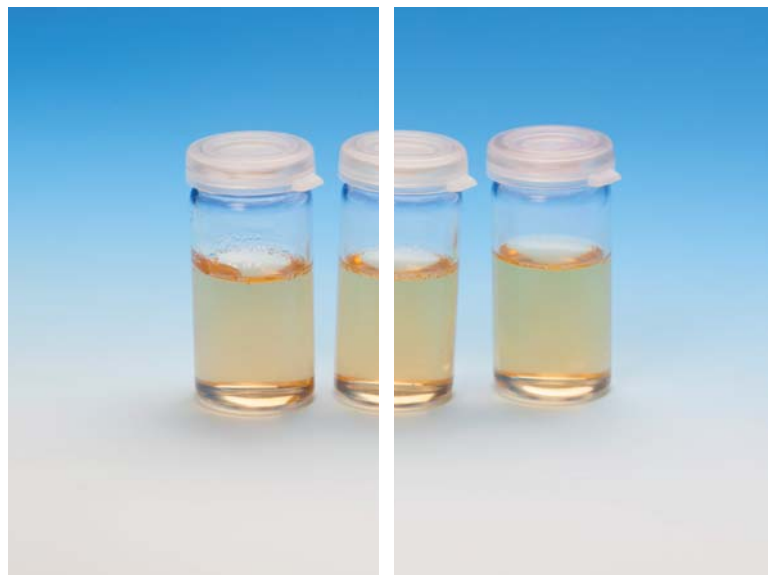


2016



Bruk av biologiske tester i oppfølgingen av personer som mottar legemiddelassistert rehabilitering for opioidavhengighet

en systematisk oversikt

Utgitt av	Folkehelseinstituttet avdeling for kunnskapsoppsummering i Kunnskapssenteret
Tittel	Bruk av biologiske tester i oppfølgingen av personer som mottar legemiddelassistert rehabilitering for opioidavhengighet: en systematisk oversikt
English title	Use of biological samples in rehabilitation of persons receiving opioid maintenance treatment: a systematic review
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Laila Hov, prosjektleder, <i>seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet</i> Annhild Mosdøl, <i>seniorforsker, Folkehelseinstituttet</i> Yunpeng Ding, <i>forsker, Folkehelseinstituttet</i> Hilde Strømme, <i>seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet</i> Gunn Elisabeth Vist, <i>seksjonsleder, Folkehelseinstituttet</i>
ISBN	978-82-8082-767-8
Publikasjonstype	Systematisk oversikt
Antall sider	28 (35 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet – retningslinjegruppe for legemiddelassistert rehabilitering
Emneord(MeSH)	Opioid maintenance treatment; urine samples; supervision
Sitering	Hov L, Mosdøl A, Ding Y, Strømme H, Vist GE. Bruk av biologiske tester i oppfølgingen av personer som mottar legemiddelassistert rehabilitering for opioidavhengighet: en systematisk oversikt [Use of biological samples in rehabilitation of persons receiving opioid maintenance treatment: a systematic review] Rapport – 2016. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016.
Forsidebilde	Colourbox.com

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	8
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	9
FORORD	11
INNLEDNING	12
METODE	14
Inklusjonskriterier	14
Litteratursøking	15
Artikkelutvelging	15
Vurdering av risiko for skjevheter i inkluderte studier	15
Dataekstraksjon	15
Analyse	15
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	16
RESULTATER	17
Håndtering av identifisert litteratur	17
Inkluderte studier	18
Risiko for skjevheter i den inkluderte studien	18
Effekter av å bruke biologiske tester i oppfølgingen av personer i LAR	18
DISKUSJON	23
Hovedfunn	23
Kvaliteten på forskningsresultatene	23
Styrker og svakheter	23
Hvor generaliserbare er resultatene?	24
Overensstemmelse med andre oversikter	24
Resultatenes betydning for praksis	24
Identifiserte kunnskapshull	24
KONKLUSJON	26
REFERANSER	27

VEDLEGG	29
Vedlegg 1: Søkestrategi	29
Vedlegg 2: Ekskluderte studier	33
Vedlegg 3: Kjennetegn ved inkluderte studier og risiko for skjevheter	34
Vedlegg 4: Gradering av kvaliteten av dokumentasjonen med GRADE	36

Hovedbudskap

Legemiddelassistert rehabilitering er en vanlig og effektiv behandling for personer med opioidavhengighet i Norge. Legemiddelassistert rehabilitering innebærer at personer med opioidavhengighet blir tilbudt et egnet substitusjonslegemiddel som skal erstatte opiatet som personen er avhengig av. Behandlingen er ofte livslang og innebærer at de regelmessig må avgi tester av biologisk materiale. Denne systematiske oversikten oppsummerer effekter av å bruke biologiske tester i oppfølgingen av personer som mottar legemiddelassistert rehabilitering. Biologiske tester kan være prøver av urin, spytt, hår eller svette. Testene analyseres for spor etter rusmidler og legemidler.

Vi fant bare én relevant studie. Alle de inkluderte personene deltok i det samme LAR-programmet. En gruppe pasienter avga regelmessige urinprøver og en annen gruppe avga ingen slike prøver. To ganger i løpet av studieperioden måtte alle deltakerne avgi uanmeldt urinprøve.

Vi fant at:

- Dokumentasjonen er for usikker til å si om regelmessige urinprøver påvirker bruk av ulovlige stoffer eller tilfredshet med behandling sammenlignet med ingen slike prøver.
- Det mangler dokumentasjon om bruk av biologiske tester fører til at flere blir værende i behandlingen, samt effekt på rehabiliteringsmål, kriminalitet og selvrapportert misbruk.
- Det mangler dokumentasjon om bruk av andre biologiske tester i oppfølgingen enn urinprøver.

Tittel:

Bruk av biologiske tester i oppfølgingen av personer som mottar legemiddelassistert rehabilitering for opioidavhengighet

Publikasjonstype:

Systematisk oversikt

En systematisk oversikt er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder

Svarer ikke på alt:

- Ingen studier utenfor de eksplisitte inklusjonskriteriene
- Ingen helseøkonomisk evaluering
- Ingen anbefalinger

Hvem står bak denne

publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet April 2016

Eksterne fagfeller:

To personer fra retningslinjegruppen til direktoratet

Sammendrag

Innledning

Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er den vanligste behandlingsformen for personer med opioidavhengighet. Legemiddelassistert rehabilitering innebærer at personer med opiatavhengighet blir tilbudt et egnet substitusjonslegemiddel som skal erstatte opiatet som personen er avhengig av. Personer som får legemiddelassistert rehabilitering viser bedre overlevelse, reduserte helseskader samt bedre livskvalitet sammenlignet med en rehabilitering uten bruk av legemidler. Behandlingen er ofte livslang og krevende for pasienten på grunn av kontrollert utlevering av substitusjonslegemidlet, jevnlig kontroll og prøvetaking. I Norge avgis vanligvis overvåkede urinprøver som analyseres for spor etter rusmidler og legemidler. Andre aktuelle biologiske tester kan være prøver av spytt, hår eller svette.

Formål

Denne systematiske oversikten oppsummerer effekter av å bruke biologiske tester i oppfølgingen av pasienter som mottar LAR-behandling for opioidavhengighet.

Metode

Vi søkte etter primærstudier i MEDLINE, Embase, PsycINFO, CENTRAL (Wiley) og CINAHL fram til 12. april 2016. I tillegg sjekket vi referanselistene til studiene vi vurderte i fulltekst. To personer leste uavhengig av hverandre 3772 referanser, vurderte ni artikler i fulltekst og inkludert én studie. Populasjonen for denne systematiske oversikten var personer med opioidavhengighet som mottok LAR. Intervensjonen var å ikke bruke biologiske tester i oppfølgingen av personer i LAR sammenlignet med bruk av slike biologiske tester. Effekt ble målt ved følgende utfallsmål: retensjon i behandling, bruk av ulovlige/ikke-forskrevne rusmidler, rehabiliteringsmål (arbeid, utdanning), kriminalitet, og selvrapportert opioidbruk. Med retensjon i behandling så menes hvorvidt personene forblir i behandlingen.

Vi så etter randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte studier med før-og-etter målinger, avbrutte tidsserier med minst tre før- og etter-målinger. To personer vurderte risiko for systematiske skjevheter uavhengig av hverandre. Prosjektleder hentet ut data fra studiene, analyserte og vurdert tilliten til dokumentasjonen og én medforfatter sjekket disse. Vi benyttet GRADE-metodikken (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) for å vurdere tilliten til dokumentasjonen av effekt. Tilliten kunne bli vurdert til høy, middels, lav eller svært lav.

