/library.php>

12. Lintzeris N. Prescription of heroin for the management of heroin dependence: current status. *CNS Drugs* 2009;23(6):463-76.
13. Dijkgraaf MG, van der Zanden BP, de Borgie CA, Blanken P, van Ree JM, van den BW. Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *BMJ* 2005;330(7503):1297.
14. Löbmann R, Verthein U. Explaining the effectiveness of heroin-assisted treatment on crime reductions. *Law Hum Behav* 2009;33(1):83-95.
15. Ferri Marica MF, Davoli M, Perucci Carlo AA. Heroin maintenance for chronic heroin dependents. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2005;Issue 2
16. March JC, Oviedo-Joekes E, Perea-Milla E, Carrasco F, PEPSA team. Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2006;31(2):203-11.
17. Oviedo-Joekes E, Nosyk B, Brissette S, Chettiar J, Schneeberger P, Marsh DC, et al. The North American Opiate Medication Initiative (NAOMI): profile of participants in North America's first trial of heroin-assisted treatment. *Journal of Urban Health* 2008;85(6):812-25.
18. Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Lauzon P, Guh D, Anis A, et al. Diacetylmorphine versus Methadone for the Treatment of Opioid Addiction. *N Engl J Med* 2009;361(8):777-86.
19. Vecchi S, Belleudi V, Amato L, Davoli M, Perucci C. Does direction of results of abstracts submitted to scientific conferences on drug addiction predict full publication? *BMC Med Res Methodol* 2009;23(April 9):8-9.
20. Gossop M, Keaney F, Sharma P, Jackson M. The unique role of diamorphine in British medical practice: a survey of general practitioners and hospital doctors. *European Addiction Research* 2005;11(2):76-82.
21. Romo N, Poo M, Ballesta R, PEPSA team. From illegal poison to legal medicine: a qualitative research in a heroin-prescription trial in Spain. *Drug and Alcohol Review* 2009;28(2):186-95.
22. Blanken P, Hendriks VM, van Ree JM, van den Brink W. Outcome of long-term heroin-assisted treatment offered to chronic, treatment-resistant heroin addicts in the Netherlands. *Addiction* 105(2):300-8.
23. Oviedo-Joekes E, March JC, Romero M, Perea-Milla E. The Andalusian trial on heroin-assisted treatment: a 2 year follow-up. *Drug & Alcohol Review* 2010;29(1):75-80.

Key Messages (in English)

Background: This report addresses the following research question: Are there differences in effect between heroin assisted maintenance (diacetylmorphine) versus the traditional substitution maintenance treatment (methadone, buprenorphine) for persons with chronic heroin dependence?

Methods: We based our systematic review on a literature search in relevant databases for previous systematic reviews of high quality and randomised controlled trials. We synthesised and critically appraised the included documentation after they met our pre-defined inclusion criteria. We extracted results from the following outcomes: mortality, retention in treatment, use of illegal drugs, quality of life and serious adverse outcomes.

Results: We included eight randomised controlled trials. The oldest study was published in 1990 and the most recent was from 2010. Two of the studies were performed in the Netherlands, two from England, and one each from Switzerland, Spain, Germany and Canada. In one of the trials the participants were heroin smokers whereas the other studies predominately concerned injecting heroin users. Participants in the studies were mainly adults (>35 years) and had a history of chronic, long term heroin addiction, and many had previously failed attempts in traditional treatment programs (without and with methadone substitution and maintenance). All studies reported outcomes for mortality and retention in treatment. Whilst for the other outcomes only five and six of the studies presented effect sizes. The results were not quantitatively combined due to heterogeneity. The quality for this documentation is graded. Grading the studies separately for a Norwegian audience led us to the category very low quality. The results must therefore be interpreted as uncertain.

Conclusion: The existing documentation does not give an adequate foundation to answer the question of effectiveness of heroin assisted maintenance treatment compared to traditional maintenance (with methadone) for persons with chronic heroin dependence for the outcomes mortality, retention in treatment, use of illegal drugs, severe adverse outcomes and quality of life. Even though the quality, from a Norwegian perspective, is graded to be very low, others can argue that the intervention is effective and promising for patients in other countries. We need research in Norway to answer the question of effectiveness for a Norwegian context.

Executive summary

Heroin maintenance for persons with chronic heroin dependence

BACKGROUND

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate of Health, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Heroin maintenance for persons with chronic heroin dependence is not an available treatment option in Norway. In several other western countries heroin maintenance is made available for a limited group of heroin addicts. Heroin addicts have an elevated risk for drug overdose, death caused by drug overdose, health problems, and infectious diseases such as hepatitis C and AIDS. Norway has a high rate of deaths caused by drug overdose among opiate users compared to other European countries. Approximately 200 persons die each year as a result of drug overdose. Treatment for opiate addicts has the purpose of saving lives, to improve the health condition and to end the craving for illicit drugs. Some patients have a long history of addiction and are regarded as chronic addicts. Up to 10% does not seem able to succeed with the help of conventional maintenance treatment. The short term aim of ending the use of opiates seems futile. This assumption combined with the hope for a dignified life has led to the idea of pharmaceutical substitution treatment. The aim is to reduce, or stop the use of illicit drugs. In this report we set out to answer the question of the effectiveness of heroin assisted substitution (HAB) for persons with chronic heroin addiction compared to methadone, buprenorphine or any other pharmaceutical as-

sisted treatment. Our research question is: Can HAB increase the treatment retention rate and reduce overdose related deaths? Is HAB an effective intervention for reducing use of illicit drugs and increasing quality of life? Are there any known serious adverse events related to HAB?

METHODS

We performed a systematic search for relevant scientific literature on the pre-defined research question. Two persons read through all identified titles and abstracts to search for possibly relevant trials. Data from included trials were extracted and presented. Included trials were critically appraised by two persons working independently using existing checklists for examining risk of bias. Information about methodology in the included trials were gathered and presented in the report. The included documentation was graded for each study individually. A draft was reviewed by two employees at the Knowledge Centre for the Health Services. Thereafter three external referees commented on a revised draft. The revised report was then reviewed and approved by the management team in the Knowledge Centre for the Health Services.

RESULTS

The eight included randomised controlled trials dealt, primarily with persons with long term, chronic heroin or opiate addiction. The trials were from Spain (N=62), Germany (N=1015), Canada (N=251), Netherlands (two trials N= 174 and N=256), Switzerland (N=51) and England (two trials N=96 and N=127). The participants, predominantly adult males, had a history of (several) previous unsuccessful treatment attempts in ordinary pharmaceutical substitution facilities. In seven out of eight trials the intervention participants injected heroin, and the control group in all studies received traditional (methadone or buprenorfin) substitution treatment (MAB). In total most of the data stemmed from trials of low to unclear risk of bias. Meta-analysis was not feasible due to heterogeneity in the material. All studies reported measurement of our predefined outcomes, namely retention in drug abuse treatment, and mortality/serious adverse outcomes. The results are ambiguous for mortality and retention but points mainly in favour of heroin maintenance. For the other outcomes, not all studies presented effect sizes. For quality of life / welfare the evidence does not allow us to make a judgement of what type of maintenance is the best. In our material there are several reports of serious adverse events in both treatment groups. However, epileptic seizures, overdoses, and respiratory failure are predominantly reported in the groups receiving heroin maintenance. Ambiguous results are also presented about use of illegal drugs, but there is a trend favouring heroin maintenance over methadone maintenance especially for reduced use of illegal street heroin. The quality of the included material is graded down to very low, due to unclear items in risk of bias / limitations, publication bias, imprecision and

indirectness (for our patient population in a Norwegian context) and all effect sizes must be interpreted with caution.

