

2016



Ikke-overvåket inntak av legemidler for personer i legemiddelassistert rehabilitering

Systematisk oversikt

Utgitt av Folkehelseinstituttet,
avdeling for kunnskapsoppsummering i Kunnskapscenteret for helsetjenesten

Tittel Ikke-overvåket inntak av legemidler for personer i legemiddelassistert rehabilitering

English title Unsupervised intake of medicines for individuals in opioid maintenance treatment

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør, Folkehelseinstituttet

Forfattere Laila Hov, prosjektleder, *seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet*
Annhild Mosdøl, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*
Hilde Strømme, *seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet*
Gunn Vist, *seksjonsleder, Folkehelseinstituttet*

ISBN 978-82-8082-763-0

Publikasjonstype Systematisk oversikt

Antall sider 36 (52 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Helsedirektoratet – retningslinjegruppe for legemiddelassistert rehabilitering

Emneord(MeSH) Opiate substitution treatment, Supervised, Methadone, Buprenorphine, Naloxone

Sitering Hov L, Mosdøl A, Strømme H, Vist G. Ikke-overvåket inntak av legemidler for personer i legemiddelassistert rehabilitering. [Unsupervised intake of medicines in opioid maintenance treatment] Rapport 2016. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016.

Innhold

INNHold	4
HOVEDBUdSKAP	6
SAMMENDRAG	7
KEY MESSAGES	10
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	11
FORORD	13
INNLEDNING	14
METODE	16
Inklusjonskriterier	16
Litteratursøk	17
Artikkelutvelging	17
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter i enkeltstudier	17
Dataekstraksjon	18
Analyse	18
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	18
Avvik fra protokollen	18
RESULTATER	19
Håndtering av identifisert litteratur	19
Ekskluderte studier	19
Beskrivelse av inkluderte studier	20
Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene	22
Effekter av ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel for personer i LAR	23
Oppsummering av ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel for personer i LAR	27
DISKUSJON	30
Hovedfunn	30
Kvaliteten på forskningsresultatene	30
Styrker og svakheter	31
Hvor generaliserbare er resultatene?	31
Overensstemmelse med andre oversikter	32
Resultatenes betydning for praksis	32

Identifiserte kunnskapshull om overvåket inntak av substitusjonslegemiddel	32
KONKLUSJON	34
REFERANSER	35
VEDLEGG	38
Vedlegg 1: Søkestrategi	38
Vedlegg 2: Ekskluderte studier	42
Vedlegg 3: Kjennetegn ved inkluderte studier og risiko for skjevheter	44
Vedlegg 4: Gradering av kvaliteten av dokumentasjonen med GRADE	52

Hovedbudskap

Legemiddelassistert rehabilitering er en vanlig og effektiv behandlingsform for personer med opioidavhengighet. Behandlingen er ofte livslang og gjør ofte stor inngripen i hverdagen for personene i rehabiliteringsprogrammet, blant annet på grunn av hyppig oppmøte for overvåket inntak av substitusjonslegemiddel. Denne systematiske oversikten sammenligner effekter av ikke-overvåket med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel for personer som mottar legemiddelassistert rehabilitering.

Etter et systematisk litteratursøk i relevante databaser inkluderte vi fem primærstudier som sammenlignet ikke-overvåket med overvåket inntak. Alle de vanligste substitusjonslegemidlene (metadon, buprenorfin og buprenorfin-nalokson) er representert i studiene. Det varierte noe hvordan deltakere med ikke-overvåket inntak fikk utlevert legemiddelet og hvor mange dagers forbruk de fikk med hjem. Kontrollgruppene svelget daglig substitusjonslegemiddelet under overvåking av apotekansatt eller helsepersonell.

Oppsummert fant vi at det er svært lav kvalitet på dokumentasjonen. Derfor er vi usikre på om ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel for personer i legemiddelassistert rehabilitering påvirker:

- retensjon i behandling etter 1, 4, 12 og 26 uker
- bruk av ulovlige/ ikke-foreskrevne legemidler etter 12 uker
- antall personer som begår kriminelle handlinger etter 12 uker
- pasienttilfredshet og selvrapportert ulovlig sidemisbruk
- uønskede hendelser

Det mangler dokumentasjon om dødelighet.

Tittel:

Ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel for 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 i Norge. Personer som får LAR viser bedre overlevelse, reduserte helseskader samt bedre livskvalitet sammenlignet med en tilnærming uten bruk av substitusjonslegemiddel. Personene som får behandlingen skal selv være med å utforme hvilken oppfølging de anser som nødvendig for å nå eller opprettholde ønsket funksjonsnivå. Behandlingen er ofte livslang og utgjør ofte en stor inngripen i hverdagen, blant annet på grunn av hyppig oppmøte for overvåket inntak av substitusjonslegemiddel, samt samtaleterapi og avlegging av overvåkede urinprøver.

Formål

Denne systematiske oversikten oppsummerer effekter av å få ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel (metadon, buprenorfin eller buprenorfin med nalokson) for personer som mottar LAR for opioidavhengighet.

Metode

Vi søkte etter primærstudier i MEDLINE, Embase, PsycINFO, CENTRAL (Wiley) og CINAHL fram til 12. april 2016. I tillegg sjekket vi referanselisten i de studiene som vi har gjennomgått i fulltekst. Uavhengig av hverandre leste to personer igjennom 3778 referanser, vurderte 21 artikler i fulltekst og inkluderte 5 studier. Populasjonen i den systematiske oversikten er personer med opioidavhengighet som mottok legemiddelassistert rehabilitering. Intervensjonen er ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel (kontrolltiltak). Vi så etter randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte studier med før og etter målinger, avbrutte tidsserier med minst tre målepunkter før og tre etter tiltaket, og et klart målepunkt for når tiltaket ble introdusert. Vi så etter effekter på utfallsmålene retensjon i behandling, bruk av andre rusmidler, kriminalitet, pasienttilfredshet, selvrapportert bruk av ikke-forskrevne legemidler/rusmidler, uønskede hendelser og dødelighet. Med retensjon i behandling menes at personen forblir i behandlingen. To personer vurderte risiko for systematiske skjevheter uavhengig av hverandre. Prosjektleder hentet ut data fra studiene, analyserte og vurderte tilliten til dokumentasjonen, og en annen i arbeidsgruppen dobbeltsjekket dataene. Vi benyttet GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) for å vurdere vår tillit til effektestimater og dokumentasjonen. Tilliten kan vurderes til høy, middels, lav eller svært lav.

Resultat

Vi inkluderte fem studier. Fire av disse studiene var randomiserte kontrollerte studier og én var en randomisert kontrollert studie med overkrysningsdesign. Totalt ble 521 egnede personer randomisert. Alle studiene sammenligner ikke-overvåket med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel, med unntak av en studie som hadde delvis ikke-overvåket inntak. Hvilket legemiddel personene i studien mottok varierte mellom metadon, buprenorfin og buprenorfin med nalokson. Det var også en variasjon i hvordan personene som mottok ikke-overvåket inntak fikk hentet ut legemiddelet sitt, og hvor mange dagers forbruk de fikk med hjem.

Tilliten til effektestimaterne av ikke-overvåket sammenlignet med overvåket inntak ble vurdert som svært lav for alle de rapporterte utfallsmålene. Retensjon i behandling ble målt etter 1, 4, 12 og 26 uker. Ingen av målepunktene viste forskjell mellom gruppene for dette utfallsmålet. Etter 26 uker var forskjellen i antall deltakere som hadde blitt værende i behandlingsforløpet målt som justert OR 1,01 (95 % KI 0,62 til 1,64). Ved alle måletidspunktene var det brede konfidensintervaller rundt effektmålene, og vi er derfor usikre på om retensjon i behandling er ulik med ikke-overvåket sammenlignet med overvåket inntak. En studie rapporterte at det ikke var signifikant forskjell mellom gruppene i bruk av heroin (målt i urinprøve) etter 12 uker med stor usikkerhet rundt sannsynlig effekt målt som RR 0,96 (95 % KI 0,61 til 1,52). En annen studie rapporterte tilsvarende for forskjeller i bruk av ulovlige/ ikke-forskrevne opioider målt i urinprøve etter 12 uker som justert OR på 1,25 (95 % KI 0,55 til 2,82). Selvrappert bruk av ikke-foreskrevne legemidler/rusmidler etter 12 uker resulterte også i estimert effekt med brede konfidensintervaller. Kun én liten studie med få hendelser rapporterte antall deltakere med kriminelle handlinger begått i den tredje måneden av studien i de to gruppene. Det rapporteres noe høyere andel med kriminelle handlinger ved overvåket inntak sammenliknet med ikke-overvåket inntak estimert som justert OR på 2,82 (95 % KI 1,11 til 7,16), men denne dokumentasjonen av effekt er også av svært lav kvalitet. Kun én relativt liten studie rapporterte seks uønskede hendelser, men ingen av hendelsene ble ansett å være relatert til behandlingen. Tre av studiene rapporterte at personene som deltok i disse studiene var positive til ikke-overvåket inntak.

Diskusjon

Vi fant ikke tilstrekkelig forskningsdokumentasjon til å besvare problemstillingen fyllestgjørende. Med utgangspunkt i de fem forholdsvis små studiene vi fant, har vi svært liten tillit til dokumentasjonen. Vi kan derfor bare antyde sannsynlige effekter av ikke-overvåket inntak sammenliknet med overvåket inntak. Risikoen ved ikke-overvåket inntak kan være økt lekkasje av substitusjonslegemiddelet til det illegale markedet og større fare for overdoser. Ingen av de inkluderte studiene hadde målt dette.

Konklusjon

Det er gjort lite forskning som besvarer hva som er mest hensiktsmessig av ikke-overvåket sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonsbehandling for personer som mottar LAR. Kvaliteten på dokumentasjonen av effekt i det vi har funnet er svært

lav. Vi er usikre på om ikke-overvåket inntak sammenliknet med overvåket inntak gir bedre, dårligere eller like god effekt på retensjon i behandling, bruk av andre rusmidler, kriminalitet, pasienttilfredshet, selvrapportert bruk av ikke-forskrevne legemidler/rusmidler, uønskede hendelser og dødelighet.

Key messages

Opioid maintenance treatment is the most common form of treatment for people with opioid dependence in Norway. The treatment is often lifelong and constitutes a major interference in everyday life, partly because of frequent supervised administration of the opioid agonist drug, counselling sessions and supervised urine tests. This systematic review compares effect of unobserved with observed administration of opioid agonist drug for peoples receiving opioid maintenance treatment.

After a systematic literature search in relevant databases we included five primary studies that investigated unobserved compared to observed administration of opioid agonist drug. The most common used opioid agonist drugs are represented in these studies (methadone, buprenorphine and buprenorphine-naloxone). There was a variation in how participants in the unobserved administration group received the drug and how many take-home doses they were given every time.

Summarised, we found the quality of the evidence to be very low. For that reason we are uncertain if unobserved administration compared with observed administration for people in opioid maintenance treatment influence:

- retention in treatment after 1, 4, 12 and 26 weeks
- use of illicit/ not prescribed opioides after 12 weeks
- number of persons that committed crimes after 12 weeks
- patient satisfaction and self-reported use of illicit drugs
- adverse events

There is a lack of evidence concerning mortality.

Title:

Unobserved intake compared with observed intake of substitution drug for people receiving opioid maintenance treatment for opioid dependency

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:

This report does not answer the effect of unobserved intake as a reward for desired behaviour.

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 Norway. Persons who receives OMT show improved survival, reduced damage to health, and better quality of life. People in treatment should be involved in forming a plan for their own rehabilitation to reach or sustain desired levels of function. The treatment is often lifelong and constitutes a major interference in everyday life, partly because of frequent supervised administration of the opioid agonist, counselling sessions and supervised urine tests.