Resultat

Vi inkluderte én randomisert kontrollert studie med 431 deltakere som var utført i USA for 35 år siden. Alle deltakerne deltok i det samme LAR-programmet over ett år. En gruppe pasienter avga ukentlige urinprøver og en annen gruppe avga ingen rutinemessige urinprøver. Alle deltakerne måtte i tillegg avgi uanmeldte urinprøver etter fire og åtte måneder. Vi vurderte at studien hadde uklar risiko for systematiske skjevheter.

Vi vurderte tilliten til effektestimaterne som svært lav. Det betyr at de sanne effektene kunne være svært ulike de effektestimaterne vi presenterer. Resultatet fra de uanmeldte kontrollene viste at det var omtrent lik andel som avga rene urinprøver i de to gruppene, både etter fire og åtte måneder, henholdsvis RR på 1,08 etter 4 måneder (95% KI 0,89-1,31) og RR på 1,00 etter 8 måneder (95% KI 0,81-1,24)). Basert på spørreskjema var det ingen signifikant forskjell i total skår på pasienttilfredshet etter 6 måneder.

Vi fant også at det manglet dokumentasjon på om slike tiltak førte til at flere blir værende i behandlingen, samt effekt på rehabiliteringsmål, kriminalitet og selvrapportert misbruk. Videre manglet det dokumentasjon om bruk av andre biologiske tester i oppfølgingen utover urinprøver.

Diskusjon

Vi fant ikke tilstrekkelig forskingsdokumentasjon til å besvare problemstillingen. Med utgangspunkt i den ene studien vi fant, og som ble utført for 35 år siden, har vi svært liten tillit til dokumentasjonen av sannsynlig effekt. Svært lav tillit til dokumentasjonen av effekt betyr at datagrunnlaget er for svakt til å gi et godt tallestimat på hvordan effekten er. En beslutning om hvorvidt LAR-programmet skal videreføre dagens praksis med rutinemessige urinprøver/andre biologiske prøver må også baseres på andre spørsmål enn sannsynlig effekt.

Konklusjon

Vi fant ikke tilstrekkelig forskingsdokumentasjon til å svare på om bruk av biologiske tester i oppfølgingen av personer i LAR gir bedre, dårligere eller like god effekt av behandlingen sammenlignet med ingen bruk av biologiske prøver.

Key messages

Opioid maintenance treatment is the most common form of treatment for people with opioid dependence in Norway. In opioid maintenance treatment, the persons are offered a suitable replacement drug for the opiate they are dependent of. The treatment is often lifelong and involves that they must give samples of biological material regularly. This systematic review summarises the effects of using biological samples in the rehabilitation of persons that receives opioid maintenance treatment. Biological sample can be of urine, saliva, hair or sweat. These are analysed for traces of drugs and medication.

We only found one relevant study. All the persons participated in the same opioid maintenance treatment program. One group submitted observed urine samples regularly; the other group did not provide such samples. Two times during the study period, all participants had to submit an unannounced observed urine sample.

We found that:

- The evidence is too uncertain to conclude if submitting regular observed urine samples influence use of illicit drugs or satisfaction with the treatment than if no such test are submitted.
- There is a lack of evidence concerning whether use of biological samples influence retention in treatment, or have any effect on rehabilitation measures, criminality and self-reported use of illicit drugs.
- There is a lack of evidence on use of other biological samples than urine.

Title:

Use of biological samples in rehabilitation of persons receiving opioid maintenance treatment.

Type of publication:
Systematic review

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

Doesn't answer everything:

- Excludes studies that fall outside of the inclusion criteria
- No health economic evaluation
- No recommendations

Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:

Last search for studies:
April 2016

Peer review:

Two persons working in the guideline group at the Norwegian Directorate of health

Executive summary (English)

Background

Opioid maintenance treatment (OMT) is the most common form of treatment for people with opioid dependence. In opioid maintenance treatment, the persons are offered a suitable replacement drug for the opiate they are dependent on. Persons who receive opioid maintenance treatment show improved survival, reduced damage to health, and better quality of life compared with treatment without use of opioid agonist drugs. The treatment is often lifelong and constitutes a major interference in everyday life, partly because of frequent supervised administration of opioid agonist and supervised urine tests. In Norway, persons in treatment regularly submit observed urine samples that are analysed for traces of drugs. Other relevant biological samples can be samples of saliva, hair or sweat.

Objective

This systematic review summaries the effects of using biological samples in rehabilitation of persons receiving opioid maintenance treatment for opioid dependence.

Method

We have searched for primary studies in MEDLINE, Embase, PsycINFO, CENTRAL (Wiley) and CINAHL until 12th April 2016. In addition, we searched the reference lists in the studies we examined in full text. Two people examined independently 3772 titles and abstracts, assessed nine papers in full text and included one study. The population in this systematic review is individuals with opioid dependency undergoing opioid maintenance treatment. The intervention is no use of biological samples compared with use of biological samples in the rehabilitation of persons receiving opioid maintenance treatment, with the effect measured as retention in treatment, use of illicit drugs, rehabilitation measures (employment, education), criminality and self-reported use of illicit drugs. We searched for randomized controlled trials, controlled studies with before and after measurements, interrupted time series with at least three measurement points before and three after the intervention, and with a clearly defined point in time when the intervention started. Two persons independently assessed the risk of bias. The project leader retrieved data from the studies, analysed and assessed our confidence in the evidence; and another investigator double-checked the information. We used GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development and evaluation) to assess our confidence in the effect estimate. The confidence can be rated as high, medium, low or very low.

Results

We included one randomised controlled trial with totally 431 persons included, executed in US, 35 years ago. All persons participated in the same OMT-program over a one-year period. One group submitted observed urine samples weekly, and the other group submitted no such samples. All of the participants had to submit an unannounced observed urine sample after four and eight months. We assessed that the study had an unclear risk of bias.

Our confidence in the effect estimates was very low. This implies that the true effect can be very different from the estimate of effect that we present. About the same number of persons in each group submitted clean urine samples after four and eight months, with respectively a RR of 1,08 after 4 months (95% CI 0,89-1,31) and a RR of 1,00 after 8 months (95% CI 0,81-1,24). Based on a questionnaire, there were no significant differences in total score for satisfaction with the treatment after 6 months.

Discussion

We did not find sufficient evidence to answer our research question. Based on one study, published 35 years ago, we have very low confidence in the evidence of likely effects. Very low confidence in effect implies that evidence is inadequate to provide an estimate of the likely effect. A decision concerning whether the OMT-program should continue with the use of regular urine tests/other biological samples as today must be based on other considerations than the probable effect.

Conclusion

We found insufficient evidence to answer whether use of biological samples in rehabilitation of people in opioid maintenance treatment gives better, inferior or equal effect of treatment than not using such tests.

Forord

Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag av Helsedirektoratet å oppdatere kunnskapsgrunnlaget for effekter av å bruke av biologiske tester for å følge opp personer som mottar legemiddelassistert rehabilitering for opioidavhengighet. Det ønskes mer kunnskap om dokumentasjonen av effekter av bruk av biologiske tester av urin, svette og hår i oppfølging i den planlagte revisjonen av retningslinjen for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektleder Laila Hov, seniorrådgiver
- Annhild Mosdøl, seniorforsker
- Kristoffer Yunpeng Ding, forsker
- Hilde Strømme, forskningsbibliotekar
- Gunn E. Vist, seksjonsleder

Takk til Marianne Klemp og Brynjar Fure for intern fagfellevurdering av prosjektplan og rapport, og takk til Brittelise Bakstad og Gabrielle Welle-Strand for ekstern fagfellevurdering av både prosjektplan og rapport. Takk til Elisabeth Hafstad for fagfellevurdering av litteratursøket.

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

Signe Flottorp
avdelingsdirektør

Gunn E. Vist
seksjonsleder

Laila Hov
prosjektleder

Innledning

Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) av opioidavhengighet er en behandlingsform som ble tatt i bruk i USA på 60-tallet. Siden har LAR blitt den vanligste behandlingsformen for å hjelpe mennesker ut av et misbruk av opioider. Norge har tilbudt LAR siden 1991. Den medikamentelle substitusjonsbehandlingen er som oftest livslang, og inngår som et av flere tiltak i et sammensatt rehabiliteringsløp. Personer behandlet i LAR har bedre overlevelse, reduserte helseskader, samt bedre livskvalitet sammenlignet med behandling uten bruk av legemidler (1). Ved utgangen av 2014 mottok omtrent 7400 personer LAR-behandling i Norge (2). Dette utgjør noe mer enn 50 % av den antatte målgruppen (3).