DISCUSSION

We included material from four randomised controlled trials stemming from a high quality Cochrane systematic review published in 2005. In addition we found and included four recently published randomised controlled trials. We aspired to include all existing trials, but we found no unpublished trials. Results from studies indicating no effect could remain unpublished. Thus, there is a possibility that the results in our material may be skewed.

The material stemming from other European countries and Canada made it difficult to transfer the results to a Norwegian clinical context. Most of the research was performed in experimental conditions and in the absence of a pragmatic trial it is difficult to assess how the intervention would affect the daily clinical practice.

CONCLUSION

Available documentation gives an inadequate foundation to answer which maintenance treatment option is the best for persons with chronic heroin dependence. The total documentation for the pre-defined outcomes retention in treatment, illegal drug use, quality of life, and serious adverse events such as death and overdose is of very low quality using the grade approach.

Using our standard way of presenting results from single studies of low quality our conclusion is that:

For the varied heroin assisted maintenance treatments compared to traditional methadone maintenance treatment for persons with chronic heroin dependence the quality is too low for us to be certain whether mortality, retention in treatment, use of illegal drugs, severe adverse events or quality of live is affected.

Even though the quality, from a Norwegian perspective, is graded to be very low, others can argue that the intervention is effective and promising for patients in other countries.

We conclude that we have insufficient documentation to support or refute the use of heroin assisted treatment for persons with chronic heroin dependence. The conclusions could be altered if new research material becomes available. We support the conclusion from the included systematic review from 2005 where more research was called for. We need research in Norway to answer the question of effectiveness for a Norwegian context.

Vedlegg

1. PRESENTASJON AV SØKESTRATEGI

Heroinassistert behandling

Totalt 434 treff, hvorav 205 treff var publisert fra og med år 2005.

Ovid MEDLINE(R)

In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950
to Present

23.03.2009 (oppdatert 26. mars 2010)

70 treff (29 treff)

#	Searches	Results
1	Heroin/tu [Therapeutic Use]	300
2	Heroin/	4205
3	Drug Prescriptions/	18084
4	2 and 3	77
5	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 assisted).tw.	40
6	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 prescri\$).tw.	144
7	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 (maintenance or maintain\$)).tw.	156
8	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 free).tw.	21
9	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj treatment\$).tw.	38
10	medical heroin.tw.	4
11	1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	614
12	randomized controlled trial.pt.	267489
13	controlled clinical trial.pt.	78832

14 randomized.ab.	187065
15 placebo.ab.	114596
16 drug therapy.fs.	1292719
17 randomly.ab.	138627
18 trial.ab.	194130
19 groups.ab.	942721
20 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	2428090
21 humans.sh.	10591914
22 20 and 21	1923060
23 22 and 11	296
24 (2005\$ or 2006\$ or 2007\$ or 2008\$ or 2009\$).ed.	3098065
25 24 and 23	63
26 limit 11 to "reviews (specificity)"	9
27 25 or 26	70

EMBASE

1980 to 2009 Week 12

23.03.2009 (oppdatert 26. mars 2010)

140 treff (41 treff)

#	Searches	Results
1	Diamorphine/dt [Drug Therapy]	892
2	Diamorphine/	11507
3	Prescription/	53054
4	2 and 3	589
5	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 assisted).tw.	44
6	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 prescri\$).tw.	152
7	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 (maintenance or maintain\$)).tw.	132
8	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 free).tw.	23
9	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj treatment\$).tw.	42
10	medical heroin.tw.	6
11	1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	1563
12	Clinical Trial/	535243

13 Randomized Controlled Trial/	167065
14 Randomization/	26658
15 Double Blind Procedure/	71834
16 Single Blind Procedure/	8052
17 Crossover Procedure/	21125
18 PLACEBO/	124847
19 placebo\$.tw.	109916
20 randomi?ed controlled trial\$.tw.	32763
21 rct.tw.	2689
22 random allocation.tw.	638
23 randomly allocated.tw.	10182
24 allocated randomly.tw.	1350
25 (allocated adj2 random).tw.	560
26 single blind\$.tw.	7454
27 double blind\$.tw.	84680
28 ((treble or triple) adj blind\$.tw.	140
29 Prospective study/	80872
30 or/12-29	703448
31 Case study/	5971
32 case report.tw.	119100
33 Abstract report/	71200
34 Letter/	423145
35 Human/	6434749
36 Nonhuman/	3200248
37 ANIMAL/	18271
38 Animal Experiment/	1286118
39 36 or 37 or 38	3435954
40 39 not (35 and 39)	2902107
41 or/31-34,40	3464926
42 30 not 41	662651
43 42 and 11	347
44 (2005\$ or 2006\$ or 2007\$ or 2008\$ or 2009\$).ew.	2529940
45 43 and 44	133
46 limit 11 to "reviews (2 or more terms high specificity)"	23
47 46 or 45	146

PsycINFO

1806 to March Week 3 2009

23.03.2009 (oppdatert 26. mars 2010)

119 treff (13 treff)

#	Searches	Results
1	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 assisted).tw.	32
2	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 prescri\$).tw.	124
3	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 (maintenance or maintain\$)).tw.	158
4	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj2 free).tw.	17
5	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine) adj treatment\$).tw.	33
6	medical heroin.tw.	5
7	or/1-6	324
8	Heroin/	1498
9	exp drug therapy/	78538
10	prescription drugs/	1170
11	10 or 9	79299
12	8 and 11	162
13	7 or 12	434
14	empirical methods/	2315
15	Experimental methods/	7568
16	Quasi experimental methods/	77
17	experimental design/	7261
18	between groups design/	97
19	followup studies/	12506
20	repeated measures/	439
21	experiment controls/	565
22	experimental replication/	3696
23	exp "sampling (experimental)"/	1910
24	placebo/	2201
25	clinical trials/	2653
26	treatment effectiveness evaluation/	10362
27	experimental replication.md.	5926