Objective

This systematic review summaries the effect of unobserved administration compared with observed administration of opioid agonist drugs (methadone, buprenorphine or buprenorphine-naloxone) for individuals receiving opioid maintenance treatment.

Method

We searched for primary studies in MEDLINE, Embase, PsycINFO, CENTRAL (Wiley) and CINAHL until the 12th. April 2016. In addition, we searched the reference lists in the studies examined in full text. Two people examined 3778 titles and abstracts independently, and 21 papers in full text and included five studies. The population in this systematic review is individuals with opioid dependency undergoing opioid maintenance treatment. The intervention is unobserved administration compared with observed administration of opioid agonist drug. We looked 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 a clearly defined point in time when the intervention started. We considered the following outcomes: Retention in treatment, use of illicit drugs, crime, patient satisfaction, self-reported misuse of drugs, unwanted events and mortality. Two persons assessed independently the risk of bias. The project leader retrieved data from the studies, analysed and assessed our confidence in the documentation; and another investigator double-checked the information. We used GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development and evaluation) to assess our confidence to the effect estimate and documentation. The confidence can be rated as high, medium, low or very low.

Results

We included five studies: Four randomized controlled trials and one randomized controlled trial with crossover design. In total 521 eligible persons were randomized. All the studies compared unobserved with observed administration of the opioid agonist drug, apart from one with partly unobserved administration. The opioid agonist drugs used were methadone, buprenorphine or buprenorphine with naloxone. There was also a variation in how participants in the unobserved administration group received the drug and how many take-home doses they were given every time.

Our confidence in the effect estimate of unobserved versus observed drug administration was considered to be very low for all outcomes reported. Retention in treatment was measured after 1, 4, 12 and 26 weeks. None of the measurement points showed any differences between the groups. After 26 weeks, the difference in the number of retained patients measured as adjusted OR was 1.01 (95% CI 0.62 to 1.64). The confidence intervals were wide at all measuring points, and we are uncertain if retention in treatment is different with unobserved versus observed drug administration. One study reported no clear differences in use of heroin as measured in urine after 12 weeks with considerable uncertainty around the effect estimate as RR 0.96 (95% CI 0.61 to 1.52). Another study reported use of illicit/not-prescribed opioids measured in urine after 12 weeks as adjusted OR of 1.25 (95% CI 0.55 to 2.82). Self-reported use of illicit drugs also resulted in estimated effects with wide confidence intervals. Only one relatively small study with few events reported on the number of participants who committed criminal acts during the third month of the trial in the two groups. They reported somewhat higher proportion involved in crime in the group receiving observed administration measured as an adjusted OR of 2.82 (95% CI 1.11 to 7.16), but this evidence of effect is of very low quality. Only one relatively small study reported on six adverse events, but none of these were considered to be related to the treatment. Three of the studies reported that the study participants were in favour of unobserved drug administration.

Discussion

We did not find sufficient information to answer our research question adequately. Based on five relatively small studies, we had very low confidence in the evidence of effects. We can therefore only indicate the probable effects of unobserved drug administration. A danger with unobserved administration is higher leakage of substitution drugs to the illegal street market, and an increased risk of overdoses. None of the included studies had measured these outcomes.

Conclusion

We found sparse evidence to indicate whether unobserved or observed drug administration is most appropriate for opioid maintenance treatment for opioid dependence. The quality of the evidence of effect in the studies we found is very low. We are uncertain if unobserved compared to observed drug administration give better, worse or equally effect on retention in treatment, use of illicit drugs, crime, patient satisfaction, self-reported misuse of drugs, unwanted events and mortality.

Forord

Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag av Helsedirektoratet å oppdatere kunnskapsgrunnlaget for effekter av ikke-overvåket versus overvåket inntak av legemiddel bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Det ønskes mer kunnskap om dokumentasjonen av effekt av ikke-overvåket sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel med tanke på den planlagte revisjonen av retningslinjen for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet.

Prosjektgruppen har bestått av:

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

Takk til Rigmor C. Berg og Liv Merete Reinar for intern fagfelleevaluering av prosjektplan og rapport og Brittelise Bakstad og Gabrielle Welle-Strand for ekstern fagfelleevaluering av både prosjektplan og rapport. Takk til Elisabeth Hafstad for fagfelleevaluering av litteratursøket, og takk til Kristoffer Yunpeng Ding for bistand i gjennomgangen av referanser.

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 av opioidavhengighet (LAR) er en behandlingsform som hadde sin spede begynnelse i USA på 60-tallet. Siden har det utviklet seg til å bli den vanligste behandlingsformen for å hjelpe mennesker ut av rusmiddelmissbruk med opioider. Behandlingsformen har blitt tilbudt i Norge siden 1991. Den medikamentelle substitusjonsbehandlingen med metadon, buprenorfin eller buprenorfin med nalokson er oftest livslang, og inngår som et av flere tiltak i et sammensatt og omfattende rehabiliteringsløp. Personer behandlet i LAR har bedre overlevelse, reduserte helseskader, samt bedre livskvalitet sammenlignet med tilnærming uten bruk av legemidler (1). Ved utgangen av 2014 var det i overkant av 7400 personer som mottok LAR i Norge (2). Dette utgjør noe mer enn 50 % av opioidavhengige i den antatte målgruppen for LAR (3).

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

I 2014 var det 266 rusmiddel-relaterte dødsfall i Norge. Av disse var det 218 dødsfall av overdoser, 33 selvmord og 15 dødsfall hvor rusmiddelavhengigheten var dokumentert som dødsårsak. Antallet metadonrelaterte dødsfall utgjorde totalt 16 % av dødsfallene. Det finnes ikke noe eksakt tall for overdosedødsfall som skyldes buprenorfin, da disse inngår i kategorien «andre syntetiske opioider» som utgjorde 12 % av dødsfallene i 2014 (4). Hensikten med overvåket inntak ved utlevering av legemidlene er å sikre at det er rett person som inntar legemiddelet og på forsvarlig vis (3), samt for å forhindre lekkasje av legemiddelet til det illegale markedet (1). I oppstartsfasen får pasienten utlevert legemiddelet daglig under tilsyn. Dersom pasienten har god rusmestring blir legemiddelet etter hvert utlevert for flere dagers bruk, men maksimalt 7 dager av gangen (1). Resultat fra statusundersøkelsen 2014, viser at personene i LAR-behandling møtte opp for utlevering i gjennomsnitt 3,8 ganger per uke (3). Gjennomsnittlig 3,7 av disse gangene angis av brukerne som overvåket inntak. Det vanligste stedet legemiddelet utleveres og inntaket overvåkes er i apotek. I følge LAR-forskriften er apotekenes funksjon å ivareta overvåking av inntak på oppdrag fra helsetjenesten (5). Kontrollen antydes å være strengere i Midt-Norge og Vest-Norge sammenlignet med resten av landet

(3). Det vil altså si at de fleste må møte opp flere ganger i uken for å hente og innta medisinerne sine under overvåkning. Dette til tross for at pasientene kan ha vært i behandlingen i flere år. En statusrapport utgitt av Senter for rus og avhengighetsforskning (3) trekker frem at det kan være grunnlag for å vurdere praksis, særlig med tanke på buprenorfin-preparater, hvor faren for overdose er lavere, og spesielt for personer som får buprenorfin med nalokson (3).

LAR er en behandlingsform som krever stor grad av samarbeidsvilje fra brukerne. I LAR-forskriften legges det derfor vekt på at den enkelte tilbys individuell oppfølging (1). Overvåket inntak av substitusjonslegemiddel er likevel et kontrolltiltak som til dels er tuftet på en mistanke eller frykt for at personer som mottar legemiddelet kan ha andre intensjoner enn å følge behandlingen. Dette kan føre til at individer kan følge seg mistenkeliggjort.

Formålet med denne systematiske oversikten er å sammenfatte primærstudier som omhandler effekter av ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemidler. Oversikten vil inngå som en del av beslutningsgrunnlaget når nasjonal faglig retningslinje for behandling av personer med opioidavhengighet skal utvikles.

Metode

Målsetningen for denne rapporten var å systematisk oppsummere dokumentasjonsgrunnlaget for effekter av ikke-overvåket sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel for personer som mottar LAR. Vi har gjort et systematisk litteratursøk etter primærstudier, og relevante studier har blitt kvalitetsvurdert og sammenstilt. Prosessen er gjort i henhold til Kunnskapssenterets i Folkehelseinstituttet sine metoder (6).

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:	Ikke-overvåket eller annen grad av overvåket inntak av substitusjonslegemiddel
Sammenlikning:	Overvåket inntak av substitusjonslegemiddel
Utfall:	Retensjon i behandling, bruk av andre rusmidler, kriminalitet pasienttilfredshet, selvrapportert bruk av ikke-forskrevne legemidler/rusmidler, uønskede hendelser og dødelighet
Språk:	Ingen begrensninger i søket. Prosjektgruppen leste alle relevante referanser. Artikler på språk som ikke beherskes av prosjektgruppen ville blitt vurdert av andre ansatte med relevant språkkunnskap om tilgjengelig.

Eksklusjonskriterier

Konferanseabstrakter og andre publikasjonsformat der resultatene ikke foreligger i fulltekst.

Litteratursøk

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

Søkestrategiene ble utformet av forskningsbibliotekar HS med innspill fra prosjektgruppen og fagfellevurdert av forskningsbibliotekar Elisabet Hafstad. Søkene ble gjennomført 12. april 2016. Det ble utført et felles søk for denne systematiske oversikten og for en parallell systematisk oversikt om bruk av biologiske tester i oppfølging av personer som mottar LAR (7). Vi søkte på begreper for LAR og kombinerte disse med begreper for henholdsvis overvåkning og testing av biologisk materiale. Søkene ble avgrenset med søkefiltre for effektstudier. Det ble ikke gjort noen avgrensninger med hensyn til språk eller utgivelsesår. Fullstendige søkestrategier finnes i vedlegg 1. I tillegg kontrollerte vi referanselisten i de studiene som vi har gjennomgått i fulltekst.

Artikkelutvelging

Tre personer gikk igjennom alle søkeresultatet med formål å velge ut relevante artikler til begge de to systematiske oversiktene om LAR-behandling (7). Samtlige titler og sammendrag ble vurdert av LH, og fordelt mellom AM og KYD. Referansene ble gjennomgått uavhengig av hverandre ved hjelp av programvaren COVIDENCE. Referanser som vi var uenige om ble drøftet opp mot prosjektplan til enighet ble oppnådd. Samtlige utvalgte referanser for fulltekst-gjennomgang, ble vurdert av LH, og fordelt mellom AM og GEV, gjennomgått uavhengig av hverandre. Artikler vi var uenige om ble diskutert og den av AM eller GEV som ikke hadde lest artikkelen fra før, ble trukket inn ved uenighet.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter i enkeltstudier

To personer vurderte risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene, uavhengig av hverandre, ved hjelp av sjekklister hentet fra [Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions \(8\)](#). LH vurderte alle de 5 inkluderte studiene, AM og GEV gjennomgikk henholdsvis tre og to studier hver.

Dataekstraksjon

Vi hentet ut følgende data: fullstendig referanse, informasjon om populasjon, kontekst, intervensjon og eventuell sammenligning, utfall og resultater. LH hentet ut dataene fra de inkluderte studiene. GEV og AM kontrollerte halvparten hver. Uenighet ble avgjort ved diskusjon mellom alle tre.

Analyse

Vi sorterte studiene etter hvilke tiltak og sammenligninger som var gjort, sammenstilte data i tekst, tabeller og utarbeidet metaanalyser for de utfall hvor det var hensiktsmessig. Metaanalysene er laget ved hjelp av Review Manager Software 5.3. Relevante utfallsmål i de inkluderte studiene var dikotome og er presentert som risk ratio (RR) eller odds ratio (OR) med 95 % konfidensintervall (KI).