De vanligste legemidlene som benyttes i substitusjonsbehandlingen er metadon, buprenorfin monopreparat eller buprenorfin med nalokson. Metadon er en full agonist som virker på alle opiatreseptorer. Dette gjør metadon til et potent legemiddel, noe som også øker faren for overdose (1). Buprenorfin er en partiell agonist, som vil si at den både virker som agonist og antagonist på opiatreseptorene i hjernen samtidig som den delvis blokkerer virkningen av andre opioider (3). Buprenorfin kombinert med nalokson gir redusert effekt ved injisering og dermed er mindre attraktivt for det illegale markedet (1). Kombinasjonspreparatet er i dag anbefalt som førstevalg for pasienter som starter med LAR (3).

Det er vanlig at personer i LAR må avgi prøver av biologisk materiale som blir testet for innhold av foreskrevet substitusjonslegemiddel, rusmidler og andre vanedannende legemidler. Dette gjøres for å følge utviklingen hos den enkelte og danner for eksempel et viktig grunnlag for å tillate bilkjøring. Resultatene benyttes også for å forhindre en skadelig blanding av legale og illegale lege- og rusmidler (4). Urintester er det mest brukte biologiske materialet til dette formålet. Andre typer biologisk materiale, slik som prøver av spytt, hår og svette, er ikke like godt etablert. I Helsedirektoratets retningslinje anbefales det at pasientens urin kontrolleres to ganger i uken de tre første månedene av LAR. Deretter tilpasses antall tester til den enkeltes situasjon, med minst to tester årlig (1). Som oftest må pasienten avgi urinprøver under oppsyn (3, 4). Frekvensen av prøvetaking vurderes for den enkelte, men skal begrenses til det som er nødvendig for å gi en faglig forsvarlig oppfølging (2). Bruk av overvåket urinprøver utgjør en betydelig kostnad i LAR.

Praksis for hyppighet av prøvetaking i Norge er høyere enn WHO's anbefalinger. Til tross for at det har vært en reduksjon i bruken av urinprøver, påpeker Stoltenberg-ut-

valget at det må vurderes grundigere om slik bruk av tester gir bedre effekt av LAR-behandlingen (4). Man kan også trekke frem den mistilliten personene kan oppleve i å måtte avlevere overvåkede urinprøver. Det har blitt argumentert for at det kan oppleves som mindre krenkende å avgi overvåkede spyttprøver enn overvåkede urinprøver (4). LAR-Oslo har gjort forsøk med spyttprøver og personene i LAR sier de foretrekker denne metoden (3). Ulempen med spyttprøver framfor urin er økte kostnader og lengre analysetid.

LAR er en behandlingsform som krever stor grad av samarbeidsvilje fra personene som mottar behandlingen. I LAR-forskriften legges det vekt på at den enkelte skal tilbys individuell oppfølging (1). Overvåkede urinprøver gjøres for å sikre trygg og riktig oppfølging, og brukes også i vurderingen å tillate bilkjøring. Allikevel kan det bidra til pasienten føler seg mistenkeliggjort og/eller krenket.

Formålet med denne systematiske oversikten er å oppsummere effekter av å bruke biologiske tester i oppfølgingen av pasienter som mottar LAR-behandling for opioidavhengighet. Oversikten skal inngå i kunnskapsgrunnlaget for revidering av Nasjonal retningslinje for behandling av personer med opioidavhengighet.

Metode

Vi har utarbeidet en systematisk oversikt basert på Kunnskapssenterets i Folkehelseinstituttet metodebok [«Slik oppsummerer vi forskning»](#) (5). Prosjektet har følgende spesifikasjoner.

Inklusjonskriterier

Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte studier med både før- og etter-målinger, avbrutte tidsserier med minst tre målepunkter før og tre etter tiltaket og et klart måletidspunkt for når tiltaket ble introdusert.
Populasjon:	Personer som mottar substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin med eller uten nalokson for opioidavhengighet.
Tiltak:	Ingen bruk av biologiske tester i oppfølging
Sammenlikning:	Bruk av biologiske tester i oppfølging
Utfall:	Retensjon i behandling, bruk av andre rusmidler, pasienttilfredshet, selvrapportert bruk av ikke-forskrevne legemidler/rusmidler, rehabiliteringsmål (arbeid, utdanning), kriminalitet
Språk:	Ingen begrensninger i søket. Prosjektgruppen leste alle relevante referanser. Språk som ikke beherskes av gruppen ville blitt vurdert av andre ansatte med relevant språkkunnskap.

Eksklusjonskriterier

Konferanseabstrakter og andre publikasjonsformat der resultatene ikke foreligger i fulltekst.

Litteratursøking

Vi søkte systematisk etter effektstudier i følgende databaser:

- MEDLINE, inkl. OldMedline og In process and Other Non-indexed citations (Ovid) 1946 – 12. April 2016
- Embase (Ovid) 1974 – 12. april 2016
- PsycINFO (Ovid) 1987 – 12. april 2016
- CENTRAL (Wiley) – 12. april 2016
- CINAHL (EBSCO) 1981 – 12. april 2016

Forskningsbibliotekar HS utformet søkestrategiene med innspill fra prosjektgruppen og strategiene ble fagfellevurdert av forskningsbibliotekar Elisabet Hafstad. Søkene ble gjennomført 12. april 2016. Det ble utført et felles søk for denne systematiske oversikten og for en systematisk oversikt om ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel i LAR for opioidavhengighet (6). Det ble ikke gjort noen avgrensninger med hensyn til utgivelsesår. Fullstendige søkestrategier finnes i vedlegg 1.

Artikkelutvelging

Tre personer gikk igjennom søkeresultatene. LH vurderte samtlige referanse, AM og KYD vurderte halvparten hver, uavhengig av hverandre ved hjelp av programvaren Covidence. LH leste samtlige referanser hentet i fulltekst, AM og KYD leste halvparten hver, og vurderte uavhengig av hverandre. Ved uenighet vurderte hele gruppen referansen eller fulltekstartikkelen.

Vurdering av risiko for skjevheter i inkluderte studier

For å vurdere risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene benyttet vi sjekklister fra [Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions \(7\)](#).

Dataekstraksjon

Vi hentet ut følgende data: fullstendig referanse, informasjon om populasjon, kontekst, intervensjon og sammenligning, utfall og resultater. LH har hentet ut dataene fra de inkluderte studiene og KYD kontrollerte disse.

Analyse

Det var ikke tilstrekkelig data til å gjennomføre en metaanalyse, men tallene fra den ene inkluderte studien er presentert som et Forest-plot, utarbeidet i Review Manager

5.3. Vi sammenstilte data i tekst og tabeller. Hovedutfallsmål i den inkluderte studien var dikotome og er presentert som risk ratio (RR) med 95% konfidensintervall (KI).

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

LH og KYD vurderte kvaliteten på dokumentasjonen for hvert av utfallsmålene ved hjelp av GRADE-metodikken (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). GRADE-metodikken beskriver hvorvidt vi har høy, middels, lav eller svært lav tillit til effektestimater, og er fremstilt i en summary of findings-tabell (8).

Tabell 1: GRADE-kategorier, symboler brukt og deres betydning for å beskrive grad av tillit til det samlede effektestimater