28 followup study.md.	30988
29 prospective study.md.	8910
30 treatment outcome clinical trial.md.	13925
31 placebo\$.tw.	22014
32 randomi?ed controlled trial\$.tw.	5767
33 rct.tw.	635
34 random allocation.tw.	97
35 (randomly adj1 allocated).tw.	1050
36 (allocated adj2 random).tw.	41
37 ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	13410
38 (clinic\$ adj (trial? or stud\$3)).tw.	15463
39 or/14-38	117077
40 comment reply.dt.	71340
41 editorial.dt.	13385
42 letter.dt.	7828
43 clinical case study.md.	44502
44 nonclinical case study.md.	9846
45 animal.po.	216276
46 human.po.	2161655
47 45 not (45 and 46)	205006
48 or/40-44,47	345523
49 39 not 48	107266
50 49 and 13	113
51 limit 13 to "reviews (high specificity)"	8
52 50 or 51	119

Cochrane Library

23.03.2009 (oppdatert 26. mars 2010)

58 treff (14)

ID	Search
#1	MeSH descriptor Heroin explode all trees with qualifier: TU
#2	MeSH descriptor Prescriptions, Drug explode all trees
#3	MeSH descriptor Heroin explode all trees
#4	(#2 AND #3)
#5	((heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine)

- [near/2 assisted\):ti,ab](#)
- #6 [\(\(heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine\) near/2 prescri*\):ti,ab](#)
- #7 [\(\(heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine\) near/2 \(maintenance or maintain*\)\):ti,ab](#)
- #8 [\(\(heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine\) near/2 free\):ti,ab](#)
- #9 [\(\(heroin or diamorphine or diacetyl morphine or diacetylmorphine\) near/2 treatment\):ti,ab](#)
- #10 ["medical heroin":ti,ab](#)
- #11 [\(#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10\), from 2005 to 2009](#)

Centre for reviews and dissemination

23.03.2009 (oppdatert 26. mars 2010)

45 treff (7)

[javascript: doPostBack\('ctloo\\$ContentPlaceHolderSearchResults\\$GridView1','Sort\\$LineID'\)](#) **Search**

# 1	MeSH Heroin in EXPLOR 1 2 3 4
# 2	MeSH Heroin in EXPLOR 1 2 3 4
# 3	MeSH Heroin roin QUANTITATIVE FIERS TRENDS EXPLORE 2 3 4
# 4	MeSH Drugs Prescription EXPLORE 2
# 5	#2 AND #3
# 6	#5 or #2
# 7	(heroin NEAR as

	sted)
# 8	(heroin NEAR fro
# 9	(heroin NEAR prescri*)
# 10	(heroin NEAR maint*)
# 11	(heroin NEAR tre ment)
# 12	"medical roin"
# 13	#7 OR #8 #9 OR #1 OR #11 O #12
# 14	#6 or #13

2. SJEKKLISTE FOR SYSTEMATISKE OVERSIKTER

Referanse: Ferri et. al.

Heroin maintenance for chronic heroin dependents.

Sjekkliste for systematiske oversikter*	Ja	Uklart	Nei
1 Ja			Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?
<i>Kommentar</i>			
2 Ja			Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)
<i>Kommentar</i>			
3 Ja			Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?
<i>Kommentar</i>			
4 Ja			Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?
<i>Kommentar</i>			
5 Ja			Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?
<i>Kommentar</i>			
6 Ja, delvis			Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?
<i>Kommentar RoB-kriterier på det tidspunktet var blinding, randomisering og frafall. Forfatterne har gitt en oversikt over disse elementene, men gir ikke en totalvurdering av hvorvidt studiene er valide. RoB i dag inkluderer flere elementer og gir en sammenslått vurdering av tilliten til effektestimater.</i>			
7 Ja			Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?
<i>Kommentar</i>			
8 Ja			Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?
<i>Kommentar "The studies are not directly comparable because of heterogeneity of interventions, therefore no meta-analysis was per-formed"</i>			
9 Ja			Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?
<i>Kommentar</i>			
10 HØY			Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?
<i>Kommentar: Vi har stor tiltro til at oversikten er systematisk utført og at de har funnet og inkludert alle relevante primærstudier.</i>			

3. RISK OF BIAS

Vurdering av risiko for feil/skjevhet for de inkluderte studiene.

Study with judgement of the overall risk of bias	1) Sequence generation 2) Allocation concealment	3) Blinding 4) Outcome data	5) Free of selective reporting 6) Free of other bias
Ref 26 March, SPAIN 2006 – OVERALL LOW RISK OF BIAS (BUT ONE UNCLEAR ITEM)	1) YES “Sixty-two participants were randomly assigned to one of the groups, using opaque <u>envelopes</u> in even blocks (two, four and six), to be drawn in person.” 2) YES “personnel responsible for registering participants in the trial were <u>unaware beforehand</u> of the condition to which each individual participant had been assigned.”	3) PARTLY BLINDED “Open-label comparison of oral methadone and injectable diacetylmorphine. The professional who made the <u>assessments and the statistical analysis was blind</u> to the treatment condition”. 4) Unclear Relatively low drop out. Intention to treat analysis in not performed. Obtained 9-month follow-up data on 50 of 62 participants (80.6%). Reasons for drop out stated. Intention-to-treat reported, but the analysis was only performed on 50, so that it could not have been ITT.	5) YES, PROBABLY NO SELECTIVE REPORTING 6) YES
Ref 14, 812,323 Haasen, GERMANY 2007 – OVERALL LOW RISK OF BIAS (BUT SOME UNCLEAR ITEMS)	1) YES 2) YES “Treatment allocation was performed using <u>sealed and consecutively numbered envelopes</u> at each study site.”	3) PARTLY YES Open-label comparison. “Independent assessment by research assistants was performed at 6 and 12 months.” 4) UNCLEAR. Follow-up data were available at 12 months for 95.1% of the heroin group and 93.2% of the methadone group.	5) YES 6) NO. High dropout rate in the methadone group. A large proportion of those dropping out took up other treatments.
Ref 1, 281, og 814 Oviedo-Joekes NAOMI-CANADA 2009 –	1) YES 2) UNCLEAR “A computer-generated randomization list of permuted blocks of	3) PARTLY BLINDED 4) YES - LOW DROP OUT AND ITT PERFORMED “Evaluations were performed at baseline and at 3, 6, 9, and 12 months at a separate re-	5) YES 6) YES

Study with judgement of the overall risk of bias	1) Sequence generation 2) Allocation concealment	3) Blinding 4) Outcome data	5) Free of selective reporting 6) Free of other bias
OVERALL LOW RISK OF BIAS (BUT ONE UNCLEAR ITEM)	two, four, and six was used. Patients were assigned to receive diacetylmorphine, methadone, or hydromorphone in a 45:45:10 ratio. Randomization was stratified according to center and according to the number of previous methadone treatments (two or fewer vs. three or more).	search office that operated independently from the treatment clinic in each city. “Eligible participants were instructed to go to the treatment clinic on the following Monday morning, at which time they were first informed of their treatment assignment”. “The first primary outcome was retention in addiction treatment at 12 months (defined as receipt of the study medication on at least 10 of the 14 days before the 12-month assessment, or confirmation of retention in any other treatment program or abstinence from opioids during this interval). Retention was assessed with the use of detailed data on daily prescription-drug use and, when possible, with the use of administrative data and pharmacy and physician records. The second primary outcome was reduction in illicit-drug use or other illegal activities. On the basis of composite scores on the European Addiction Severity Index ¹⁷	
Ref 102 Strang, England 2010, RIOTT OVERALL LOW RISK OF BIAS	1) YES Randomisation was undertaken independently by the Clinical Trials Unit which generated the randomisation sequence by computer. Randomisa-	3) YES, Partly blinded In this open-label study, researchers were unmasked to treatment allocation once the Clinical Trials Unit had randomly allocated the patient, and they informed clinicians and patients of allocation before treatment	5) YES for primary outcomes. Secondary outcomes are not yet published 6) YES, financing is accounted for.