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

LH og GEV vurderte kvaliteten på dokumentasjonen for hvert av utfallsmålene studiene kunne besvare 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. Resultatene og våre vurderinger er fremstilt i en summary of findings-tabell (9).

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.

Avvik fra protokollen

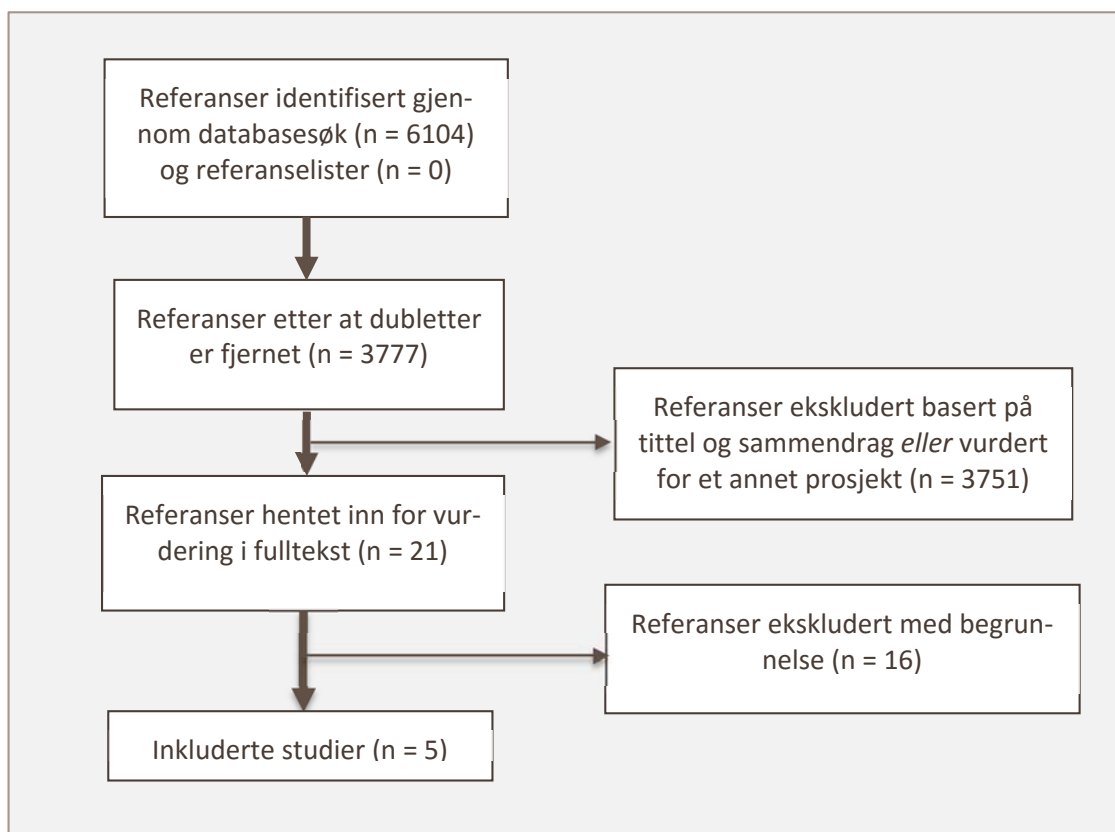
En av artiklene (10) presenterte resultatene som justert OR, og disse resultatene har vi ikke omregnet til RR som beskrevet i prosjektplanen. I stedet har vi valgt å presentere disse resultatene som justert OR slik de er rapportert i artikkelen.

Resultater

Håndtering av identifisert litteratur

Søket gav 3772 antatt unike referanser. Basert på vurdering av tittel og sammendrag hentet vi 21 publikasjoner for vurdering i fulltekst.

Figur 1: Flytskjema for søkeresultat og håndtering av referanser



Ekskluderte studier

Av de 21 artiklene vurdert i fulltekst, ble 16 artikler ble ekskludert etter vurdering mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Se vedlegg 2 for tabell med ekskluderte studier, med begrunnelser. For seks av de ekskluderte studiene var intervensjonen en annen enn ikke-overvåket inntak (11-17). En studie inneholdt vår sammenligning (18), men

siden veiledning var hovedfokus i et komplekst tiltak var det ikke mulig å vurdere effekt av ikke-overvåket versus overvåket inntak alene. Studien ble derfor ekskludert. To (19, 20) er oversiktsartikler som vi sjekket for relevante referanser. Tre av studiene (21-23) hadde et kvalitativt studiedesign og rapporterte ikke effekt av tiltak. En av disse studiene (23) intervjuet et representativt utvalg av deltakerne i en inkludert studie om hvordan de opplevde ikke-overvåket eller overvåket inntak (10). En av artiklene ble ekskludert da det viste seg å være en studieprotokoll (24) med en ikke-relevant intervensjon. En siste studie (25) så på konsekvensene av bruk av ikke-foreskrevne legemidler/rusmidler.

Beskrivelse av inkluderte studier

Vi inkluderte fem studier med kjennetegn som kort beskrevet i tabell 2. Studiene var publisert mellom 2001 til 2013 og var gjennomført i USA (2 studier), Storbritannia (2 studier) og Australia (1 studie). Fire var randomiserte kontrollerte studier, utført av Bell med flere (26), Gunderson med flere (27) og to studier av Holland med flere (10, 28), og én var en randomisert kontrollert studie med overkrysningsdesign, utført av Amass med flere (29). Totalt i studiene ble 521 egnede personer randomisert. Det varierte hvilket legemiddel deltakerne fikk. I studiene til Bell (26), Gunderson (27) og Amass (29) ble det foreskrevet buprenorfin med nalokson, i studien til Holland 2011 (28) ble det foreskrevet metadon og i Holland 2013 (10) fikk deltakerne det legemiddelet legen hadde foreskrevet (metadon, buprenorfin eller buprenorfin med nalokson).

Tabell 2: Kjennetegn ved de inkluderte studiene

Forfatter, år, (referanse)	Land	Studiedesign	Antall personer	Legemiddel
Amass 2001 (29)	USA	RCT med cross-over	n = 24	Buprenorfin
Bell 2007 (26)	Australia	RCT	n = 119	Buprenorfin-nalokson
Gunderson 2010 (27)	USA	RCT	n = 20	Buprenorfin-nalokson
Holland 2011 (28)	Storbritannia	RCT	n = 60	Metadon, buprenorfin med/uten nalokson
Holland 2013 (10)	Storbritannia	RCT	n = 298	Metadon, buprenorfin med/uten nalokson

RCT: Randomisert, kontrollert studie

Tabell 3 inneholder beskrivelser av intervensjon og kontrolltiltak i studiene. Alle studiene sammenlignet ikke-overvåket inntak med daglig overvåket inntak av substitusjonslegemiddel, med unntak av Amass (29) hvor ett av tre behandlingsalternativer var at deltakerne hadde overvåket og ikke-overvåket inntak annenhver dag. Det var også variasjon i hvordan deltakerne fikk utdelt legemiddelet til ikke-overvåket inntak. I tre av studiene fikk deltakerne kun utlevert mindre doser substitusjonslegemiddel, maksimalt én eller to dagsdoser hver gang (10, 28, 29). I to studier (26, 27) fikk deltakerne medikamenter eller resept tilsvarende én ukes eller lengre tids forbruk. Studien til

Amass (29) skiller seg fra de andre studiene ved at alle deltakerne fikk prøve tre ulike behandlingsalternativer, hvor rekkefølgen på alternativene ble randomisert (overkrysningsdesign, totalt 6 mulige rekkefølger for 3x21 dager). Det tredje behandlingsalternativet var dobbel dagsdose som overvåket inntak tre ganger i uka. For ytterligere detaljer om gjennomføringen av studiene se beskrivelser i vedlegg 3.

Tabell 3: Beskrivelse av intervensjonene og kontrolltiltakene i de inkluderte studiene

Forfatter, årstall, (referanse)	Intervensjon	Kontrolltiltak
Amass 2001 (29)	Oppmøte på klinikk mandag, onsdag og fredag. Overvåket inntak av én dose og utdeling av én ta-med-hjem-dose for neste dag/to doser før helg. <i>Intervensjonstid: 21 dager for hver av tre behandlingsalternativ</i>	Daglig overvåket inntak på klinikk. <i>Tredje behandlingsalternativ:</i> Oppmøte mandag, onsdag og fredag for dobbel dose av substitusjonslegemiddelet som overvåket inntak.
Bell 2007 (26)	Ikke-overvåket inntak. En ukes forbruk av medikamenter ble utlevert for en uke av gangen. <i>Intervensjonstid: 3 måneder</i>	Daglig overvåket inntak på klinikk.
Gunderson 2010 (27)	Ikke-overvåket inntak som induksjonsbehandling. Etter å ha avstått fra opioider i minst 16 timer, fikk deltakerne resept på 16 tabletter som kunne hentes på apotek og instruert til å ta 1-2 tabletter daglig, eventuelt mer ved behov. Informasjon om nye resepter ikke beskrevet i artikkelen. <i>Intervensjonstid: 12 uker</i>	Overvåket inntak som induksjonsbehandling. Initiert av behandling etter samme kriterier som intervensjonsgruppa. Opphold på klinikken til abstinensene hadde avtatt. Daglig overvåket inntak på klinikken.
Holland 2011 (28)	Ikke-overvåket inntak med daglig utlevering, eller overvåket inntak 2 ganger per uke men daglig utlevering av ta-med-doser resten av uken. <i>Intervensjonstid: 3 måneder</i>	Daglig overvåket inntak ved lokalt apotek, unntatt søndag (noen steder også lørdag).
Holland 2013 (10)	Ikke-overvåket inntak etter en stabiliseringsperiode på 7-28 dager. Deltakerne fikk utlevert medisiner daglig hos et lokalt apotek. <i>Intervensjonstid: 3 måneder</i>	Daglig overvåket inntak av legemiddel ved lokalt apotek, unntatt søndag eller lørdag og søndag (avhengig av apotekets åpningstid). Etter tre måneder ble deltakerne flyttet til gruppen for ikke-overvåket inntak.

Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene

Samlet sett vurderte vi samtlige inkluderte studier til å ha en uklar risiko for systematiske skjevheter. Dette skyldtes for en stor del svakheter rundt designet av studiene som kan ha betydning for utfallet. Et annet fellestrekk ved studiene var høyt frafall av deltakere i løpet av intervensjonsperioden. To av studiene reduserte risikoen for skjevhet ved hjelp av intention-to-treat analyser (ITT) (10, 28). En ITT-analyse innebærer at resultatet fra deltakerne i studien analyseres i den gruppen de først ble randomisert til også om de faller fra underveis eller bytter gruppe (30). Tre av studiene redegjorde for den psykososiale oppfølgingen som deltakerne mottok i tillegg til ikke-overvåket inntak (26, 27, 29). Studiene til Holland oppgav ingen opplysninger om psykososial oppfølging (10, 28). Se mer detaljer om vurdering av risiko for systematiske skjevheter for hver enkelt artikkel i vedlegg 3.

Figur 2: Risiko for ulike typer systematiske skjevheter i de inkluderte studiene

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Total judgment
Amass 2001	?	?	?	+	?	+	?	?
Bell 2007	+	?	+	?	?	?	?	?
Gundersson 2010	?	?	?	?	?	+	?	?
Holland 2011	+	?	+	?	-	+	?	?
Holland 2013	+	?	+	?	?	+	?	?