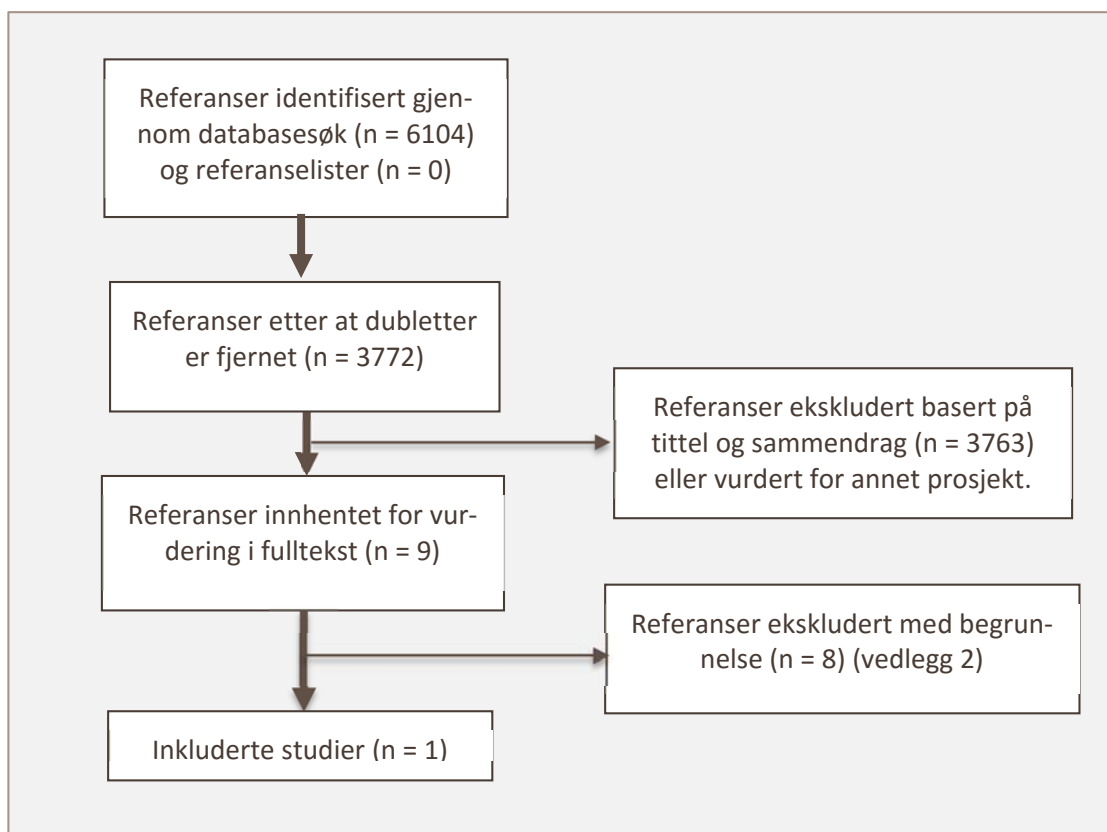
Kategori	Symbol	Betydning
Høy kvalitet	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Middels kvalitet	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimater. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.
Lav kvalitet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

Resultater

Håndtering av identifisert litteratur

Søket gav 3772 referanser etter sjekk for dubletter. Basert på vurdering av tittel og sammendrag valgte vi ut 9 publikasjoner i fulltekst.

Figur 1: Flytskjema for søkeresultat og håndtering av referanser



Totalt gikk vi igjennom ni artikler i fulltekst, og åtte artikler ble ekskluderte etter vurdering mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene (9-16). Se vedlegg 2 for tabell over ekskluderte studier med eksklusjonsgrunn.

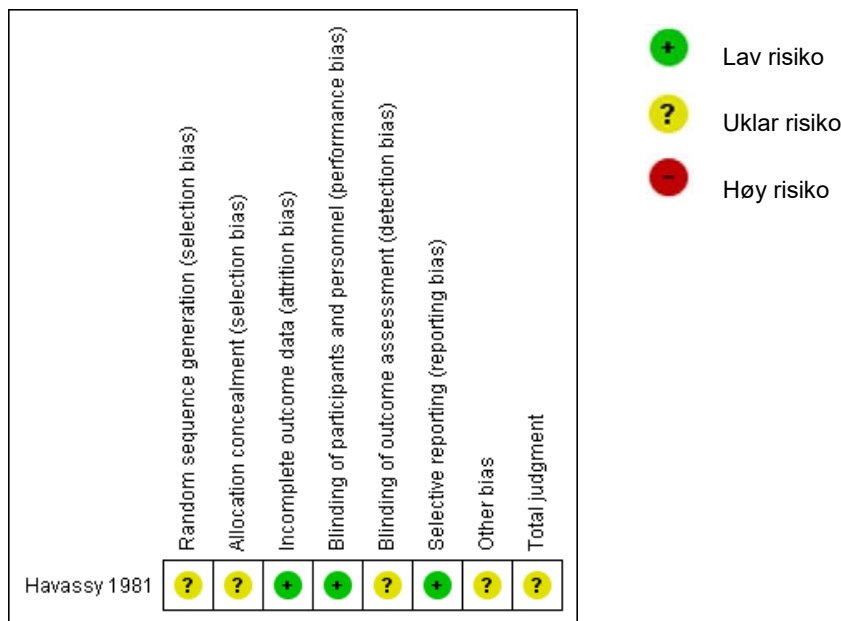
Inkluderte studier

Vi inkluderte kun én studie som besvarte problemstillingen til denne systematiske oversikten. Det var en randomisert, kontroller studie av Havassy og medarbeidere fra USA i 1981 (17). Formålet med studien var undersøke effekter av å bruke urinprøver for å overvåke rusbruk hos personer som mottar LAR. Studiepopulasjonen besto av 431 personer, 271 menn og 160 kvinner. Studien oppgav få sosiodemografiske kjennetegn ved deltakerne. Gjennomsnittsalder var 32 år og deltakerne hadde mottatt LAR for opioidavhengighet i omlag 1 år. Alle personene fikk metadon som substitusjonslegemiddel.

Risiko for skjevheter i den inkluderte studien

Samlet sett vurderte vi at den inkluderte studien hadde uklar risiko for skjevheter. Dette skyldtes at det var uklart ut fra artikkelen hvordan deltakerne ble randomisert til gruppene, og om de som samlet inn data var blindet med hensyn til hvilken gruppe deltakerne tilhørte. Det var også et betydelig frafall av deltakere underveis i studien. For flere detaljer knyttet til vurderingene, se vedlegg 3.

Figur 2: Oversikt over vurdering av risiko for systematiske skjevheter



For mer informasjon om begrunnelse for vurderingene, se vedlegg 3

Effekter av å bruke biologiske tester i oppfølgingen av personer i LAR

Formålet med denne systematiske oversikten var å sammenligne bruk av biologiske tester med ingen bruk av biologiske tester i oppfølgingen av personer som mottar LAR. Den inkluderte studien benyttet urinprøver som biologisk materiale i oppfølgingen av personene.

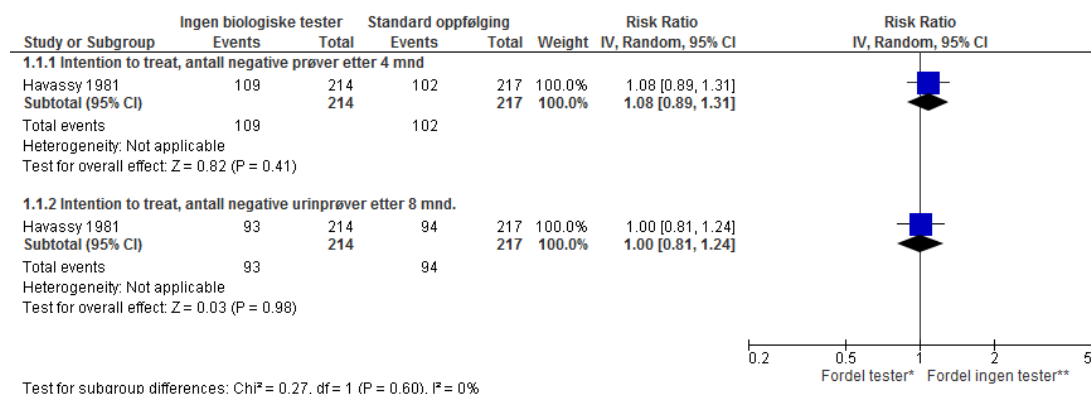
Tabell 2: Beskrivelse av intervensjon og kontrolltiltak i den inkluderte studien

Forfatter	Bekrivelse av tiltaket til intervensjonsgruppen	Sammenlikning
Havassy 1981 (17)	Deltakerne (n = 214) var randomisert til å avgi urinprøve ved studieslutt, med unntak av to uanmeldte urinprøver etter fire og åtte måneder.	Deltakerne (N=217) var randomisert til ukentlig overvåket urinprøve i tråd med gjeldende retningslinjer med overvåkede urintester st ukentlig på tilfeldig valgte dager, for kontroll av amfetamin, barbiturater og metadon. I tillegg til uanmeldte kontroller etter fire og åtte måneder.

Alle deltakerne i studien til Havassy (17) fulgte det samme LAR-programmet over ett år. Deltakerne i den ene gruppen leverte overvåkede urinprøver en gang i uken på tilfeldig valgte dager i tråd med gjeldende retningslinje, mens den andre gruppen avleverte en urinprøve ved studiens slutt. Begge gruppene avga i tillegg to uanmeldte urinprøver etter fire og åtte måneders deltakelse i programmet. Disse presenteres som utfallsmål i studien. Urinprøvene ble testet på spor av morfin og amfetamin og metadon-metabolitter. Urinprøver som var negative for metadon ble telt som positive, da det innebar at behandlingen ikke ble fulgt. Personer som nektet å avgi urinprøve ved de uanmeldte testene ble regnet som å ha avgitt positiv prøve på ulovlige substanser. Dette dreide seg om ti personer etter fire måneder og 19 personer etter åtte måneder. Personer som avsluttet behandlingen eller ikke var tilgjengelig for prøvetaking ble regnet som frafall fra studien.