Study with judgement of the overall risk of bias	1) Sequence generation 2) Allocation concealment	3) Blinding 4) Outcome data	5) Free of selective reporting 6) Free of other bias
	<p>tion by minimisation was used to assign patients in a 1:1:1 ratio to one of three treatments: supervised injectable methadone, supervised injectable heroin, or optimised oral methadone (control).</p> <p>2) YES, To conceal allocation, the doctor or lead nurse at the study site emailed the Clinical Trials Unit to confirm individual patient eligibility and request random allocation, and the Unit sent an email to the researchers independent of the clinical team stating the treatment allocation.</p>	<p>began. Urinalysis was done by laboratory personnel who were masked to treatment allocation, and the statistician analysing primary outcome data was masked to injectable group but not to oral versus injectable treatment for the entirety of the primary analysis.</p> <p>4) YES, Drop out is described and is relatively low. Intention to treat is performed and imputation of missing data is adequately described.</p>	
<p>Systematic review Risk of bias assessments presented in the 4 included studies as reported by Ferri et.al. Our interpretation of Ferri is</p>	<p>1) Included studies were described as randomised. Hartnoll 1980 and Perneger 1998 describe the randomisation procedure as a computer generated list of numbers; van den Brink,</p>	<p>Follow-up: information about people who left the study early are reported in all four included studies.</p> <p>CCBH (A) & CCBH (B) 2002: Blindness not performed, all the patients were orally informed about the treatment they had been allocated.</p>	<p>Ferri et.al did not assess these items. There is no overall judgment of quality, or risk of bias in the effect estimates they present.</p>

Study with judgement of the overall risk of bias	1) Sequence generation 2) Allocation concealment	3) Blinding 4) Outcome data	5) Free of selective reporting 6) Free of other bias
that the included studies had an OVER-ALL LOW RISK OF BIAS (BUT SOME UNCLEAR ITEMS)	<p>CCBH (A) 2002 and van den Brink, CCBH (B) 2002 were both randomised centrally by an independent central monitoring organization with computer generated list of numbers, using blocks of three</p> <p>2) Hartnoll 1980 does not mention the allocation concealment Perneger 1998 the allocation concealment was performed by using sealed envelopes. In van den Brink, CCBH (A) 2002 and CCBH (B) 2002 the allocation was concealed.</p>	<p>Hartnoll 1980 Patients were aware of the treatment provided but they were not aware of being part of a trial. Blindness over interventions by patients and treatment providers and outcome measures not mentioned.</p> <p>Perneger 1998:blindness not described</p>	

4. DATAUTHENTICING FRA SYSTEMATISK OVERSIKT

Systematic review	Ferri 2005. (http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003410/pdf_fs.html)	
Review quality	A high quality systematic Cochrane review with low risk of biased conclusions. No meta-analyses performed due to heterogeneity in included trials.	
First Author and title	Ferri, Marica Heroin maintenance for chronic heroin dependents	
Year of publication	2005	
Reference no.	807 (Reference Manager database, 2005 new trials)	
Aim	To assess the efficacy and acceptability of heroin maintenance versus methadone or other substitution treatments for opioid dependence, in retaining patients in treatment; reducing the use of illicit substances and improving health and social functioning.	
Intervention	<i>Heroin</i>	Maintenance treatment with pharmaceutical heroin (Diacetylmorphine) alone or in combination with methadone irrespective of dosages, preparation, route of administration, setting and duration of treatment.
	<i>Specify procedures</i>	Systematic search for studies. Predefined inclusion criteria and quality assessment done by two persons independently. The review considered maintenance treatment, in which the patients enter programs of pharmacological administration to achieve stabilisation. Other drugs have been used for this purpose such as: Methadone, Buprenorphine and levo-alpha-acetyl-methadol (LAAM) have been reviewed in the Cochrane Library previously. The present review will focus on maintenance treatment through the prescription of heroin and compare outcomes from participants on methadone maintenance.
	<i>Setting and treatment program</i>	No restriction of setting or duration of treatment. The included studies varied in setting and delivery of treatment. Psychosocial treatment was offered and access to psychiatrists as well as nurses and doctors were reported to be on site. Information about actual use of treatment was lacking. Compliance to medication is not reported. Trials lasted for up to twelve months.
	<i>N total</i>	Hartnoll 1980 N = 96 Perneger 1998 , N = 51. CCBH (A) N = 174. (van den Brink) CCBH(B) N = 256. (van den Brink)
Population characteristics	<i>Age and gender</i>	Adults with long and chronic heroin addiction. Proportion men in the studies were from 75 % to 82 %. Age was on average 38,5, 39,6 and 23,9 years. Average years of heroin abuse were from six to twelve years.
	<i>Addiction profile</i>	Heroin addicts (intravenous use) registered in the local methadone maintenance programs, who had failed several methadone programs
	<i>Criteria for inclusion</i>	The inclusion criteria were residence in the city area of the local treatment site for at least three years heroin dependent for at least five years, had been prescribed "effective dose methadone" for at least four consecutive weeks in the