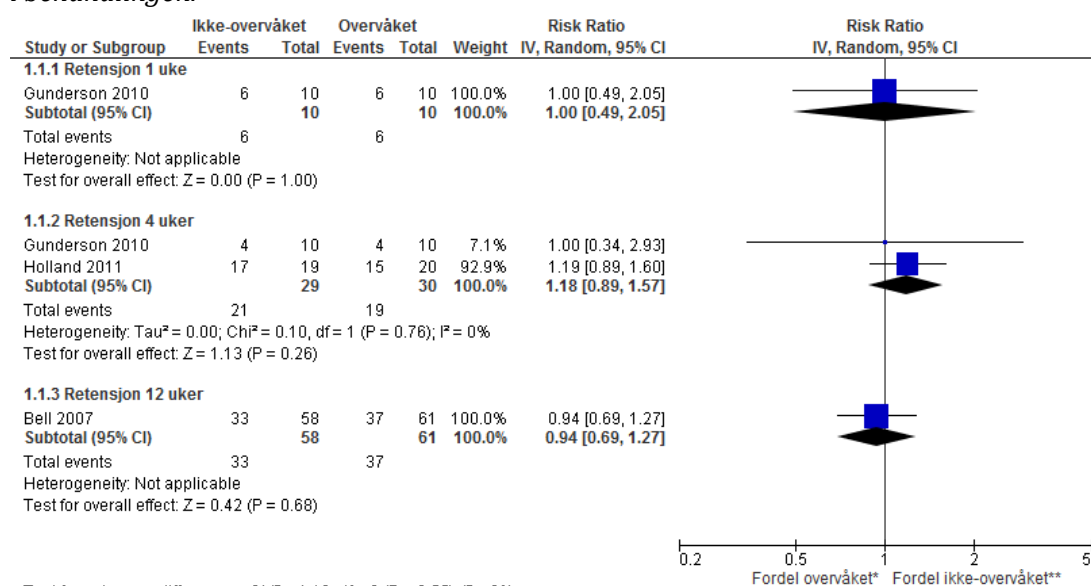
+ Lav risiko
? Uklar risiko
- Høy risiko

Effekter av ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel for personer i LAR

Retensjon i behandling

Tre studier (26-28) rapporterte effekter som retensjon i behandling, enten etter 1 uke, 4 uker, 12 uker eller 26 uker. Figur 3 illustrerer resultatene for de ulike måletidspunkt. Samlet finner vi liten eller ingen forskjell i retensjon mellom grupper som mottok ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak. Vi har selv beregnet RR for disse studiene som presentert i et forest plot.

Figur 3: Effektestimat og metaanalyser for LAR behandling med ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel for utfallsmålet retensjon i behandlingen.



Test for subgroup differences: Chi² = 1.18, df = 2 (P = 0.55), I² = 0%

CI: konfidensintervall. * Fordel overvåket: flere gjenværende deltakere i behandling i gruppen som svelger legemiddel i påsyn av helsepersonell/apotekansatt. ** Fordel ikke-overvåket: flere gjenværende deltakere i behandling i gruppen som mottar legemiddel for inntak uten påsyn. Det er ikke tatt hensyn til hvorvidt medikament hentes ut daglig eller ukentlig.

Kun Gunderson (27) målte retensjon i behandling etter en uke. Effektestimatet antydnet at gruppene hadde likt frafall, men konfidensintervallet var bredt. To studier målte retensjon i behandling etter 4 uker, Gunderson og Holland (2011) (27, 28). Bell og Holland (10, 26) målte retensjon i behandling etter 12 uker, og disse hadde nokså like intervensjoner (se tabell 2). Holland 2013 (10) oppgav justerte OR, se tabell 5. I alle studiene var det liten eller ingen forskjell i retensjon mellom gruppene, med konfidensintervall som inkluderte både fordel for tiltaket og fordel for kontrolltiltaket. I studien til Bell (26) fikk deltakerne buprenorfin med nalokson og i studien til Holland (2013) fikk deltakerne metadon, buprenorfin eller buprenorfin med nalokson, avhengig av hva behandlerne hadde forskrevet.

Tabell 4: Sammenstilling av effektestimater for LAR behandling med ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel for utfallsmålet retensjon i behandlingen.

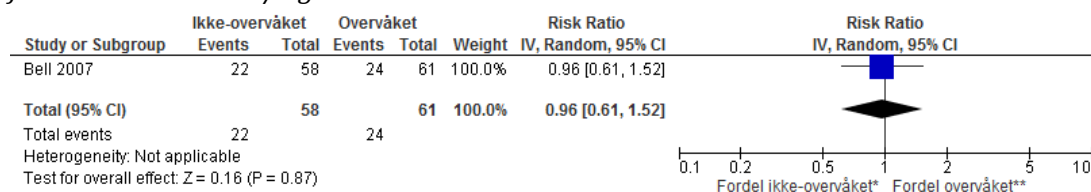
Retensjon i behandling		
Retensjon i behandling etter:	Beregnet RR (95 % KI)*	Oppgitt justert OR (95 % KI)**
1 uke Gunderson 2010 (27)	1,00 (0,49 – 2,05)	
4 uker# Gunderson 2010 (27) Holland 2011 (28)	1,18 (0,89 – 1,57)	
12 uker Bell 2007 (26) Holland 2013 (10)	0,94 (0,69 – 1,27)	0,71 (0,41 – 1,24)
26 uker Holland 2013 (10)		0,61 (0,34 – 1,09)

* Risk ratio fra figur 3, ** Justert odds ratio hentet fra artikkel, #samlet effektestimater for begge studiene.

Bruk av ulovlige/ikke-forskrevne rusmidler/medikamenter målt i urin

For utfallet bruk av ulovlige/ikke-forskrevne rusmidler/medikamenter påvist ved hjelp av urinprøver var det to studier som vi kunne trekke ut data fra. Bell 2007 (26) rapporterte spor av heroin i urin, og tallene er presentert som forest plot i figur 4. Studien til Holland (2013) viste spor av opiater i urin. Der er det gjort en ITT-analyse og det er tallene derfra som er gjengitt i tabell 5 som justerte OR. Tabell 5 viser også effektestimaterne for de to studiene som måler bruk av ulovlige/ikke-forskrevne legemidler/stoffer etter ca. tre måneder.

Figur 4: Effektestimater for LAR behandling med ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel for utfallsmålet forekomst av ulovlige/ikke-forskrevne rusmidler/legemidler målt i urin



CI: konfidensintervall. * Fordel ikke-overvåket: færre positive urinprøver i gruppen som mottar legemiddel for inntak uten påsyn. ** Fordel ikke-overvåket: færre positive urinprøver i gruppen som svelger legemiddel i påsyn av helsepersonell/apotekansatt. Det er ikke tatt hensyn til hvorvidt medikament hentes ut daglig eller ukentlig.

Tabell 5: Sammenstilling av effektestimater for LAR behandling med ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel for utfallsmålet retensjon i behandlingen.

Bruk av ulovlige opiater, målt i urin		
	Beregnet RR (95 % KI)	Oppgitt justert OR (95 % KI)
Bell 2007 (26)	0,96 (0,61 – 1,52)	
Holland 2013 (10)		1,25 (0,55-2,82)

* Risk ratio fra figur 3 ** Justert odds ratio hentet fra artikkel

Kriminalitet

Studien til Holland (10) rapporterte effekter som andel som hadde begått kriminelle handlinger siste 30 dager (den 3. måneden av studien), presentert som justert OR (tabell 6). Resultatet, som er basert kun på denne ene studien, viste at en noe høyere andel av deltakerne som fikk overvåket inntak (registrert for 20 %) hadde begått kriminelle handlinger siste 30 dager enn i gruppen som fikk ikke-overvåket inntak (registrert for 9 %). Et bredt konfidensintervall rundt effektestimater viser imidlertid at effektestimater er svært usikkert.

Tabell 6: Effektestimater for LAR behandling med ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel for utfallsmålet kriminalitet

Kriminalitet etter 12 uker*	
	Oppgitt justerte OR (95 % KI)
Holland 2013 (10)	OR 2,82 (95 % KI: 1,11-7,16)

* Målt som andelen deltakere som hadde begått kriminelle handlinger siste 30 dager, målt etter 12 uker.

Pasienttilfredshet

Pasienttilfredshet ble vurdert og rapportert i tre av de inkluderte studiene. Det varierte hvordan det ble målt. Amass (29) benyttet seg av visual analogue scale (VAS) på tilfredshet som deltakerne fylte inn ved ulike tidspunkt i behandlingsløpet. I Holland (10, 28) ble deltakerne spurt om tilfredsheten med gruppen de ble allokert til. I studien til Amass (29), hvor deltakerne fikk prøve tre ulike behandlingsalternativer, fikk deltakerne angi hvilke alternativ de foretrakk mest og minst. Av de deltakerne som fullførte alle behandlingsbetingelsene ble oppmøte tre ganger i uken med ta-med-hjem dose påfølgende dag foretrukket av 91 %. Daglig oppmøte med overvåket inntak var den minst foretrukne (82 %). Tre ganger i uken med dobbel-dose ble foretrukket fremfor daglig overvåket inntak. I Holland studien (28) rapporterte 40 % av deltakerne at de var glade for, eller ikke hadde noe imot, at de ble allokert til ikke-overvåket inntak, mens 40 % av deltakerne som var allokert til gruppen for overvåket inntak var misfornøyd med plasseringen sin. Dette skyldtes i hovedsak stigmatiseringen de følte når de måtte møte opp på apoteket for overvåket inntak substitusjonslegemiddel (28). Deltakerne oppga også at de så positive konsekvenser av det å få overvåket inntak. De trakk fram at det å møte opp på klinikken gjorde hverdagen lettere å håndtere og at det kunne bidra til stabilitet.

Oppsummert mente deltakerne at ikke-overvåket inntak likevel var å foretrekke på kort sikt.

Selvrapportert misbruk av ikke-forskrevne legemidler/rusmidler

Tre studier målte utfallsmålet selvrapportert misbruk av ikke-forskrevne legemidler/rusmidler i de to gruppene. I studien til Bell (26) falt selv-rapportert bruk av heroin for begge grupper i løpet av studieperioden på tre måneder. Det var ingen sikker forskjell mellom gruppene. Etter 12 uker rapporterte 52 % (48/92) ingen bruk av heroin siste måneden i gruppen som hadde ikke-overvåket inntak, mot 45 % (22/49) i gruppen med overvåket inntak. Bruk av ikke-opioide medikamenter forekom i liten grad. Selv-rapportert bruk av stimulantia (forfatterne har ikke oppgitt hvilke rusmidler som inngår i begrepet) forble uendret etter 12 uker. Bruk av cannabis forekom oftere, men det ble rapportert noe mindre bruk etter 12 uker. I studien til Holland fra 2011 (28) rapporterte deltakerne lite bruk av alkohol, og 20 av deltakerne var helt avholdende fra alkohol. Andelen med problematisk drikkeatferd ble redusert i gruppen for overvåket inntak, mens det økte eller forble det samme i de to andre gruppene med delvis eller helt overvåket inntak. Studien til Holland fra 2013 (10) rapporterte ingen forskjell mellom gruppene for selvrapportert bruk av heroin, alkohol eller andre legemidler.

Tabell 7 viser en oversikt over hvilke legemidler/stoffer som studiene har rapportert og deres resultater. Type legemiddel varierer mellom de ulike studiene, og ikke alle oppgav tall som sammenligner de to intervensjonsgruppene.

Tabell 7: Oversikt over resultater for utfallsmålet selvrapportert misbruk av ikke-forskrevne legemidler/rusmidler for LAR behandling med ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel.