Resultatene for utfallsmålet «bruk av rusmidler» er presentert grafisk i figur 2. Vi har beregnet RR for negative urinprøver etter intention-to-treat metode der vi har regnet alle som ikke leverte urinprøve som om de har avgitt positiv prøve. Estimaten fra figur 3 med tilhørende 95 % KI presenteres også i tabell 3 sammen med våre GRADE-vurderinger for kvaliteten på dokumentasjonen av effekt. Den inkluderte studien presenterte også funn på pasienttilfredshet, målt med spørreskjemaet «Client Satisfaction Questionnaire». Studien rapporterte ingen av de andre ønskede utfallsmålene i denne systematiske oversikten, og heller ikke forekomst av uønskede hendelser.

Figur 3: Effektestimat for LAR behandling uten rutinemessige urinprøver sammenliknet med rutinemessige urinprøver for utfallsmålet ingen bruk av rusmidler (negativ prøve#) etter 4 og 8 måneder. Beregnet med RR for negative urinprøver etter intention-to-treat metode



Negativ prøve: uten spor av ulovlige stoffer og spor av metadon-metabolitter (legemiddelet) * Fordel tester: Flere negative prøver med ukentlige urinprøver, ** Fordel ingen tester: Flere negative prøver med ingen rutinemessige urinprøver
CI: konfidensintervall.

Tabell 3: Oppsummeringstabell og dokumentasjonsgrunnlag for LAR behandling uten rutinemessige urinprøver sammenliknet med rutinemessige urinprøver.

Populasjon: Personer som mottar legemiddellassert rehabilitering

Land: California, USA 1981

Intervensjon: Ingen rutinemessige urinprøver

Sammenligning: Bruk av rutinemessig urinprøve i oppfølgingen, i tråd med retningslinje

Utfall	Sammenligning av risiko i gruppene (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Bruk av urinprøver	Ingen urinprøver			
Urinprøve negative for utvalgte ulovlige stoffer og positive for metadonmetabolitter					
Prøve, 4 måneder	470 per 1 000	508 per 1 000 (418 til 616)	RR 1.08 (0,89 til 1,31)	431 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV 1,2,3
Urinprøver negative for utvalgte ulovlige stoffer og positive for metadonmetabolitter					
Prøve, 8 måneder	433 per 1 000	433 per 1 000 (351 til 537)	RR 1,00 (0,81 til 1,24)	431 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV 1,2,3
Tilfredshet med behandling (egenrapportert)					
Spørre-skjema, 6 måneder	Ingen signifikant forskjell i total skår på tilfredshet med behandlingen mellom gruppene.		Ikke oppgitt (1 RCT)		⊕○○○ SVÆRT LAV 1,2,3
Retensjon i behandling (antall som forblir i behandlingen)					
Studien hadde ikke dette som utfallsmål					

Utfall	Sammenligning av risiko i gruppene (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Bruk av urinprøver	Ingen urinprøver			

Selvrappertert opioidbruk

Studien hadde ikke dette som utfallsmål

Rehabiliteringsmål (arbeid, utdanning)

Studien hadde ikke dette som utfallsmål

Kriminalitet

Studien hadde ikke dette som utfallsmål

1. Uklar risiko for skjevheter
2. Kun én relativt liten studie med svært få hendelser og konfidensintervall som inkluderer både betydelig fordel og ingen endring
3. Studien er gammel og overførbarheten til norske forhold i dag er usikker

RR: Risk ratio; KI: Konfidensintervall; RCT: Randomisert, kontrollert studie

Det var omtrent lik andel som avga rene urinprøver i de to gruppene, både etter fire og åtte måneder, henholdsvis RR på 1,08 etter 4 måneder (95% KI 0,89-1,31) og RR på 1,00 etter 8 måneder (95% KI 0,81-1,24)). Basert på samlet score for alle spørsmålene i spørreskjemaet var det ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene på pasienttilfredshet etter 6 måneder. Artikkelen oppga ikke de tallmessige verdiene fra svarene, kun resultater av de statistiske testene i form av p-verdier. Personene i intervensjonsgruppen som ikke avga overvåkede urinprøver var noe mer tilfreds med behandlingen på enkeltspørsmål sammenlignet med gruppen som mottok standard behandling på tre av seks punkter:

- Generell tilfredshet med behandlingsinstitusjonen: $p = 0,04$
- Forbedret evne til å motstå sidemisbruk: $p = 0,01$
- Terapeutisk verdi av overvåkede urintester: $p = 0,001$

Basert på GRADE-metodikken vurderte vi at kvaliteten på dokumentasjonen av effekt var svært lav for alle utfallsmålene (se tabell 3 og vedlegg 4 for begrunnelser). Det betyr at de reelle effektene av tiltaket kan være svært ulike fra de tallverdiene som presenteres i dokumentasjonen. Den viktigste grunnen til at dokumentasjonen av effekt vurderes til å være av svært lav kvalitet er at den kun er basert på én relativt liten og gammel studie (35 år).

Dokumentasjonen i tabell3 viser effekter av å ikke bruke biologiske tester med det å bruke biologiske tester (urinprøve) i oppfølgingen av LAR-pasienter.

Oppsummert fant vi at:

- Resultatene var for usikre til å si noe om det å ikke måtte avgi rutinemessige urinprøver gir flere eller færre pasienter uten spor av rusmidler i urin etter 4 og 8 måneder.
- Resultatene var for usikre til å si noe om det å ikke måtte avgi rutinemessige urinprøver gir bedre eller dårligere pasienttilfredshet.

Ingen studier hadde sett på om dette tiltaket hadde effekt på retensjon i behandling, kriminalitet, selvrapportert bruk av ikke-forskrevne legemidler/rusmidler og rehabiliteringsmål. Vi manglet dokumentasjon om andre biologiske tester enn urinprøver.

Diskusjon

Hovedfunn

Det finnes svært lite forskning som tilfredsstillende inkluderer kriteriene om effekter av å bruke biologiske tester for å følge opp personer som mottar LAR-behandling for opioid-avhengighet. Den eneste studien vi fant er 35 år gammel, noe som indikerer at problemstillingen ikke har vært prioritert av forskere.

Kvaliteten på forskningsresultatene

Vi har vurdert dokumentasjonen til å være av svært lav kvalitet. Den inkluderte studien har en uklar risiko for systematiske skjevheter basert på hvordan studien er beskrevet gjennomført i artikkelen. Studien presenterte lite informasjon vedrørende sosiodemografiske data, men angav at de to gruppene er like i sammensetning. Det ble gjort rede for frafallet, hvorfor enkelte deltakere ikke leverte inn urinprøve ved uanmeldte kontroller, og de tilfellene det dreide seg om at personene var for syke eller var fengslet (17). Urinprøver som ble nektet avgitt ble telt som positive prøver. Det er en svakhet med studien at resultatene som omhandler pasienttilfredshet kun ble presentert med p-verdi.

Når vi har svært lav tillit til dokumentasjonen innebærer det at vi er usikre på effekten av bruk / ikke bruk av biologiske tester i oppfølgingen av personer som mottar LAR .

Styrker og svakheter

Vi har utført et systematisk litteratursøk etter primærstudier i relevante internasjonale databaser. Det finnes alltid en liten mulighet for at vi ikke har funnet aktuelle studier, spesielt helt nye studier. I gjennomgangen av litteratursøket erfarte prosjektgruppen at det kunne være vanskelig å skille ut de studiene hvor bruk av biologiske tester var en egen intervensjon, og ikke inngikk i en strategi som belønning for rusfrihet, sammenligning av ulike organiseringsformer av tjenesten eller forekomst av ulike legemiddel i urin. Det er derfor mulig at vi kan ha oversett studier hvor tiltaket ikke var tydelig beskrevet i sammendraget.

Problemstillingen for denne systematiske oversikten var svært spesifikk og kan være en overforenkling av en komplisert virkelighet. Problemstilling og inkluderingskriterier ble utformet på bestilling fra Helsedirektoratet. Fordelen med en systematisk oversikt

er den systematiske og strukturerte prosessen for å innhente, vurdere, sammenstille og analysere forskningen for en problemstilling. Metoden krever en uavhengige vurderinger av to personer og samtlige steg i prosessen dokumenteres slik at den kan etterprøves av andre.

Hvor generaliserbare er resultatene?