		past five years and had been in regular contact with a methadone maintenance program in the preceding six months.
	<i>Criteria for exclusion</i>	Excluded trials other than randomised controlled trials, other outcomes than the above mentioned, young participants under 18.
Extracted results	<u>Retention in treatment</u> (number of patients in study at follow-up for each arm out of the total number of patients allocated to each arm)	Hartnoll (1980): 31/44 participants in the heroin group and 13/52 participants in the methadone group were receiving treatment at 12 months RR 2.82 (95% CI 1.70 to 4.68) in favour of heroin maintenance. Perneger (1998) at six months patients still in treatment were 25/27 (heroin group) and 22/24 in the control group RR 1.01 (95% CI 0.86 to 1.19) no differences between groups; during the six months follow-up CCBH (A) at 12 months 55/76 participants in the heroin+methadone group and 83/98 participants in the methadone only group were still in treatment (treatment completers as per the authors' definition) RR 1.17 (95%CI 0.99 to 1.38) not statistically significant CCBH (B) at 12 months 80/117 participants in the heroin+methadone group and 121/139 participants in the methadone only group were still in treatment RR 0.79 (95% CI 0.68 to 0.90) in favour of methadone
	<u>Relapse to street heroin use</u> (number of people who self reported use of heroin during the study for each arm) substances during the study for each arm)	Hartnoll 1980: the authors report the data divided into three categories of quantity of illicit opiate use (0 to 4 mg; 5 to 39mg; 40+mg). All the participants in both groups continued to use illicit opiates during treatment. People in the two higher categories were 27/42 in the heroin group and 27/46 in the methadone group RR 1.10 95% IC (0.79 to 1.53). Perneger 1998: 6/27 participants in the heroin group and 14/21 participants in the other treatments group reported using street heroin during the treatment RR 0.33 (95% CI 0.15 to 0.72);
	<u>Death</u> (number of people died during the study for each arm)	Hartnoll 1980: 1 MAT vs 2 HAT 2/44 participants in the heroin group and 1/52 participant in the methadone group died during the treatment. Suicide was considered as the most likely cause. Perneger 1998 : 0 no deaths occurred in this trial. CCBH (A) 2002: 1 MAT vs 1 HAT (injected heroin) one participant in the methadone group died following a traffic accident during the 12 months treatment (not related to the treatment). One participant in the heroin group died several hours after discharge from hospitalisation for an epileptic seizure treated with opioid antagonist naloxone. The death was reported as a Severe Adverse Events and the section resulted in a natural cause of death CCBH (B) 2002: 0 no deaths occurred in this trial .
	SAE (severe adverse events)	CCBH (B) 2002 During the twelve months experimental study phase, 18 SAE occurred,

		7/98 in the methadone group and 11/76 in the heroin coprescribed group. The 11 SAEs in the heroin group involved nine participants. One participant had three SAE. This participant had three hospital admissions for seizures possibly related to the combination of the prescribed heroin and the use of other substances (cocaine).
	Use of other substances	Hartnoll 1980 no numerical data are reported but authors state there was no significant difference between the two groups regarding use of drugs other than opiates (barbiturates, amphetamine, cocaine) nor changes during the year were observed. Perneger 1998, the use of substances other than opioids is described in detail as differential between the two groups at baseline and at the end of the follow-up but no differences between the groups were observed apart from the use of benzodiazepines for which 7/21 persons in the control group still used at the followup compared to 0/27 in the experimental group. CCBH (A) 2002 (injected heroin) CCBH (B) 2002 (inhalable heroin) considering the information provided above about this two studies, it is not possible to report the detailed information.
	Social functioning (integration at work, family relationship)	Hartnoll 1980 reports no substantial differences in the two groups as far as employment is concerned, at 12 months 18/42 people were employed in the heroin group and 23/46 in the methadone group RR 0.86 (95% CI 0.54 to 1.35) not statistically significant. Comparing with work status at baseline, it seems that a decline in full time occupation was registered in both the groups. No data were provided about family relationships. Perneger 1998, reports that 6/27 in the heroin group and 3/21 in the control group were employed at follow-up: RR 1.56 (95% CI 0.44 to 5.50) not statistically significant. When compared with data at baseline it seems that the situation remained stable across the study. The marital status follows a similar pattern 12/27 people in the heroin group and 7/21 people in the control group had a stable partner RR 1.33 (95% CI 0.64 to 2.79). There was no substantial difference when compared with the baseline information. CCBH (A) 2002 (injected heroin) CCBH (B) 2002 (inhaled heroin) no disaggregated information available, see the multi domain index described later.
Overall risk of bias in included studies assessed by review authors	Study quality of included studies was assessed according to the criteria indicated in the Cochrane Reviewers' Handbook 4.1.4 (Alderson 2004). Studies were classified as A (low risk of bias), B (moderate risk of bias) and C (high risk of bias). Randomization: All the included studies were described as randomised. Hartnoll 1980 and Perneger 1998 describe the randomisation procedure as a computer generated list of numbers; CCBH (A) 2002 and CCBH (B) 2002 were both randomised centrally by an independent central	

	<p>monitoring organization with computer generated list of numbers, using blocks of three (inhalable heroin trial) or two (injectable heroin trial) persons, and pre-stratification for site, sex and ethnic background.</p> <p><u>Allocation concealment:</u> Hartnoll 1980 does not mention the allocation concealment but from the article it seems that the treatment providers were aware of the allocation and of the treatment provided (blindness) while the patients were not informed about being part of a trial. Perneger 1998 the allocation concealment was performed by using sealed envelopes. In CCBH (A) 2002 and CCBH (B) 2002 the allocation was concealed.</p> <p><u>Follow-up:</u> information about people who left the study early are reported in all four included studies. Effects of interventions The studies are not directly comparable because of heterogeneity of interventions, therefore no meta-analysis was performed.</p>
<p>Review authors conclusion</p>	<p>Heroin use in clinical practice is still a matter of research in most countries. Results favouring heroin treatment come from studies conducted in countries where easy accessible Methadone Maintenance Treatment at effective dosages is available. Results favouring heroin treatment come from studies conducted in countries where easily accessible Methadone Maintenance Treatment at effective dosages is available. In those studies heroin prescription was addressed to patients who had failed previous methadone treatments. The present review contains information about ongoing trials which results will be integrated as soon as available. Eventually, on the basis of the studies available it is difficult to draw conclusions about the effectiveness of heroin treatment. The studies have been conducted in different years, social and geographical situations, factors which affect particularly the evaluation of treatment of opioid dependence as compared with other clinical conditions. These studies did enrol mainly opiate dependent people not responding to methadone treatment. As methadone programs differs substantially from one social system to another, generalisability of this results is uncertain.</p>

5. DATAUTHENTICING FRA ENKELTSTUDIE – SPANIA

Primary study: March 2006	Spain (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16919749)	
Study quality rating (according to check list)	RCT with low risk of bias, but a few unclear items	
Study description	<i>First Author</i>	Joan Carles March
	<i>Year of publication</i>	2006
	<i>Reference no.</i>	26
	<i>Setting</i>	Health care centre in Grenada
	<i>Country</i>	Spain
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare effects on physical and mental health, risk behavior for HIV and reduction in illicit-drug use of injectable diacetylmorphine vs oral methadone for chronic, relapsing opioid dependence.
	<i>Study design</i>	Open-label RCT
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	February 2003 – February 2004
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	9 months
Intervention	<i>Heroin</i>	Injected
	<i>Specify procedures</i>	Intervention group received heroin two times daily under supervision in treatment clinics in addition to methadone once daily. The control group received only methadone once daily. The opioid doses were the same in both groups.
	<i>N total</i>	62 randomized
	<i>N control</i>	31
	<i>N intervention</i>	31
	<i>N lost to follow-up</i>	4 were lost to follow up and 8 dropped out of the intervention group. 8 were lost to follow up and 10 dropped out of the control group.
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	mean age 37.2 years. SD: 5.5 years.
	<i>Sex</i>	90.3% males.
	<i>General on addiction and treatment</i>	Average length of addiction: 19.7 years (SD: 6.4 years).
	<i>Specific health problems</i>	40.3% were HIV-positive, 3.2% had hepatitis B, and 93.5% had hepatitis C.
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Not reported.