Bruk av	Bell 2007	Holland 2011	Holland 2013
Heroin	<p><i>Ikke-overvåket:</i> Reduksjon på 18,5 dager (95 % KI:21,8-15,3) fra baseline på 22,9 (± 6.3) dager pr mnd</p> <p><i>Overvåket:</i> Reduksjon på 22 dager (95 % KI 24,3-19,7) fra baseline på 25,5 (± 5.2) dager pr mnd.</p>		Ingen forskjell mellom gruppene
Benzodiazepiner	For begge grupper samlet: Baseline: Brukt av 19,5 % (23/118) Etter 12 uker: Brukt av 14 % (13/92)		
Stimulantia*	For begge grupper samlet: Baseline: Brukt av 21 % (25/117) Etter 12 uker: Brukt av 21 % (19/89)		
Cannabis	For begge grupper samlet: Baseline: Brukt av 64 % (75/117) Etter 12 uker: Brukt av 58 % (52/90)		

Alkohol**	Reduksjon for de med overvåket inntak (fra 47 % til 33 %)	Ingen forskjell mellom gruppene
Andre legemidler (ikke spesifisert)		Ingen forskjell mellom gruppene

*Det er ikke rapportert hvilke stoffer studien har definert som stimulantia,

** målt med "Alcohol use identification disorder test" (score > 4)

Uønskede hendelser

Bell (26) rapporterer totalt seks uønskede hendelser. Fem av disse forekom i gruppen for ikke-overvåket inntak av substitusjonslegemiddel. To pasienter ble diagnostisert med hjertekarsykdom etter å ha blitt innlagt på sykehus med brystmerter. Videre ble en annen deltaker innlagt for en urinveisinfeksjon, en for leverbiopsi og en ble innlagt på sykehus etter et seksuelt overgrep. Ingen av hendelsene ble ansett å ha noen sammenheng med den pågående studien eller substitusjonslegemiddelet.

Oppsummering av ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel for personer i LAR

I tabell 8 oppsummeres dokumentasjonsgrunnlaget for ikke-overvåket sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel for følgende utfallsmål: retensjon i behandling, bruk av ulovlige legemidler, kriminalitet, pasienttilfredshet, selvrapportert sidemisbruk, uønskede hendelser og dødelighet.

Tabell 8: Oppsummeringstabell og dokumentasjonsgrunnlag for effekt av LAR behandling med ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel.

Populasjon: Personer som mottar legemiddelassistert rehabilitering

Land: Storbritannia, Australia, USA

Intervensjon: Ikke-overvåket inntak av substitusjonslegemiddel

Sammenligning: Overvåket inntak av substitusjonslegemiddel

Utfall	Sammenligning av risiko for de to gruppene (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Overvåket inntak	Ikke-overvåket			
Antall deltakere som fortsatt deltar i LAR-behandlingen (retensjon)					
Retensjon etter 1 uke	600 per 1 000	600 per 1 000 (294 til 1 000)	RR 1,00 (0,49 - 2,05)	20 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,2}
Retensjon etter 4 uker	633 per 1 000	747 per 1 000 (564 til 994)	RR 1,18 (0,89 - 1,57)	59 (2 RCTs)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,3}
Retensjon etter 12 uker	665 per 1 000	692 per 1 000 (605 til 791)	RR 1,04 (0,91 - 1,19)	119 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,2}

Utfall	Sammenligning av risiko for de to gruppene (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Overvåket inntak	Ikke-overvåket			
Retensjon etter 12 uker	592 per 1000	507 per 1000	OR* 0,71 (0,41 - 1,24)	293 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,5}
Retensjon etter 26 uker	545 per 1 000	547 per 1 000 (426 til 663)	OR* 1,01 (0,62 to 1,64)	293 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,5}

Forekomst av ulovlige/ikke-foreskrevne opiater i urinprøve

Bruk av heroin etter 12 uker	393 per 1 000	378 per 1 000 (240 til 598)	RR 0,96 (0,61 to 1,52)	119 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,5}
Bruk av opiater etter 12 uker	596 per 1000	649 per 1000 (448 til 807)	OR* 1,25 (0,55 to 2,82)	124 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,5}

Kriminelle handlinger

Andel med kriminelle handlinger over 30 dagers-periode etter 12 uker	207 per 1 000	424 per 1 000 (225 til 652)	OR* 2,82 (1,11 to 7,16)	171 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,5}
--	---------------	---------------------------------------	-----------------------------------	----------------	----------------------------------

Tilfredshet med behandling

Pasienttilfredshet målt med VAS/spørreskjema, ulike tidspunkt	Samlet sett var personene som var randomisert til gruppen for ikke-overvåket inntak mer fornøyd med allokeringen enn overvåket.			84 (2 RCTs) ⁵	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,3,7}
---	---	--	--	-----------------------------	------------------------------------

Selvrapportert rusbruk av heroin, benzodiazepiner, alkohol, stimulantia

Selvrapportert side-misbruk målt med spørreskjema/intervju, ulike tidspunkt	Studiene måler ulike typer rusbr. Samlet sett er det ikke rapportert noen forskjell mellom gruppene.			92 (3 RCTs)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,3,6}
---	--	--	--	----------------	------------------------------------

Uønskede hendelser

Uønskede hendelser etter 3 måneder	En studie rapportere uønskede hendelser. I denne studien er det 5 av 6 endelser i gruppen ikke-overvåket. Ingen av de uønskede hendelsene kan relateres til studien.			92 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,2}
------------------------------------	--	--	--	---------------	----------------------------------

Dødelighet

Ingen av de inkluderte studiene hadde dødelighet som utfallsmål.

1. Uklar risiko for systematiske skjevheter
2. Kun en studie med få deltakere
3. Små studier med få deltakere
4. Resultatet trekker i forskjellige retninger
5. Kun en studie
6. RCT og 1 RCT med overkrysningsdesign
7. Studiene benytter seg av ulike målemetoder

RR: Risk ratio; OR: Odds ratio; KI: Konfidensintervall; RCT: Randomisert, kontrollert studie; VAS: visual analogue scale * fully adjusted OR

Oppsummert fant vi at det er svært lav kvalitet på dokumentasjonen av effekter. Dokumentasjonen er derfor for usikker til å si noe om ikke-overvåket sammenlignet med overvåket inntak av legemiddel gir bedre, dårligere eller like god effekt av behandlingen for de utfallsmålene vi undersøkte. Disse utfallsmålene var:

- retensjon i behandling etter 1, 4, 12 og 26 uker
- bruk av ulovlige/ ikke-foreskrevne legemidler etter 12 uker
- andel personer som begår kriminelle handlinger over 30 dagers-periode etter 12 uker
- pasienttilfredshet og selvrapportert ulovlig misbruk ved ulike måletidspunkt
- uønskede hendelser

Det mangler dokumentasjon om dødelighet i de inkluderte ariklene.

Diskusjon

Hovedfunn

Vi fant fem små studier som omhandler effekter av ikke-overvåket sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemidler for personer som mottar LAR. I tillegg til at studiene var små var det flere forhold ved hvordan studiene ble gjennomført og rapportert som muligens kan påvirke dokumentasjonen av effekter (uklar risiko for systematiske skjevheter). Resultatene viste brede konfidensintervaller rundt effektestimertene, og flere av utfallsmålene var kun målt i én studie. Derfor er vi usikre på om ikke-overvåket inntak sammenliknet med overvåket inntak gir bedre, dårligere eller like god effekt på utfallsmålene.

Kvaliteten på forskningsresultatene

Vi har vurdert dokumentasjonen til å være av svært lav kvalitet. De inkluderte studiene har en uklar risiko for systematiske skjevheter. Dette har vi basert på hvordan studiene er beskrevet gjennomført. En gjennomgående svakhet ved studiene er det høye frafallet av deltakere underveis. To av studiene redegjorde ikke for frafallet, noe som gjør det vanskelig å vite hvilken betydning frafallet har for resultatene. Bell (26) beskrev frafallet og hvilken betydning det kunne ha for resultatene. I de to studiene til Holland (10, 28) var det gjort en ITT analyse for å redusere risikoen for frafallskjevhet. En mulig svakhet i studien til Bell (26) var at deltakerne i kontrollgruppen (overvåket inntak) visste at de ville bli tilbudt ikke-overvåket inntak etter tre måneder. Dette kan ha betydning for frafallet, da dette kan ha fungert som en motivasjon til å gjennomføre de første tre månedene. I tillegg var det i den samme studien bare 131 av en egnet populasjon på 591 som ble inkludert i studien. En av hovedgrunnene for eksklusjon skyldtes permanent eller tidvis hjemløshet. Dette fordi forskerne ville forsikre seg om at medikamentene ble håndtert forsvarlig, og for å forhindre lekkasje til det illegale markedet. I studien til Gunderson (27) ble deltakere som ikke hadde forsikring eller midler til å dekke utgiftene med studien ekskludert, men denne studien var såpass liten at den eventuelle effekten dette vil ha på det samlede resultatet vil være minimal. Vi antar derfor at populasjonen i de inkluderte studiene er representative i utgangspunktet, men på grunn av høyt frafall og til dels strenge eksklusjonskriterier i studiene, risikerer vi at resultatene ikke er representative for den delen av populasjonen som har størst behov for tett oppfølging i form av overvåket inntak.

Små studier kan kun gi få hendelser som man kan analysere. Få hendelser fører oftest til svært brede konfidensintervaller, noe som klart bekreftes i de inkluderte resultatene. Dette reduserer vår tillit til effektestimatene. I tillegg var flere av utfallene kun målt i én studie, noe som ytterligere reduserer vår tillit til dokumentasjonen av effekt. Dette gjør at muligheten for at resultatene er påvirket av tilfeldigheter stor. Her kan nevnes funnet av økt kriminalitet i gruppen for overvåket inntak av substitusjonslegemiddel som kun er målt i en relativt liten studie med få hendelser.

Styrker og svakheter

Vi har utført et systematisk litteratursøk etter primærstudier i relevante internasjonale databaser. Imidlertid er det en liten mulighet for at helt nye, aktuelle studier ikke har kommet med fordi de enda ikke hadde blitt indeksert. Søket vårt ble gjennomført i april 2016. I gjennomgangen av litteratursøket opplevde prosjektgruppen at det kunne være vanskelig å skille ut de studiene hvor ikke-overvåket var en egen intervensjon og ikke en belønning for ønsket atferd, nedtrapping av legemiddel, eller sammenligninger av ulike substitusjonslegemiddel. Det er derfor en mulighet for at vi har oversett studier fordi formålet med studien ikke fremkom tydelig nok i sammendraget.

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 nennsom gjennomgang av to personer uavhengig av hverandre og at samtlige steg i prosessen dokumenteres slik at den kan etterprøves av andre.

Hvor generaliserbare er resultatene?

De fem inkluderte studiene kommer fra henholdsvis Storbritannia, Australia og USA. Til tross for til dels stor variasjon i de ulike landenes helsetjenester, fremstår LAR, slik det er beskrevet i artiklene, som sammenlignbart med hvordan tilbudet er organisert i Norge. Felles for opptak til LAR for alle studiene er kravet om en diagnostisert opioid-avhengighet. Det kan allikevel være en forskjell i hvem som fikk tilbudet sammenlignet med praksis i Norge. Gunderson (19) ekskluderte deltakere som ikke hadde betalings-evne eller forsikring. Dette vil ikke være overførbart til norske forhold. Bell (26) ekskluderte deltakere som ikke hadde fast bolig for å sikre at potente legemidler ble oppbevart forsvarlig, og for å redusere risikoen for lekkasje av legemiddelet til det illegale markedet. I Norge har 77 % av alle personer som mottar LAR fast bosted (31). Eksklusjonen av bostedsløse vil trolig ikke ha betydning for resultatets overførbarhet til norske forhold. Den eldste inkluderte studien er publisert i 2001 (29) og den nyeste er fra 2013 (10). Vi vet at alder på studien har stor betydning for generaliserbarheten. Problematikken omkring ikke-overvåket sammenlignet med overvåket inntak er uendret over de siste 15 årene. Medikamentene som er brukt og administrasjonsmåte i studiene er antagelig sammenlignbare med norske forhold.