Den inkluderte studien (17) er gjennomført i California, USA i 1981. Til tross for at studien beskrev et behandlingsprogram som så ut til å ha fellestrekk med LAR slik det gjennomføres i Norge, var det såpass mange år siden studien er gjennomført at der grunn til å anta at den har begrenset overføringsverdi.

Resultatene på biologiske tester blir i dag benyttet for å forhindre en skadelig blanding av inntak av legale og illegale lege- og rusmidler (4). I studien til Havassy (17) er det først og fremst kostnadene ved overvåket urinprøvetaking og pasientenes negative holdninger til overvåkede urinprøver som var utfallsmål. Urinprøvene ble først og fremst gjennomført for å redusere bruken av ikke-forskrevne legemidler. I gjeldende norsk praksis skal kontrollprøver begrunnes med et behandlings- og sikkerhetsbehov og ikke med et formål om å regulere adferd (18).

Overensstemmelse med andre oversikter

Vi kjenner ikke til andre systematiske oversikter som har sett på effekt av å bruke biologiske tester for å følge personer som mottar LAR-behandling for opioidavhengighet.

Resultatenes betydning for praksis

Den forskningen vi har identifisert og som vi presenterer her gir ikke svar på om bruk av biologiske tester i oppfølging av LAR-pasienter gir en bedre, dårligere eller like god effekt av behandlingen sammenlignet med ingen bruk av slike tester.

En systematisk oversikt fra Kunnskapscenteret for helsetjenesten gir ingen anbefalinger om tiltak, men inneholder en oppsummering og vurdering av tilgjengelige forskning. En beslutning om hvorvidt LAR-programmet skal videreføre dagens praksis med rutinemessige urinprøver/andre biologiske prøver må også baseres på andre spørsmål enn sannsynlig effekt. Når Helsedirektoratet skal utforme en retningslinje vil de avveie dette mot erfaringsbasert kunnskap fra praksisfeltet og pasientgruppens ønsker og behov. I tillegg vurderes balansen mellom nytte og skade, norsk kontekst, konsekvensanalyser, prioritering av ressurser, verdier, økonomi, samt lover og forskrifter (19).

Identifiserte kunnskapshull

Vi har ikke funnet noen publiserte forskningsstudier de siste 35 årene som belyste problemstillingen i denne systematiske oversikten. Stoltenberg-utvalget påpeker at det

må vurderes grundigere om bruk av biologiske tester i oppfølgingen av personer som mottar LAR gir bedre effekt av behandlingen (4). Både ønsker fra pasientene og etiske vurderinger tilsier at forskningsgrunnlaget for hva effekten av disse tiltakene bør bli bedre. I tillegg til å studere effekt av ingen biologiske prøver sammenliknet med det å ta rutinemessige biologiske prøver kan aktuelle problemstillinger være å se på ulik hyppighet av prøvetaking, og ulike biologiske prøver sammenliknet med hverandre.

Konklusjon

Det er gjort svært lite forskning på effekter av det å bruke biologiske tester i oppfølging av personer som mottar LAR-behandling for opioidavhengighet. Vi fant bare én relevant studie som vurderte effekt av det å ikke avgi eller å avgi rutinemessige urinprøver. Forskningen gir ikke svar på om bruk av slike biologiske tester gir bedre, dårligere eller like god effekt av behandlingen sammenlignet med ingen biologiske tester.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Nasjonale kliniske retningslinjer. Oslo: Helsedirektoratet; 2010.
2. Bramness J CT, Tverborgvik, T, Vindenes V. . Ikke-opioide overdoser og øvrige rusmiddelrelaterte dødsfall. Oslo: Senter for rus- og avhengighetsforskning 2015.
3. Waal H BK, Clausen T, Skeie I, Håseth A, Lillevold PH. Satusrapport 2014, En aldrende LAR-populasjon? Oslo: Senter for rus og avhengighetsforskning, Nasjonalt kompetansesenter for tverrfaglig spesialisert rusbehandling og legemiddelassistert rehabilitering, Seksjon Ruspoliklinikker, 2014.
4. Stoltenberg-utvalget. Rapport om narkotika. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet 2010.
5. helsetjenesten. Nkf. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. . Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015.
6. Hov L, Mosdøl, A., Strømme, H., Vist, G. Ikke-overvåket inntak av legemidler for personer i legemiddelassistert rehabilitering. Oslo: Kunnskapssenteret, 2016.
7. Higgins JPT, Green, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.handbook.cochrane.org.
8. Guyatt GH OA, Akl E, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, deBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schunemann H. . GRADE guidelines 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. Journal of Clinical Epidemiology 2011;2011(64):383-94.
9. Albert PS. A transitional model for longitudinal binary data subject to nonignorable missing data. Biometrics. 2000;56(2):602-8.
10. Baker JG, Rounds JB, Carson CA. Monitoring in methadone maintenance treatment. International Journal of the Addictions. 1995;30(9):1177-85.
11. Chutuape MA, Silverman K, Stitzer ML. Effects of urine testing frequency on outcome in a methadone take-home contingency program. Drug Alcohol Depend. 2001;62(1):69-76.
12. Dunn K, DeFulio A, Everly JJ, Donlin WD, Aklin WM, Nuzzo PA, et al. Employment-based reinforcement of adherence to oral naltrexone in unemployed injection drug users: 12-month outcomes. Psychol Addict Behav. 2015;29(2):270-6.
13. Gabrovec B. The Influence of Drug Testing and Benefit-Based Distribution of Opioid Substitution Therapy on Drug Abstinence. J Addict Nurs. 2015;26(4):208-12.
14. King VL, Kidorf MS, Stoller KB, Schwartz R, Kolodner K, Brooner RK. A 12-month controlled trial of methadone medical maintenance integrated into an adaptive treatment model. Journal of Substance Abuse Treatment. 2006;31(4):385-93.
15. Saxon AJ, Calsyn DA, Wells EA, Stanton VV. The use of urine toxicology to enhance patient control of take-home doses in methadone maintenance: Effects on reducing illicit drug use. Addiction Research. 1998;6(3):203-14.
16. Group E-MS. Study protocol of the ESUB-MG cluster randomized trial: a pragmatic trial assessing the implementation of urine drug screening in general practice for buprenorphine maintained patients. BMC Family Practice. 2016;17(1):24.

17. Havassy B, Hall S. Efficacy of urine monitoring in methadone maintenance. *American Journal of Psychiatry*. 1981;138(11):1497-500.
18. Waal H, Busserud, K., Clausen T., Skeie, I., Lillevold, P.H. . Statusrapport 2015 Mot grensene for vekst og nytte? Oslo: Universitetet i Oslo, Senter for rus- og avhengighetsforskning SNkftsT; 2016.
19. Veileder for utvikling av kunnskapsbaserte retningslinjer. Oslo: Helsedirektoratet, 2012.

Vedlegg

Vedlegg 1: Søkestrategi

MEDLINE, Embase, PsycINFO

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (pmoz) 1270 treff

Embase <1974 to 2016 April 11> (oemezd) 3101 treff

PsycINFO <1987 to April Week 1 2016> (psyf) 873 treff

Dato for søk: 12.04.2016

Antall treff etter dubletter ble fjernet: 3714

1	("Opiate substitution treatment"/ or exp "Methadone"/ or exp "Buprenorphine"/ or exp "Naloxone"/ or (((opiate or opioid) adj (replacement or substitution or agonist or maintenance) adj (therap* or treatment* or program*)) or (Adadon* or Algidon* or Algolysin* or Algoxale* or Amidon* or Anorfin* or Antioplaz* or Biodon* or Buprenex* or Buprenorphin* or Buprex* or Buprine* or Butalgin* or Butrans* or Dolophin* or Evzio* or Finibron* or Lepetan* or Maloxon* or Mapin* or Metado* or Metasedin* or Methaddict* or Methado* or Methaforte* or Methex* or Miadon* or Nalaxon* or Nalone* or Naloxon* or Narcan* or Narcon* or Narvcam* or Norphin* or Pentorel* or Phenadon* or Phymet* or Physepton* or Pinadon* or Prefin* or Probuphin* or Suboxon* or Subutex* or Symoron* or Temgesic* or Transtec* or Zubsolv* or Zynox*)).ab,ti,kw,kf.) and ((supervis* or monitor* or oversee* or inspect*).ab,ti,kw,kf. or ("urinalysis"/ or (urinalys* or ((urin* or hair* or saliv*) adj3 (test* or analys* or examin* or investigat* or sampl* or collect* or specimen*))).ab,ti,kw,kf.)) and ((randomized controlled trial.pt. or (random* or intervention* or control* or evaluat*).tw.) not ("animals"/ not ("animals"/ and "humans"/))) use pmoz	1270
2	("Opiate substitution treatment"/ or "Methadone treatment"/ or "Methadone"/ or "Buprenorphine"/ or "Buprenorphine plus naloxone"/ or "Naloxone"/ or (((opiate or opioid) adj (replacement or substitution or agonist or maintenance) adj (therap* or treatment* or program*)) or (Adadon* or Algidon* or Algolysin* or Algoxale* or	3101