	<i>Ethnicity</i>	Not reported.
	<i>Concomittant drug abuse or disorder</i>	Not reported.
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	Age of 18 or older, resident in Grenada over the preceding year; opioid dependency for more than 2 years, ongoing intravenous opioid habit; have been in methadone treatment in the past at least twice, and presenting at least 2 of the following: infectious disease related to intravenous drug use, mental health problems, and social maladjustment. Negative pregnancy test for women.
	<i>Criteria for exclusion</i>	Predictable social, health, or legal status to complete the treatment (e.g. imminent imprisonment) and any disability that might prevent the participants from attending the center autonomously.
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	Analyses were not performed on the full randomized sample, only on those providing data at the 9 month follow-up. Methods used: Wilcoxon signed rank test and Mann-Whitney test.
	<i>Power calculation description</i>	Sample size planned to have 80% power to detect an unreported effect size. Sample size was only calculated for a planned two-site study that was not actually conducted.
Results	<i>Endpoint(s) of study</i>	Death, Retention, General health, quality of life, drug-addiction-related problems, nonmedical use of heroin, risk behavior for HIV, psychological, family and social status
	<i>Intention to treat analysis</i>	No
Annet	<i>Oppfølgingsdata</i>	I en artikkel publisert i 2010 ser det ut til at det er utført en oppfølgingsstudie der gruppene analyseres ut fra de som fremdeles var i HAB, de som avbrøyt HAB og de som ikke var i HAB. De analyseres ikke lenger i henhold til den opprinnelige tilfeldige fordelingen til HBA versus MAB og vi har ikke brukt dette materialet i analysene. Av de som var i HAB var mean dager bruk av illegal gate-heroin på 2.42 (SD = 3.02); mot 13.92 (SD = 12.59) i kontrollgruppa. De som avbrøyt HAB hadde mean antall dager bruk av gate-heroin på 6.56 (SD = 9.48) (23)

6. DATAUTHENTICING FRA ENKELTSTUDIE – TYSKLAND

Primary study: Haasen 2007	Germany (http://bjp.rcpsych.org/cgi/content/abstract/191/1/55)	
Study quality rating (according to check list)	RCT with low risk of bias, but some items were unclear	
Study description	<i>First Author</i>	Christian Haasen
	<i>Year of publication</i>	2007
	<i>Reference no.</i>	14
	<i>Setting</i>	7 treatment centres (Hamburg, 401 participants; Frankfurt, 191; Hanover, 132; Bonn, 100; Cologne, 100; Munich, 60; Karlsruhe, 48).
	<i>Country</i>	Germany
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To examine the effectiveness of medically prescribed and supervised heroin injection compared with methadone .
	<i>Study design</i>	Open-label multi centre RCT
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	March 2002 – December 2003
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	12 months
	Intervention	<i>Heroin</i>
		The sample was randomized into 8 groups (2x2x2) based on two groups (people not responding sufficiently to treatment and who had not been in treatment for the last 6 months), two medications (heroin and methadone) and two psychosocial treatments (group psychoeducation plus individual counseling or case management and motivational interviewing).
<i>N total</i>		1032 randomized, ITT 1015
<i>N control</i>		500 (methadone)
<i>N intervention</i>		515
<i>N lost to follow-up</i>		59
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	From 35,7 – 37,1 years
	<i>Sex</i>	From 77,2 to 82,2% men
	<i>General on addiction and treatment</i>	Mean years of heroin use from 12,8 – 14,4

	<i>Specific health problems</i>	HIV, HCV, Mean OTI Health Scale score from 18,7-19,3
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Of the 487 in the treatment failure group, 387 were previously being treated with methadone (mean dose 90.6 mg/day), 64 with levomethadone (mean dose 56.4 mg/day), 33 with buprenorphine (mean dose 10.7 mg/day), and 3 with dihydrocodeine (mean dose 2080.0 mg/day).
	<i>Etnicity</i>	Not reported
	<i>Concomittant drug abuse or disorder</i>	Benzodiazepines and cocaine was reported by number of days last month mean from 13,3-18,7
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	23 years or older and ICD-10 diagnosis of opioid dependence of at least 5 years duration. Continued intravenous use of street heroin, poor mental and physical health
	<i>Criteria for exclusion</i>	Pending jail sentence, been abstinent for 2 or more months in the past 12 months and those with a severe physical disorder such as renal or hepatic failure, clinically significant cardiac arrhythmias or chronic obstructive pulmonary disease.
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	ITT was performed using last observation carried forward for missing data. Logistic regression was performed controlling for the effect of target group, type of psychosocial intervention and study site.
	<i>Power calculation description</i>	Sample size planned to have 80% power to detect an estimated response rate of 30% in the methadone group and 50% in the heroin group.
Results	<i>Endpoint(s) of study</i>	Death, SAE, Overdose, Retention in treatment, physical and mental health, and drug use. Follow-up data were available at 12 months for 956 of the 1015 participants (95.1% of the heroin group and 93.2% of the methadone group).
	<i>Intention to treat analysis</i>	Yes

7. DATAUTHENTICING FRA ENKELTSTUDIE – CANADA

Primary study: Oviedo-Joekes 2009	Canada (NAOMI) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692689)	
Study quality rating (according to check list)	RCT with low risk of bias, but some unclear items	
Study description	<i>First Author</i>	Eugenia Oviedo-Joekes
	<i>Year of publication</i>	2009
	<i>Reference no.</i>	1/ 281/ 814
	<i>Setting</i>	Study clinic (Vancouver), other clinics or community pharmacies
	<i>Country</i>	Canada
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare effects on retention in treatment and reduction in illicit-drug use of injectable diacetylmorphine vs oral methadone for chronic, relapsing opioid dependence.
	<i>Study design</i>	Open-label RCT with additional double-blinding
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	2005-2008
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	12 months
Intervention	<i>Heroin</i>	Injected
	<i>Specify procedures</i>	Self-administered up to 3 times daily under supervision in treatment clinics.
	<i>N total</i>	251
	<i>N control</i>	111 assigned to receive oral methadone, 25 assigned to injectable hydromorphone.
	<i>N intervention</i>	115 assigned to injectable diacetylmorphine.
	<i>N lost to follow-up</i>	6 for retention and 11 for response outcomes.
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	mean age 39.7 years. SD: 8.6 years.
	<i>Sex</i>	61.4% males.
	<i>General on addiction and treatment</i>	Mean duration of drug use: 16.5 years (SD: 9.8 years).
	<i>Specific health problems</i>	53.4% had chronic medical problem. 9.6% were HIV-positive.
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Not reported.
	<i>Ethnicity</i>	23.9% of aboriginal descent.
	<i>Concomittant drug abuse or disorder</i>	Cocaine.