Overensstemmelse med andre oversikter

Vi kjenner ikke til at det finnes systematiske oversikter som spesifikt tar for seg ikke-overvåket sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel i LAR. Vi fant en oversiktsartikkel av Lee og medarbeidere (20) som undersøker studier vedrørende ta-med-hjem doser av buprenorfin i induksjonsfasen av LAR. Den identifiserte 10 primærstudier som var relevante for å besvare deres problemstilling, men bare én av disse hadde et design som kunne besvare effektspørsmålet. Dette dreide seg om studien til Gunderson (27), som vi har inkludert. Lee (20) forsket også på ta-med-hjem doser innenfor en tidsavgrenset periode definert som induksjonsfasen.

Resultatens betydning for praksis

Forskningen som har undersøkt effekt av ikke-overvåket sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel er ikke av tilstrekkelig eller god nok kvalitet til at vi får et dekkende svar på vår problemstilling. Vi kan derfor bare antyde den sannsynlige effekten som ikke-overvåket inntak har sammenliknet med overvåket inntak. Et gjennomgående funn i studiene til Holland (10, 28), og som bekreftes gjennom de kvalitative intervjuene i studien til Notley (23) er den sterke følelsen av stigmatisering som overvåket inntak kan medføre. Dette må veies opp mot risikoen for lekkasje av legemiddelet til det illegale markedet og risikoen for overdoser som en utilstrekkelig kontroll på substitusjonslegemiddel kan føre til (32), selv om vi gjennom denne systematiske oversikten ikke kan trekke sikre konklusjoner.

En systematisk oversikt fra Kunnskapscenteret for helsetjenesten gir ingen anbefalinger om tiltak, men inneholder en oppsummering og vurdering av tilgjengelige forskning. Problemstillingen som er utgangspunktet for denne systematiske oversikten er svært spesifikk og er en forenkling av en komplisert virkelighet. En beslutning om hvorvidt LAR-programmet skal videreføre dagens praksis med relativt utstrakt bruk av overvåket inntak av substitusjonslegemiddel må også baseres på andre spørsmål enn sannsynlig effekt. Helsedirektoratet vil avveie ulike type kunnskap når de skal utforme eller revidere en retningslinje. Dette vil være forhold som erfaringsbasert kunnskap fra praksisfeltet, pasientgruppens ønsker og behov, balansen mellom nytte og skade, norsk kontekst, konsekvensanalyser, prioritering av ressurser, verdier, økonomi, samt lover og forskrifter (33).

Identifiserte kunnskapshull om overvåket inntak av substitusjonslegemiddel

Det er gjort lite forskning som besvarer vår problemstilling, og studiene vi har funnet hadde vesentlige mangler. Dette avdekker et behov for mer kunnskap, kanskje særlig i langtidsoppfølgingen av opioidavhengige. Vi har ikke funnet noen studier som strakk seg over et lengre tidsrom. Mer kunnskap om konsekvensene av ikke-overvåket sammenlignet med overvåket inntak over en lengre tidsperiode, som rapporterer på utfall som

dødelighet og uønskede hendelser kunne ha gitt viktig informasjon, da personer i LAR ofte blir i behandlingen livet ut.

Konklusjon

Det er gjort lite forskning på ikke-overvåket inntak av substitusjonsbehandling for personer som får LAR. Kvaliteten på dokumentasjonen av effekt er svært lav. Dokumentasjonen av effekt er derfor for usikker til at vi kan si om ikke-overvåket inntak sammenlignet med overvåket inntak av substitusjonslegemiddel gir bedre, dårligere eller like god effekt for utfallsmålene retensjon i behandling etter 1, 4, 12 og 26 uker; bruk av ulovlige/ ikke-foreskrevne legemidler etter 12 uker; kriminelle handlinger begått i løpet av en 30 dagers periode; pasienttilfredshet og selvrapportert ulovlig misbruk og uønskede hendelser. Det mangler dokumentasjon i forskningslitteraturen om dødelighet.

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. Amundsen E. Rusmiddelutløste dødsfall: Folkehelseinstituttet; [updated 14.01.2016; cited 2016 30.03]. Available from: http://...http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Area_7064&Main_6157=6263:0:25.6397&MainContent_6263=7064:0:25.6397&Area_7064=6178:117255::0:7065:2::0:0.
5. Abotnes B, Blindheim, MI., Haug, HK. Veileder for utlevering av substitusjonslegemiddel i og utenfor LAR. In: Helsedirektoratet, editor. Oslo: Helsedirektoratet; 2013.
6. Kunnskapssenteret. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. . Oslo Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015.
7. Hov L, Mosdøl, A., Ding, Y, Strømme, H., Vist, G.E. Bruk av biologiske tester i oppfølgingen av personer som som mottar legemiddelassistert rehabilitering for opioidavhengighet Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016.
8. Higgins JPT, Green, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.handbook.cochrane.org.
9. 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.
10. Holland R, Maskrey V, Swift L, Notley C, Robinson A, Nagar J, et al. Treatment retention, drug use and social functioning outcomes in those receiving 3 months versus 1 month of supervised opioid maintenance treatment. Results from the Super C randomized controlled trial. Addiction. 2013;109(4):596-607.
11. Fiellin DA, Pantalon MV, Chawarski MC, Moore BA, Sullivan LE, O'Connor PG, et al. Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. New England Journal of Medicine. 2006;355(4):365-74.
12. Harris KA, Jr., Arnsten JH, Joseph H, Hecht J, Marion I, Juliana P, et al. A 5-year evaluation of a methadone medical maintenance program. Journal of Substance Abuse Treatment. 2006;31(4):433-8.
13. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2003;361(9358):662-8.

14. Otiashvili D, Piralishvili G, Sikharulidze Z, Kamkamidze G, Poole S, Woody GE. Methadone and buprenorphine-naloxone are effective in reducing illicit buprenorphine and other opioid use, and reducing HIV risk behavior--outcomes of a randomized trial. *Drug Alcohol Depend.* 2013;133(2):376-82.
15. Plater-Zyberk CJ, Varenbut M, Daiter J, Worster A. The value of clinical case management in a methadone maintenance treatment program. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2012;38(1):70-2.
16. Perez de los Cobos J, Martin S, Etcheberrigaray A, Trujols J, Batlle F, Tejero A, et al. A controlled trial of daily versus thrice-weekly buprenorphine administration for the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2000;59(3):223-33.
17. Avants SK, Margolin A, Sindelar JL, Rounsaville BJ, Schottenfeld R, Stine S, et al. Day treatment versus enhanced standard methadone services for opioid-dependent patients: a comparison of clinical efficacy and cost. *American Journal of Psychiatry.* 1999;156(1):27-33.
18. Moore BA, Barry DT, Sullivan LE, O'Connor P G, Cutter CJ, Schottenfeld RS, et al. Counseling and directly observed medication for primary care buprenorphine maintenance: a pilot study. *Journal of Addiction Medicine.* 2012;6(3):205-11.
19. Gunderson EW, Fiellin DA. Office-based maintenance treatment of opioid dependence: how does it compare with traditional approaches? *CNS Drugs.* 2008;22(2):99-111.
20. Lee JD, Vocci F, Fiellin DA. Unobserved "home" induction onto buprenorphine. *Journal of Addiction Medicine.* 2014;8(5):299-308.
21. Anglin M, Powers KI. Methadone treatment and legal supervision: Individual and joint effects on the behavior of narcotics addicts. *Journal of Applied Behavioral Science.* 1991;27(4):515-31.
22. Anstice S, Strike CJ, Brands B. Supervised methadone consumption: Client issues and stigma. *Subst Use Misuse.* 2009;44(6):794-808.
23. Notley C, Holland R, Maskrey V, Nagar J, Kouimtsidis C. Regaining control: the patient experience of supervised compared with unsupervised consumption in opiate substitution treatment. *Drug Alcohol Rev.* 2013;33(1):64-70.
24. Bird SM, Parmar MK, Strang J. Take-home naloxone to prevent fatalities from opiate-overdose: Protocol for Scotland's public health policy evaluation, and a new measure to assess impact. *Drugs: Education, Prevention & Policy.* 2015;22(1):66-76.
25. Bianchi E, Marenmani I, Meloni D, Tagliamonte A. Controlled use of heroin in patients on methadone maintenance treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 1992;9(4):383-7.
26. Bell J, Shanahan M, Mutch C, Rea F, Ryan A, Batey R, et al. A randomized trial of effectiveness and cost-effectiveness of observed versus unobserved administration of buprenorphine-naloxone for heroin dependence. *Addiction.* 2007;102(12):1899-907.
27. Gunderson EW, Wang XQ, Fiellin DA, Bryan B, Levin FR. Unobserved versus observed office buprenorphine/naloxone induction: a pilot randomized clinical trial. *Addictive Behaviors.* 2010;35(5):537-40.
28. Holland R, Matheson C, Anthony G, Roberts K, Priyadarshi S, Macrae A, et al. A pilot randomised controlled trial of brief versus twice weekly versus standard supervised consumption in patients on opiate maintenance treatment. *Drug Alcohol Rev.* 2011;31(4):483-91.
29. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug and Alcohol Dependence.* 2001;61(2):173-81.
30. . Oslo: Kunnskapsenteret i Folkehelseinstituttet; 2010. Ordliste 2010.
31. 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.
32. Alho H, Jansen J, Krajci P, Littlewood R, Runarsdottir V, Nyberg F. Misuse and diversion of agonist opioid treatment medicines: Assessment of the scale of the

problem and review of the changing environment for care in the Nordic countries.
Heroin Addiction and Related Clinical Problems. 2015;17(5):43-9.

33. 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	3101

	<p>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. 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 oemezd</p>	
3	<p>("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</p>	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</p>	403
---	-----

Algidon* OR Algolysin* OR Algoxale* OR Amidon* OR Anorfin* OR Anti-
 oplaz* OR Biodon* OR Bunavail* OR Buprenex* OR Buprenorpin* OR Bu-
 prex* 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 Sy-
 moron* 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 over-
 see* 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 ex-
 amin* OR investigat* OR sampl* OR collect* OR specimen*))) OR AB (uri-
 nalys* 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 Con-
 trolled Trials OR Clinical Trials OR Intervention Trials OR Nonrandomized
 Trials OR Experimental Studies OR Pretest-Posttest Design+ OR Quasi-Ex-
 perimental 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 im-
 pact* 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 quasiexperi-
 ment* OR quasi W0 experiment* OR pseudo experiment* OR pseudoexperi-
 ment* OR evaluat* OR "time series" OR time W0 point* OR repeated W0
 measur*)))