	Amidon* or Anorfin* or Antioplaz* or Biodon* or Bunavail* or Buprenex* or Buprenorpin* or Buprex* or Buprine* or Butalgin* or Butrans* or Dolophin* or Evzio* or Finibron* or Lepetan* or Maloxon* or Mapin* or Metado* or Metasedin* or Methaddict* or Methado* or Methaforte* or Methex* or Miadon* or Nalaxon* or Nalone* or Naloxon* or Narcan* or Narcon* or Narvcam* or Norphin* or Pentorel* or Phenadon* or Phymet* or Physepton* or Pinadon* or Prefin* or Probuphin* or Suboxon* or Subutex* or Symoron* or Temgesic* or Transtec* or Zubsolv* or Zynox*).ab,ti,kw.) and ((supervis* or monitor* or oversee* or inspect*).ab,ti. or (exp "urinalysis"/ or "hair analysis"/ or "saliva analysis"/ or (urinalys* or ((urin* or hair* or saliv*) adj3 (test* or analys* or examin* or investigat* or sampl* or collect* or specimen*))).ab,ti.)) and (("randomized controlled trial"/ or "time series analysis"/ or (randomised or randomized or experiment* or impact or intervention? or chang* or evaluat* or effect? or compare* or (time adj series) or ((pre test or pretest) and (post test or post-test))).tw.) not "nonhuman"/) use oemezdz	
3	("Methadone Maintenance"/ or "Methadone"/ or "Buprenorphine"/ or "Naloxone"/ or (((opiate or opioid) adj (replacement or substitution or agonist or maintenance) adj (therap* or treatment* or program*)) or (Adadon* or Algidon* or Algolysin* or Algoxale* or Amidon* or Anorfin* or Antioplaz* or Biodon* or Bunavail* or Buprenex* or Buprenorpin* or Buprex* or Buprine* or Butalgin* or Butrans* or Dolophin* or Evzio* or Finibron* or Lepetan* or Maloxon* or Mapin* or Metado* or Metasedin* or Methaddict* or Methado* or Methaforte* or Methex* or Miadon* or Nalaxon* or Nalone* or Naloxon* or Narcan* or Narcon* or Narvcam* or Norphin* or Pentorel* or Phenadon* or Phymet* or Physepton* or Pinadon* or Prefin* or Probuphin* or Suboxon* or Subutex* or Symoron* or Temgesic* or Transtec* or Zubsolv* or Zynox*).ab,ti.) and ((supervis* or monitor* or oversee* or inspect*).ab,ti. or ("urinalysis"/ or (urinalys* or ((urin* or hair* or saliv*) adj3 (test* or analys* or examin* or investigat* or sampl* or collect* or specimen*))).ab,ti.)) and (("Treatment Outcome/Clinical Trial" or "Empirical Study" or "Prospective Study" or "Quantitative Study").md. or ("experimental design"/ or "between groups design"/ or "quantitative methods"/ or "quasi experimental methods"/) or (randomised or randomized or randomly or controlled or control group? or evaluat* or time series or time point or time points or quasi experiment* or quasiexperiment* or (before adj5 after) or (pre adj5 post) or ((pretest or pre test) and (posttest or post test)) or multicenter study or multicentre study or multi center study or multi centre study or repeated measur*).ti,ab. or (trial or effect? or impact? or intervention?).ti.) use psyf	873
4	or/1-3	5244

5	remove duplicates from 4	3714
---	--------------------------	------

CENTRAL

Dato for søk: 12.04.2016

Antall treff: 457

<p>((((opiate or opioid) next (replacement or substitution or agonist or maintenance) next (therap* or treatment* or program*)) or (Adadon* or Algidon* or Algolysin* or Algoxale* or Amidon* or Anorfin* or Antioplaz* or Biodon* or Bunavail* or Buprenex* or Buprenorpin* or Buprex* or Buprine* or Butalgin* or Butrans* or Dolophin* or Evzio* or Finibron* or Lepetan* or Maloxon* or Mapin* or Metado* or Metasedin* or Methaddict* or Methado* or Methaforte* or Methex* or Miadon* or Nalaxon* or Nalone* or Naloxon* or Narcan* or Narcon* or Narvcam* or Norphin* or Pentorel* or Phenadon* or Phymet* or Physepton* or Pinadon* or Prefin* or Probuphin* or Suboxon* or Subutex* or Symoron* or Temgesic* or Transtec* or Zubsolv* or Zynox*)):ab,ti,kw and ((supervis* or monitor* or oversee* or inspect*):ab,ti,kw or (urinalys* or ((urin* or hair* or saliv*) near/3 (test* or analys* or examin* or investigat* or sampl* or collect* or specimen*)):ab,ti,kw))) in Trials</p>	457
--	-----

CINAHL

Dato for søk: 12.04.2016

Antall treff: 403

<p>((((MH Methadone OR MH Buprenorphine OR MH Naloxone+) OR ((TI ((opiate OR opioid) N0 (replacement OR substitution OR agonist OR maintenance) N0 (therap* OR treatment* OR program*)) OR (Adadon* OR Algidon* OR Algolysin* OR Algoxale* OR Amidon* OR Anorfin* OR Antioplaz* OR Biodon* OR Bunavail* OR Buprenex* OR Buprenorpin* OR Buprex* OR Buprine* OR Butalgin* OR Butrans* OR Dolophin* OR Evzio* OR Finibron* OR Lepetan* OR Maloxon* OR Mapin* OR Metado* OR Metasedin* OR Methaddict* OR Methado* OR Methaforte* OR Methex* OR Miadon* OR Nalaxon* OR Nalone* OR Naloxon* OR Narcan* OR Narcon* OR Narvcam* OR Norphin* OR Pentorel* OR Phenadon* OR Phymet* OR Physepton* OR Pinadon* OR Prefin* OR Probuphin* OR Suboxon* OR Subutex* OR Symoron* OR Temgesic* OR Transtec* OR Zubsolv* OR Zynox*))) OR (AB ((opiate OR opioid) N0 (replacement OR substitution OR agonist OR maintenance) N0 (therap* OR treatment* OR program*)) OR (Adadon* OR Algidon* OR Algolysin* OR Algoxale* OR Amidon* OR Anorfin* OR Anti-</p>	403
--	-----

oplaz* OR Biodon* OR Bunavail* OR Buprenex* OR Buprenorpin* OR Buprex* OR Buprine* OR Butalgin* OR Butrans* OR Dolophin* OR Evzio* OR Finibron* OR Lepetan* OR Maloxon* OR Mapin* OR Metado* OR Metasedin* OR Methaddict* OR Methado* OR Methaforte* OR Methex* OR Miadon* OR Nalaxon* OR Nalone* OR Naloxon* OR Narcan* OR Narcon* OR Narvcam* OR Norphin* OR Pentorel* OR Phenadon* OR Phymet* OR Physepton* OR Pinadon* OR Prefin* OR Probuphin* OR Suboxon* OR Subutex* OR Symoron* OR Temgesic* OR Transtec* OR Zubsolv* OR Zynox*)))) AND ((TI (supervis* OR monitor* OR oversee* OR inspect*) OR AB (supervis* OR monitor* OR oversee* OR inspect*) OR AB (supervis* OR monitor* OR oversee* OR inspect*) OR AB (supervis* OR monitor* OR oversee* OR inspect*)) OR (TI (urinalys* OR ((urin* OR hair* OR saliv*) N2 (test* OR analys* OR examin* OR investigat* OR sampl* OR collect* OR specimen*)))) OR AB (urinalys* OR ((urin* OR hair* OR saliv*) N2 (test* OR analys* OR examin* OR investigat* OR sampl* OR collect* OR specimen*)))))) AND (PT (randomized controlled trial OR clinical trial OR research) OR MH (Randomized Controlled Trials OR Clinical Trials OR Intervention Trials OR Nonrandomized Trials OR Experimental Studies OR Pretest-Posttest Design+ OR Quasi-Experimental Studies+ OR Multicenter Studies OR Health Services Research OR Repeated Measures) OR TI (randomis* OR randomiz* OR randomly) OR AB (randomis* OR randomiz* OR randomly) OR TI (trial OR effect* OR impact* OR intervention* OR before N5 after OR pre N5 post OR ((pretest OR "pre test") and (posttest OR "post test"))) OR quasiexperiment* OR quasi W0 experiment* OR pseudo experiment* OR pseudoexperiment* OR evaluat* OR "time series" OR time W0 point* OR repeated W0 measur*) OR AB (trial OR effect* OR impact* OR intervention* OR before N5 after OR pre N5 post OR ((pretest OR "pre test") and (posttest OR "post test"))) OR quasiexperiment* OR quasi W0 experiment* OR pseudo experiment* OR pseudoexperiment* OR evaluat* OR "time series" OR time W0 point* OR repeated W0 measur*))