Method	<i>Criteria for inclusion</i>	Opioid dependence, age of 25 or older, opioid use for at least 5 years, daily opioid injection, no change of city residence for at least 1 year. At least 2 previous treatments for opioid dependence, including at least 1 attempt at methadone maintenance treatment but not the previous 6 months.
	<i>Criteria for exclusion</i>	Severe medical or psychiatric conditions that are contraindications for diacetylmorphine, pregnancy, and involvement in the criminal justice system that could have resulted in extended incarceration during the study period.
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	Intention-to-treat. chi-square, rate ratios and 95% confidence intervals, logistic regression, ANCOVA.
	<i>Power calculation description</i>	Sample size planned to have 80% power to detect absolute increases of 20 percentage points in outcome rates in the diacetylmorphine group as compared to the methadone group.
Results	<i>Endpoint(s) of study</i>	Retention in treatment, reduction in illicit drug use, death and serious adverse outcomes.
	<i>Intention to treat analysis</i>	Yes

8. DATAUTHENTICING FRA ENKELTSTUDIE – ENGLAND, 2010

Primary study: England 2010	RIOTT-England (http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2810%2960349-2/abstract?elsca1=TL-280510&elsca2=email&elsca3=segment)	
Study quality rating (according to check list)	RCT with low risk of bias	
Study description	<i>First Author</i>	Strang, John
	<i>Year of publication</i>	2010
	<i>Reference no.</i>	102
	<i>Setting</i>	Clinic sites in south London, Darlington and Brighton
	<i>Country</i>	England
	<i>Aim (as described in the article)</i>	" to compare the effectiveness of supervised injectable treatment with medicinal heroin (diamorphine or diacetylmorphine) or supervised injectable methadone versus optimised oral methadone for chronic heroin addiction".
	<i>Study design</i>	multisite, open-label, randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	2005-2008
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	26 weeks treatment and follow up period
Intervention	<i>Heroin</i>	Injected
	<i>Specify procedures</i>	Self-administered injection 2 times daily under nurse supervision in treatment clinics (generally just once a day for methadone). Supervised treatment was combined with psychosocial support.
	<i>N total</i>	127
	<i>N control</i>	42 assigned to supervised injectable methadone (IM), 42 assigned to optimised oral methadone (OM)
	<i>N intervention</i>	43 assigned to supervised injectable heroin (IH)
	<i>N lost to follow-up</i>	4 never received IM, 1 never received IH, 7 never received OM. At 26 week, 12 lost to follow up in IM, 7 IH, 18 OM Per protocol N was in total 89.
	<i>N lost to follow-up</i>	4 never received IM, 1 never received IH, 7 never received OM. At 26 week, 12 lost to follow up in IM, 7 IH, 18 OM Per protocol N was in total 89.
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	mean age 37,2 years.
	<i>Sex</i>	73% males (67% IM, 86% IH, 67% OM).
	<i>General on addiction and treatment</i>	Mean duration of drug use: 16.6 years (SD:7,3 years)
	<i>Specific health problems</i>	Not reported
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	All were in treatment, mean 9,8 years (SD: 6,7)

	<i>Ethnicity</i>	96% white.
	<i>Concomittant drug abuse or disorder</i>	43% reported crack or cocaine regular use.
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	Chronic heroin addicts, age 18-65 or older, in conventional ral maintenance treatment and who continued to inject street heroin regurlary.
	<i>Criteria for exclusion</i>	Not reported
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	Intention-to-treat and per-protocol analysis
	<i>Power calculation description</i>	Sample size planned to have 150 patients for 905 power and 114 patients for 80% power
Results	<i>Endpoint(s) of study</i>	Primary outcome was use of illegal street-heroin. Also reported in this paper was: Retention in treatment, and serious adverse outcomes. Observational findings for year 2 after randomisation are planned reported elsewhere. Secondary outcomes; use of other illegal drugs, injecting practices, psychosocial and general health, crime and cost-effectiveness will be reported elsewhere.
	<i>Intention to treat analysis</i>	Yes

9. RESULTAT-TABELL

Referanse, land og gradering	Totalt antall dødsfall i meta-dongruppa	Totalt antall dødsfall i heroingruppa
Perneger, Sveits 1998 Svært lav: ⊕000	0	0
van den Brink, CCBH (A) Nederland, 2002, Svært lav: ⊕000	1 (Trafikkulykke)	1 (Naturlig dødsfall timer etter en alvorlig uheldig hendelse)
van den Brink, CCBH (B) Nederland, 2002, Svært lav: ⊕000	0	0
March, Spania, 2006 (16), Svært lav: ⊕000	1 (Én person døde på grunn av en kombinasjonsdose av kokain og heroin)	0
Haasen, Tyskland, 2007 (8-10), Svært lav: ⊕000	7 (Ingen var relatert til medikamentbruken)	5 (Ingen var relatert til medikamentbruken)
Oviedo-Joekes, NAOMI-Canada 2009 (7;17;18), Svært lav: ⊕000	1 (Én person døde av opioid overdose)	0
Strang, RIOTT-England 2010 (6), Svært lav: ⊕000	0	0

Referanse, land og grade-ring	Antall deltagere fremdeles i behandling/ Antall deltagere totalt	Effektstørrelse - RR, (med 95% CI)
Hartnoll, England, 1980 Svært lav: ⊕000	31/44 Heroin versus 13/52 Metadon	2,82 (CI 1,70 - 4,68)
Perneger, Sveits, 1998 ved 6 mndr., Svært lav: ⊕000	25/27 Heroin og mulighet for metadon versus 22/24 Metadon	1,01 (CI 0,86 - 1,19)
van den Brink, CCBH (A) Nederland, 2002 Svært lav: ⊕000	55/76 Heroin og metadon versus 83/98 Metadon	1,17 (CI 0,99 -1,38)
van den Brink, CCBH (B) inhaling, Nederland, 2002 Svært lav: ⊕000	80/117 Heroin og metadon versus 121/139 Metadon	0,79 (CI 0,68 - 0,90)
March, Spania, 2006 (16) ved 9 mndr, Svært lav: ⊕000	23/31 i heroin (74,2 %) versus 21/31 (67,7 %) på metadon.	1,095 (0,8 - 1,51)
Haasen, Tyskland, 2007 (8-10), Svært lav: ⊕000	67,2% altså 346/515 i heroingruppa versus 40 % altså 200/500 på metadon	1,68 (1,48 -1,9)
Oviedo-Joekes, NAOMI-Canada, 2009 (7;17;18),	87,8 % altså 101/115 retensjon i heroin- gruppa versus 54,1, 60/111 % i metadongruppa.	1,62 (1,35-1,95)

Svært
lav: ⊕000

Strang, RIOTT-England 2010 (6), ved 26 uker	88% altså 38/43 retensjon i heroingruppa, 69% altså 29/42 retensjon i ordinær oral metadon	Ikke rapportert, men vi kalkulerte den til: 1.2799 (95% CI fra 1.0172 til 1.6103) for sammenligningen OM versus HAB
--	--	---