Vedlegg 2: Ekskluderte studier

Referanse vurdert i fulltekst	Eksklusjonsgrunn
Anglin, M. and K. I. Powers (1991). "Methadone treatment and legal supervision: Individual and joint effects on the behavior of narcotics addicts." <u>Journal of Applied Behavioral Science</u> 27 (4): 515-531.	En kvalitativ studie basert på intervjuer med formål å beskrive faktorer som har betydning for opioidavhengiges atferd for å komme ut av rusmisbruket.
Anstice, S., et al. (2009). "Supervised methadone consumption: Client issues and stigma." <u>Substance Use & Misuse</u> 44 (6): 794-808.	En kvalitativ studie som studerer LAR-brukeres erfaringer med overvåket inntak av metadon.
Avants, S. K., et al., Day treatment versus enhanced standard methadone services for opioid-dependent patients: a comparison of clinical efficacy and cost. <u>American Journal of Psychiatry</u> , 1999. 156 (1): p. 27-33	Et 12 ukers forsterket behandlingsprogram med intensiv daglig oppfølging, sammenlignet med et forsterket standardprogram med 2 timers kognitiv terapi ukentlig.
Bianchi, E., et al. (1992). "Controlled use of heroin in patients on methadone maintenance treatment." <u>Journal of Substance Abuse Treatment</u> 9 (4): 383-387.	Formålet med studien er å se på hvilken betydning vedvarende bruk av heroin hos personer som mottar LAR har for sosial tilpasning og kriminalitet.
Bird, S. M., et al. (2015). "Take-home naloxone to prevent fatalities from opiate-overdose: Protocol for Scotland's public health policy evaluation, and a new measure to assess impact." <u>Drugs: Education, Prevention & Policy</u> 22 (1): 66-7	Protokoll for studie som skal se på effekten av ta-med-hjem nalokson for å forebygge overdosedødsfall.
Clark, N. (2003). "High dose buprenorphine may be an effective interim treatment for long term heroin users waiting for drug-assisted rehabilitation." <u>Evidence Based Mental Health</u> 6 (1): 30-30 31p.	Kommentar til studie av Krook, A.L. som ser på effekten av midlertidig behandling med buprenorfin hos personer som venter på oppstart med LAR.
Fiellin, D. A., et al. (2006). "Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence." <u>New England Journal of Medicine</u> 355 (4): 365-374.	Ser på effekt av veiledning og ulik frekvens for utdeling av legemidler i primærhelsetjenesten for personer i LAR.
Gunderson, E. W. and D. A. Fiellin (2008). "Office-based maintenance treatment of opioid dependence: how does it compare with traditional approaches?" <u>CNS drugs</u> 22 (2): 99-111.	Oversiktsartikkel som sammenligner office-based opioid treatment med standard behandlingsprogrammer.
Harris, K. A., Jr., et al. (2006). "A 5-year evaluation of a methadone medical maintenance program." <u>Journal of Substance Abuse Treatment</u> 31 (4): 433-438.	Retrospektiv gjennomgang av journaler tilhørende personer i LAR med metadon med formål å beskrive karakteristikk og behandlingsutfall.
Kakko, J., et al. (2003). "1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial." <u>Lancet</u> 361 (9358): 662-668.	Svensk studie som ser på effekten av buprenorfin vs. placebo sammen med gruppeterapi, ukentlig veiledning og screening av urinprøver tre ganger i uken.

Lee, J. D., et al. (2014). "Unobserved "home" induction onto buprenorphine." <u>Journal of Addiction Medicine</u> 8 (5): 299-308	Oversiktsartikkel som omhandler ikke-overvåket inntak av buprenorfin i induksjonsfasen. Relevante studier i denne oversikten er med i vårt søk (Gunderson 2010).
Moore, B. A., et al. (2012). "Counseling and directly observed medication for primary care buprenorphine maintenance: a pilot study." <u>Journal of Addiction Medicine</u> 6 (3): 205-211.	Studie som sammenligner gjennomførbarheten, aksepten og effekten av veiledning gitt av terapeut sammen med daglig overvåket inntak sammenlignet med oppfølging av lege og ukentlig forsyning av medikamenter. Veiledning er intervensjonen i denne studien.
Notley, C., et al. (2014). "Regaining control: the patient experience of supervised compared with unsupervised consumption in opiate substitution treatment." <u>Drug & Alcohol Review</u> 33 (1): 64-70.	Kvalitativ studie som intervjuer deltakere i den inkluderte studien til Holland 2013. Et representativt antall for deltakerne blir intervjuet med erfaringene av overvåket og ikke-overvåket inntak.
Otiashvili, D., et al. (2013). "Methadone and buprenorphine-naloxone are effective in reducing illicit buprenorphine and other opioid use, and reducing HIV risk behavior-Outcomes of a randomized trial." <u>Drug & Alcohol Dependence</u> 133 (2): 376-382 377p.	Studie som sammenligner metadon og buprenorfin-nalokson administrert daglig med overvåket inntak.
Perez de los Cobos, J., et al. (2000). "A controlled trial of daily versus thrice-weekly buprenorphine administration for the treatment of opioid dependence." <u>Drug & Alcohol Dependence</u> 59 (3): 223-233.	Studien sammenligner daglig versus tre ganger i uken administrering av buprenorfin.
Plater-Zyberk, C. J., et al. (2012). "The value of clinical case management in a methadone maintenance treatment program." <u>American Journal of Drug & Alcohol Abuse</u> 38 (1): 70-72.	Studie som ser på effekten av clinical case management for personer som er i LAR med metadon, sammenlignet med ingen clinical case management.

Vedlegg 3: Kjennetegn ved inkluderte studier og risiko for skjevheter

Amass, 2001 (29)	
Studiedesign	Randomisert Kontrollert studie med cross-over
Land, setting	Colorado, USA
Deltakere	<p><i>Inklusjonskriterier:</i> < 18 år, god allmenntilstand, oppfylle DSM-IV for opioidavhengighet og oppfylle FDA (food and drug administration) kriterier for metadonbehandling</p> <p><i>Inkluderte:</i> Totalt 46 opioidavhengige personer (30 menn og 16 kvinner) ble rekruttert til en poliklinisk studie. Drop-outs (n=22) var deltakere som trakk seg før studien startet opp (i løpet av perioden med etablering av baseline). Non-completers (n=11) ble definert som personer som fullførte baseline-perioden men trakk seg på et tidspunkt i løpet av de 3 21-dagers behandlingsbetingelsene. Completers (n=13) ble definert som personer som gjennomførte hele studien.</p> <p><i>Sosiodemografiske karakteristika:</i> Gjennomsnittsalder 45,5 år (range 22-62). Deltakerne hadde vært opiatbrukere i gjennomsnittlig i 15,9 år (range 1-35) og brukt i \$487 (range \$25-3150\$) per uke på opioider. 39 av personene rapporterte intravenøst misbruk av opioider, 5 rapporterte intramuskulært rusbruk, 1 rapporterte intranasalt rusbruk, og 1 rapporterte oralt rusbruk. 41 av personene rapporterte at de tidligere har de vært med i MMT-program, og syv av personene ble overført direkte inn i denne studien.</p>
Tiltak	<p><i>Fremgangsmåte</i></p> <p><i>Baseline:</i> en to-dager buprenorfin induksjonsprosedyre ble benyttet til alle personene. Den første dagen fikk alle personene 1 ml oppløsning sublingualt som inneholdt 2 mg buprenorfin. På den andre dagen mottok personene en sublingual tablett som inneholdt 8 mg buprenorfin. Deretter ble det gitt tabletter som inneholdt 8 mg buprenorfin og 2 mg nalokson hver dag i 14 dager for å etablere baseline. Hensikten med dette var a) å stabilisere pasientene i en 24-timers behandlingsintervall med buprenorfin-nalokson tablett, og b) tillate en periode for å trekke seg slik at drop-outs tidlig i behandlingen ble luket ut før oppstart av selve studien.</p> <p><i>Intervensjon:</i> På begynnelsen av dag 17 så mottok personene følgende doseringsbetingelser: daglig, hver 3. dag på klinikken, og hver 3. dag med ta-med-hjem-doser. I gruppen som mottok daglig doseringsbetingelsen fikk personene 1 tablett hver dag med beskjed om at dette var din vedlikeholdsdose. I gruppene som mottok medikamenter hver 3. dag, møtte opp på klinikken mandag-onsdag-fredag. De fikk ikke medikamentene påfølgende dag ved manglede oppmøte. Gruppen som inntok medikamentene på klinikken fikk beskjed om at dosene på mandag og onsdag var dobbel dose, og på fredager fikk de beskjed om at de fikk en trippel dose. I gruppen for hver 3. dag med ta-med-hjem-dose, inntok personene medisiner på klinikken ved oppmøte, i tillegg fikk de med seg en dose for neste dag. På fredager fikk de med seg to doser.</p> <p>Alle personene skulle i løpet av studieperioden motta hver av de ulike variantene, men i ulik rekkefølge. De ble randomisert til en av doseringssekvensene.</p> <p><i>Generell prosedyre:</i> Urinprøver ble samlet inn trenger uken under observasjon (mandag-onsdag-fredag), før inntak av legemiddel og analysert for opioider, kokain, benzodiazepin, barbiturater og cannabis.</p> <p><i>Rådgivning:</i> Personene mottok individuell rådgivning med erfaren behandler annen hver uke gjennom hele studien. I tillegg kunne deltakerne være med på gruppesamtaler ukentlig.</p> <p><i>Brukertilfredshet</i> ble målt før siste dose ble gitt den siste dagen av studien. I tillegg ble personene bedt om å besvare hvilke av de tre administrasjonsformene de foretrak.</p>

Varighet av tiltaket: Ikke oppgitt nøyaktig, men baselineperiode var 16 dager etter fulgt av 3x 21 dager med ulike behandlingsløp.

Kontrolltiltak

Utfall Sammenligne buprenorfin-nalokson daglig, buprenorfin-nalokson tre ganger i uken med inntak av dobbel dose overvåket, overvåket inntak tre ganger i uken med ta-med-hjem dose for de resterende dagene.

Oppfølgingstid

Risiko for systematiske skjevheter	Vurdering	Kommentar
Sekvensgenerering	Uklar risiko	Deltakerne ble randomisert til 1 av 6 behandlingsløp og rekkefølgen på behandlingsløpene var jevnt fordelt mellom gruppene. Det står ikke noe om hvordan selve randomiseringen foregikk.
Skjult allokering	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Håndtering av ufullstendige data	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Blinding av deltakere og personell	Lav risiko	Dosebetingelsene var dobbelt-blindet for dosestørrelse. Sykepleieren og deltakeren visste hvilket behandlingsløp de fulgte, men ikke hvor stor dosen var. Medikamentet ble plassert under tungen med beskjed om hvor lenge den skulle være der.
Blinding i vurdering av utfallsmålet	Uklar risiko	Det står ikke beskrevet, men det er stor sannsynlighet for at den/de som vurderer utfallene i studien er kjent med hvilken gruppe personene ble randomisert til.
Selektiv rapportering	Lav risiko	Utfallsmål godt beskrevet.

Andre skjevheter

Risiko for systematiske skjevheter, samlet Uklar risiko

Bell, 2007 (26)

Studiedesign	RCT
Land, setting	Fire poliklinikker i Australia; 2 i Sidney, 1 i Newcastle og 1 i Melbourne
Deltakere	<i>Inklusjonskriterier:</i> > 18 år som søkte behandling for opioidavhengighet ved fire spesialiserte poliklinikker. Oppfylte de juridiske kravene for opioidavhengighet. <i>Eksklusjonskriterier:</i> Kontradiksjon for buprenorfin, vært i substitusjonsbehandling siste måneden (for å forhindre at noen droppet ut av pågående behandling i håp om å få ikke-overvåket inntak); graviditet; ustabil eller medisinsk/psykisk sykdom; sidemisbruk med alkohol, benzodiazepiner eller stimulantia; risiko for fengsling; uten fast bosted; partner som også var rusmisbruker som ikke var under behandling eller bor i samme husholdning som aktive rusmisbrukere; hadde pågående eller ventende sak med barnevernet.