Vedlegg 2: Ekskluderte studier

Referanse	Eksklusjonsgrunn
Albert PS. A transitional model for longitudinal binary data subject to nonignorable missing data. <i>Biometrics</i> . 2000;56(2):602-8.	Omhandlet håndtering av ufullstendig data, og var dermed ikke relevant for vår problemstilling.
Baker JG, Rounds JB, Carson CA. Monitoring in methadone maintenance treatment. <i>Int J Addict</i> . 1995;30(9):1177-85.	Studerte testbetingelsene annonsert versus ikke-annonsert urinprøve.
Chutuape MA, Silverman K, Stitzer ML. Effects of urine testing frequency on outcome in a methadone take-home contingency program. <i>Drug Alcohol Depend</i> . 2001;62(1):69-76.	Studerte effekt av belønning hvis pasienten leverte negativ urinprøve.
Dunn K, DeFulio A, Everly JJ, Donlin WD, Aklin WM, Nuzzo PA, et al. Employment-based reinforcement of adherence to oral naltrexone in unemployed injection drug users: 12-month outcomes. <i>Psychol Addict Behav</i> . 2015;29(2):270-6.	Studerte bruk av naltrekson hos personer som har vært igjennom avrusning, og urinprøver ble benyttet for å vurdere effekten av tiltaket.
Gabrovec B. The Influence of Drug Testing and Benefit-Based Distribution of Opioid Substitution Therapy on Drug Abstinence. <i>J Addict Nurs</i> . 2015;26(4):208-12.	En kartlegging av brukernes synspunkter på belønningsbasert versus standard behandling.
Group E-MS. Study protocol of the ESub-MG cluster randomized trial: a pragmatic trial assessing the implementation of urine drug screening in general practice for buprenorphine maintained patients. <i>BMC Fam Pract</i> . 2016;17(1):24.	En studieprotokoll av studie med formål å sammenligne bruk på-stedet urinprøver i allmennpraksis med standard oppfølging.
King VL, Kidorf MS, Stoller KB, Schwartz R, Kolodner K, Brooner RK. A 12-month controlled trial of methadone medical maintenance integrated into an adaptive treatment model. <i>J Subst Abuse Treat</i> . 2006;31(4):385-93.	Omhandlet og sammenlignet ulike måter å organisere LAR på.
Saxon AJ, Calsyn DA, Wells EA, Stanton VV. The use of urine toxicology to enhance patient control of take-home doses in methadone maintenance: Effects on reducing illicit drug use. <i>Addiction Research</i> . 1998;6(3):203-14.	Studerer negative urinprøver som utløsende faktor for ta-med-hjem doser for personer som nylig hadde startet med legemiddelassistert rehabilitering

Vedlegg 3: Kjennetegn ved inkluderte studier og risiko for skjevheter

Havassy, 1981	
Studiedesign	RCT
Land, setting	Fem ulike klinikker i Nord-California
Deltakere	<p><i>Inklusjonskriterier:</i> Egnede personer som fikk legemiddelassistert rehabilitering med metadon ble rekruttert via sine tilhørende klinikker.</p> <p><i>Eksklusjonskriterier:</i> Klienter som ble vurdert som uegnet av personalet ble ikke akseptert. Tre av fem klinikker ekskluderte ingen deltakere. En klinikk ekskluderte 32 av 138, og en annen ekskluderte 2 av 113.</p> <p>Forskningsgruppen møtte opp uanmeldt på klinikken etter 4 og 8 måneder etter studiens oppstart, og tok prøver på to sammenhengende dager begge gangene. En urinprøve ble ansett som positiv dersom den inneholdt morfin, amfetamin, barbiturater eller var negativ for metadon eller metadonmetabolitter.</p> <p>Spørreskjema som var sammensatt av 25 spørsmål delt på 4 sett. Spørsmål om urin-testing; terapiens holdbarhet; seksuelt overførbare sykdommer; demografiske data; spørsmål om deltakernes tilfredshet med behandlingen 6 måneder etter oppstart så skulle deltakerne besvare et spørreskjema om pasienttilfredshet hos begge gruppene.</p> <p>De ansatte kunne kreve urinprøve av de ikke-overvåkede deltakerne der hvor der- som det ble ansett som klinisk nødvendig.</p> <p><i>Sosiodemografiske karakteristika:</i> 271 menn og 160 kvinner. Gjennomsnittsalder 32 år, gjennomsnittsdose metadon var 50 mg/dag, og formell behandlingstid var 12 mnd. Deltakerne hadde i gjennomsnitt deltatt i LAR-behandling 1,5 ganger tidligere, inkludert den nåværende. Andre sosiodemografiske data var beskrevet innsamlet, men var ikke gjengitt i artikkelen.</p> <p><i>Formål:</i> Avgjøre hvorvidt obligatoriske urinprøver forhindrer personer i legemiddel-assistert rehabilitering med metadon fra å bruke ulovlige/ikke-forskrevne legemid-ler.</p>
Tiltak	Deltakerne (N=214) ble randomisert til ikke å levere inn urinprøve, gjennomførte hele perioden på samme måte som ved standard behandling, men leverte ikke urinprøver på 1 år. Med unntak av ved uanmeldte kontroller.
Kontrolltiltak	Deltakerne (N=217) fulgte kravene for overvåket urinprøve i tråd med gjeldende retningslinjer med overvåkede urinprøver minst en gang i uke på tilfeldig utvalgte dager for kontroll av amfetamin, barbiturater og metadon, i tillegg til uanmeldte kontroller etter fire og åtte måneder.
Utfall	<p><i>Primære utfallsmål:</i> Antall negative urinprøver ved uanmeldte kontroller etter 4 og 8 måneder</p> <p><i>Sekundære utfallsmål:</i> Pasienttilfredshet.</p>
Oppfølgingstid	1 år

Risiko for systematiske skjevheter	Vurdering	Kommentar
Sekvensgenerering	Lav risiko	Deltakerne ble rekruttert når de kom for å få metadon av forskningspersonalet. Skrevet samtykke ble gitt. Deltakerne ble delt inn etter alder, kjønn og parole/probation-status, og baseline urinanalyse, og randomisert til overvåket eller ikke overvåket betingelsene.
Skjult allokering	Uklar risiko	Ingen beskrivelse
Håndtering av ufullstendige data	Lav risiko	Frafall gjøres godt rede for, både årsak og antall.
Blinding av deltakere og personell	Lav risiko	Bruk av ulovlige stoffer ble analysert av urinprøver som ble tatt av forskningsgruppen. Ingen av de ansatte i klinikken visste hvor mange uanmeldte tester som ble tatt og hvor mange dager varte, eller med hvilke intervaller testene skulle tas. Resultatet var konfidensielt og fikk ingen konsekvens for deltakerne i studien.
Selektiv rapportering	Lav risiko	Gjør rede for alle utfallsmål.
Andre skjevheter	Uklar risiko	
<i>Risiko for systematiske skjevheter, samlet</i>	<i>Uklar risiko</i>	

Vedlegg 4: Gradering av kvaliteten av dokumentasjonen med GRADE

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ingen biologiske tester	biologiske tester	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Retensjon i behandling etter fire måneder												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ^{2,3}	none	109/214 (50.9%)	102/217 (47.0%)	RR 1.08 (0.89 to 1.31)	38 more per 1 000 (from 52 fewer to 146 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Retensjon i behandling etter åtte måneder												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ^{2,3}	none	93/214 (43.5%)	94/217 (43.3%)	RR 1.00 (0.81 to 1.24)	0 fewer per 1 000 (from 82 fewer to 104 more)	⊕○○○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

1. Uklar risiko for skjevheter
2. Kun én relativt liten studie med svært få hendelser og konfidensintervall som inkluderer både betydelig fordel og ingen endring
3. Studien er gammel og overførbarheten til norske forhold i dag er usikker

www.fhi.no

Utgitt av Folkehelseinstituttet
September 2016
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no