Svært
lav: ⊕000

Referanse, land og gradering

Gate-heroin

Illegale rusmidler, annet enn heroin

Hartnoll, England, 1980	Alle deltakerne fortsatte å bruke gate-heroin	Ikke signifikante effekter for bruk av barbiturater, amfetamin og kokain
--------------------------------	---	--

Svært
lav: ⊕000

Perneger, Sveits, 1998,	Et fåtall i heroingruppa brukte gate-heroin mot flesteparten i kontrollgruppa	Ikke-signifikante effekter med unntak av bruk av benzodiazepiner der ble det viste at syv i metadongruppa brukte dette mot ingen i heroingruppa ved oppfølgingstidspunktet
--------------------------------	---	--

Svært
lav: ⊕000

van den Brink, Nederland, CCBH (A) 2002	Ikke egne data for dette utfallet	Ikke egne data for dette utfallet
--	-----------------------------------	-----------------------------------

van den Brink, Nederland, CCBH (B) 2002	Ikke egne data for dette utfallet	Ikke egne data for dette utfallet
--	-----------------------------------	-----------------------------------

March, Spania, 2006 ved 9 må-	Den absolutte forskjellen oppgitt i mean ratio var 2.36 og i antall dager var det en reduksjon på 6.5 for de som var i metadongruppa	Den spanske studien rapporterer ikke om noen målinger utført på dette utfallet og det er heller ikke oppgitt om bruk av andre illegale
--------------------------------------	--	--

neder, Svært lav: ⊕000	mot en reduksjon på 15.3 for de som var i HAB. Ved oppfølgingsmålingen var altså gjennomsnittlig antall dager det ble rapportert bruk av heroin 8,3 i HAB mot 16,9 hos metadongruppa	rusmidler ved oppstart (baseline)
Haasen, Tyskland, 2007, Svært lav: ⊕000	Intensiv bruk ble redusert fra å være cirka 23 dager i begge gruppene ned til cirka 3 dager i heroingruppa og ned til cirka 7 dager i metadongruppa	Moderat reduksjon i kokainbruken
Oviedo-Joekes NAOMI-Canada – 2009, Svært lav: ⊕000	Endring fra 26.6 til 5.3 dager i heroingruppa mot 27.4 til 12 dager i metadongruppa	Ikke signifikant reduksjon i gjennomsnittlig antall dager bruk av kokain
RIOTT-England, 2010 ved 26 uker (6), Svært lav: ⊕000	Sannsynlighet for behandlingsrespons mellom de som fikk heroin opp mot de som fikk vanlig metadon (oralt) ga en OR på 8,17 (CI:2,88-23,16) ved uke 26 ¹¹ Total avhold fra illegalt gateheroin var 18 % av de som fikk injisert metadon, 37 % av de som fikk injisert heroin og 8 % av de som fikk oralt metadon ¹² .	Den nyeste engelske studien rapporterer ikke om noen målinger utført på dette utfallet

Referanse, land og gradering

Overdoser og andre alvorlige hendelser

Ferri oppsummerte fra: Hartnoll 1980, England Perneger, Sveits 1998

Uheldige hendelser var omtalt i den systematiske oversikten. Der ble det presentert at det i to av studiene rapporteres det om alvorlige uheldige hendelser, stort sett epileptiske anfall, tilknyttet både metadon og heroingruppene

¹¹ Behandlingsrespons ble definert til reduksjon i regulært bruk av illegal gateheroin som 50 % eller flere negative urinprøver ved måletid uke 14-26.

¹² De selv rapportert data om avhold fra illegal gateheroin ved uke 23-26 ble bedømt som sammenlignbare med resultatene innhentet via urinprøver.

**van den Brink,
CCBH (A) 2002, og
van den Brink,
CCBH (B) 2002,
begge fra Neder-
land,**
Svært lav: ⊕000

**March, Spania,
2006
ved 9 måneder,**
Svært lav: ⊕000

7 uheldige hendelser i begge gruppene, inklusive at én person i metadongruppen døde.
Fem av de syv uheldige hendelsene i heroingruppa skyldtes muligens forgiftning og overdose på grunn av bruk av et annet rusmiddel i tillegg til heroin.

**Haasen, Tyskland,
2007,**
Svært lav: ⊕000

315 alvorlige uheldige hendelser, både epileptiske anfall tilknyttet metadon og heroingruppen. 177 av de 315 alvorlige uheldige hendelsene skjedde blant deltakere i heroingruppa sammenlignet med 138 hendelser i metadongruppa. Det rapporteres også om pustestopp blant deltakere i heroingruppa.

**Oviedo-Joekes
NAOMI-Canada,
2009,**
Svært lav: ⊕000

79 alvorlige hendelser på til sammen 54 av deltakerne. 18 tilfeller omhandlet 18 personer fra metadongruppa versus 51 tilfeller (27 personer) i heroingruppa og 10 tilfeller (hos 5 personer) i gruppa som fikk "hydromorphone" (18). Overdoser og anfall (seizures) utgjorde 20 av de 79 tilfellene og forekom hos 18 pasienter hvorav ingen tilhørte metadongruppa.

**Strang, RIOTT-
England, 2010,**
Svært lav: ⊕000

I den nyeste engelske RIOTT-studien ble det rapportert om 20 alvorlige uheldige hendelser, men kun 3 ble av en lege bedømt til å være legemiddelrelatert. 2 av de 3 overdosene hendte i heroingruppa sammenlignet med én overdose hos en av deltakerne i gruppa som fikk injisert metadon. Alle tilfellene av overdose ble behandlet med oksygen og intramuskulær nalokson og de fikk en ikke-dødelig utgang og resulterte heller ikke i sykehusopphold

Referanse, land og gradering	Effekt	Livskvalitet - velferd
---	---------------	-------------------------------

**Ferri oppsummerte
fra: Hartnoll 1980,
England, Perneger,
Sveits 1998, van den
Brink, CCBH (A)**

≈

Utfallet var operasjonalisert til arbeidstilknytning og stabilt parforhold. Det var hovedsakelig ikke statistiske signifikante effekt

**2002, Nederland,
og van den Brink,
CCBH (B) 2002,
Nederland**

Svært lav: ⊕000

**March, Spania,
2006 ved 9 måneder,**

Svært lav: ⊕000

≈
+ MAB

Det var ingen forskjell mellom gruppene for utfallet familie og sosiale relasjoner

For sosial fungering var det litt større forbedring i metadongruppa enn for heroin-gruppa

**Haasen, Tyskland,
2007**

Ikke rapportert

Det rapporteres ikke om noen målinger utført på dette utfallet

**Oviedo-Joekes
NAOMI-Canada,
2009,**

Svært lav: ⊕000

+ HAB

For heroin-gruppa var det større forbedringer enn i metadongruppa med henhold til arbeidssituasjon, familie og sosial relasjoner

**Strang, RIOTT-
England, 2010**

Ikke rapportert

Ikke rapportert