	<p>Dersom par søkte hjelp sammen var det kun en av dem som ble randomisert. Den andre ble plassert i samme behandlingsgruppe og ekskludert fra studien.</p> <p><i>Sosiodemografiske karakteristika:</i> Median alder 34,7 (SD ± 8,8), fordeling etter kjønn 89/119 menn (ikke-overvåket 42 (72 %), overvåket 47 (77 %)). I arbeid 45 (38 %) (ikke-overvåket 20 (35 %), overvåket 25 (41 %)). Rulleblad 72 % (ikke-overvåket 35 (60 %), overvåket 37 (61 %)).</p>	
Tiltak	<p><i>Fremgangsmåte</i></p> <p>De fleste personene inkludert i studien startet med buprenorfin på dag 1. Over de 4 første dagene så ble det laget en behandlingsplan som inneholdt valget mellom detox eller substitusjonsbehandling. De som ønsket vedlikeholdsbehandling ble informert om studien og fikk tilbud om å delta. De som samtykket til deltagelse ble tilfeldig allokert til enten overvåket inntak eller ikke-overvåket inntak med ukentlig utlevering av medikamenter. Subjektene byttet til buprenorfin-nalokson på dag 8. Alle deltakerne møtte ukentlig sin sykepleier og gjennomgikk et strukturert intervju relatert til heroin og bruk av andre stoffer, og ble spurt om å levere inn en urinprøve. Deltakere som ikke lot høre fra seg på 8 dager (eller som ikke møtte til påfølgende kliniske vurderinger) ble fjernet fra studien. Alle deltakerne ble informert om at fordelingsfordelingen ble revurdert etter 3 måneder på et møte mellom behandlende lege og sykepleier. Hver deltaker som forble i behandlingen ville få ikke-overvåket inntak etter det tidspunktet, med mindre deltakeren var ustabil. Ustabile deltakere kunne fortsette behandlingen, men fikk ikke tilbud om ikke-overvåket inntak.</p> <p><i>Intervensjon:</i> Gruppen med ikke-overvåket inntak ble forventet å overvåkes mellom 7-28 dager for titrering og stabilisering av dose. Overvåkingen ble deretter avsluttet, men deltakerne måtte daglig møte opp ved apoteket for å få utlevert siden medisiner. Som regel 6 dager hver uke.</p> <p><i>Intervensjonsperiode:</i> 3 måneder</p>	
Kontrolltiltak		
Utfall	<p><i>Primære utfallsmål:</i> retensjon i behandling etter 3 måneder og heroinbruk etter 3 måneder.</p> <p><i>Sekundære utfallsmål:</i> livskvalitet og psykologiske symptomer etter tre måneder, og rapporter om avvik i medisiner og injeksjoner. Injeksjonssteder ble inspisert månedlig av behandlende lege.</p> <p>Utfallene ble evaluert ved hjelp av et intervju gjennomført av en av fire forskere som var trent til å gjennomføre spørreskjema og var blindet for randomiseringen.</p>	
Oppfølgingstid		
Risiko for systematiske skjevheter	Vurdering	Kommentar
Sekvensgenerering	Lav risiko	En farmasøyt, som ikke var involvert i studien og ikke var tilknyttet noen av lokasjonene, genererte en randomiseringsliste i forkant av studiens begynnelse. Se avsnitt side 1901
Skjult allokering	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Håndtering av ufullstendige data	Lav risiko	Frafall gjort rede for og virker ganske likt mellom gruppene.
Blinding av deltakere og personell	Uklar risiko	Deltakere og klinikere kunne ikke bli blindet for randomiseringen.

Blinding i vurdering av utfallsmålet	Uklar risiko	Det står ikke beskrevet, men det er stor sannsynlighet for at den/de som vurderer utfallene i studien er kjent med hvilken gruppe personene ble randomisert til.
Selektiv rapportering	Lav risiko	Relevante utfallsmål er godt gjort rede for.
Andre skjevheter	Uklar risiko	Deltakerne visste at etter 3 måneders innsats, så ville de få mulighet til ikke-overvåket inntak. Bare 131/591 deltakere ble rekruttert. En av hovedgrunnene til at subjekter ikke ble rekruttert var hjemløshet og dermed kunne det være vanskelig å oppbevare medikamenter sikkert.
Risiko for systematiske skjevheter, samlet	Uklar risiko	

Gunderson, 2010 (27)	
Studiedesign	RCT
Land, setting	Columbia University Medical center, USA
Deltakere	<p><i>Inklusjonskriterier:</i> 18-65 år. DSM-IV opioidavhengige menn eller ikke-gravide / ikke-ammende kvinner som søker substitusjonsbehandling med BUP/NX.</p> <p><i>Eksklusjonskriterier:</i> Langvarig opioidbruk med metadon på grunn av antatte vansker med å gjennomføre induksjonsbehandling. Aktiv DSM-IV alkohol eller benzodiazepan-avhengighet, manglende fysisk opioidavhengighet, ustabil medisinsk eller psykisk tilstand som krever rask behandling – vurdert med psykiatrisk screeninginstrument, klinisk undersøkelse og laboratorietester, manglende forsikring eller evne til å dekke kliniske kostnader i studieperioden</p> <p><i>Inkluderte:</i> N=20, ti deltakere i hver gruppe, 1 person ble ekskludert på grunn av aktivt alkohol- og benzodiazepan-misbruk</p> <p><i>Sosiodemografiske karakteristika for alle deltakerne i studien:</i> Gjennomsnittsalder var 45 (23-65), 18 menn (90 %). Gjennomsnittlig utdanningsnivå 12, 4 stykker var gift, 5 stykker (25 %) var i jobb, 15 (75 %) stykker hadde tidligere vært fengslet i gjennomsnitt 5 år. 12 stykker (60 %) hadde tidligere mottatt LAR med metadon og 3 stykker (15 %) hadde mottatt LAR med buprenorfin. Gruppene er like med unntak følgende; 1) større forekomst av depresjon i gruppen for ikke-overvåket inntak 70 % vs 10 %). 2) flere heroinmisbrukere i gruppen som fikk ikke-overvåket inntak 80 % vs 20 %, og 3) 45 % hadde tidligere brukt buprenorfin på resept eller kjøpt på ulovlig vis.</p>
Tiltak	<p><i>For begge grupper:</i> Doseringen ble titrert over flere dager for alle deltakerne. Kliniske besøk inntraff ukentlig i en fire-ukersperiode, deretter månedlig. Psykososialoppfølging og selvhjelpsgrupper ble anbefalt, men var ikke obligatorisk. Urinprøver ble utført ved hvert besøk på klinikken.</p> <p>Personene i gruppen ikke-overvåket gruppen fikk en resept på buprenorfin-nalokson, og ble instruert om å ta 1-2 tabletter etter å ha avstått fra opioider i 16 timer eller mer og abstinensene begynte å komme.</p>
Kontrolltiltak	Personene i kontrollgruppen fikk polikliniskbehandling og fikk utlevert buprenorfin-nalokson med samme styrke som intervensjonsgruppen, oppbevart på kontoret. De fikk 1-2 tabletter når abstinensfølelsen kom, basert på klinisk respons. Deltakerne forlot klinikken når symptomene gav seg.

Utfall	<i>Primære utfallsmål:</i> Vellykket induksjon en uke etter oppstart, definert som behandling med buprenorfin-nalokson uten abstinenser. <i>Sekundære utfallsmål:</i> Vedvarende fri for abstinenser, klinisk stabil ved fire uker, definert som retensjon i behandling på buprenorfin-nalokson, og urinprøver uten spor av ulovlige rusmidler, og selvrappertert rusfri. Tolv uker retensjon i behandling og uten ulovlige rusmidler sammenlignet med andre buprenorfin-nalokson-studier. Utfallene ble evaluert ved hjelp av et intervju gjennomført av en av fire forskere som var trent til å gjennomføre spørreskjema og var blindet for randomiseringen.	
Oppfølgingstid	12 uker	
Risiko for systematiske skjevheter	Vurdering	Kommentar
Sekvensgenerering	Uklar risiko	20 deltakere ble randomisert til overvåket og ikke-overvåket inntak stratifisert etter tidspunkt for siste dose buprenorfin
Skjult allokering	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Håndtering av ufullstendige data	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Blinding av deltakere og personell	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Blinding i vurdering av utfallsmålet	Uklar risiko	Det står ikke beskrevet, men det er stor sannsynlighet for at den/de som vurderer utfallene i studien er kjent med hvilken gruppe personene ble randomisert til.
Selektiv rapportering	Lav risiko	Alle utfallsmål er godt gjort rede for.
Andre skjevheter		
Risiko for systematiske skjevheter, samlet	Uklar risiko for systematiske skjevheter.	

Holland, 2011 (28)	
Studiedesign	RCT
Land, setting	Community pharmacies in Glasgow, Grampian, Highland, Skottland
Deltakere	<p><i>Inklusjonskriterier:</i> Bekreftet opioidavhengighet og behandlet med MMT i tre måneder. (\pm 2 uker, da ikke alle deltakerne kunne bli møtt etter nøyaktig 3 måneder).</p> <p><i>Eksklusjonskriterier:</i> > 16 år, gravid eller ammende, ikke i stand til å gi informert samtykke, metadondoser >120 mg, eller alvorlige medisinske/psykiatriske tilstander ifølge behandlende lege.</p> <p><i>Inkluderte:</i> 102 potensielle personer ble kontaktet hvorav 60 stykker ble inkludert. Årsaker til å ikke delta: 18 stykker stilte ikke opp til baseline-intervjuet (18, 6 %), 11 (10,8 %) av slo, 7 (6,8 %) var ikke klinisk egnet på grunn av alvorlig alkoholmisbruk eller andre mentale årsaker, og 6 (5,9 %) var uegnet på grunn av arbeidsforpliktelser, flytting eller oppstart i rehabilitering.</p> <p><i>Sosiodemografiske karakteristika:</i> Kjønnfordeling 42 av totalt 60, fordeling mellom gruppene: 73,7 % menn i gruppen for ikke-overvåket inntak, 57,1 % i gruppen for</p>

	<p>overvåket 2 x per uke og 80 % i gruppen for overvåket inntak. Aldersfordeling (IQR): 35 (29, 40) for gruppen med ikke-overvåket inntak, 31 (29, 43) for gruppen med overvåket 2 x per uke og 35 (30, 40) for gruppen med overvåket inntak. Uten arbeid 41/ 60 (hhv fordeling mellom gruppene; 1) 52,2 % ikke-overvåket, 2) 66,7 % overvåket 2 x per uke, 3) 85 % overvåket)</p>	
Tiltak	<p><i>Fremgangsmåte</i> Alle deltakerne startet med 3 mnd. daglig overvåket inntak. <i>Intervensjon:</i> Personene fikk utdelt metadon ved et lokalt apotek. Gruppen som var randomisert til ikke-overvåket inntak avsluttet overvåkning av inntak ved oppstart i studien (etter å ha fullført 3 mnd. med daglig overvåket inntak), men hentet ut medisinerne daglig. Gruppen som var randomisert til overvåket inntak to ganger i uken hentet ut medisiner daglig, med overvåket inntak to ganger i uken. <i>Intervensjonsperiode:</i> 3 måneder</p>	
Kontrolltiltak	<p>Kontrollgruppen møtte daglig for overvåket inntak ved det lokale apoteket. Daglig betyr 6 dager i uken (5-7 dager) avhengig av apotekets åpningstider.</p>	
Utfall	<p><i>Primære utfallsmål:</i> Retensjon i behandling, bruk av ulovlige stoffer (selv-rapportert) <i>Sekundære utfallsmål:</i> svar på urintester (hentet fra klientens notater), annet ulovlig inntak (selv-rapportert), alkoholbruk, avhengighetsgrad og sosial fungering, endring i psykologisk fungering, endring i livskvalitet, endring i kriminal atferd, behandlings tilfredshet.</p>	
Oppfølgingstid	<p>Baseline og 3 måneder etter randomiseringen.</p>	
Risiko for systematiske skjevheter	Vurdering	Kommentar
Sekvensgenerering	Lav risiko	Egnede deltakere som samtykket til å bli med i studien ble randomisert ved hjelp av et automatisk telefonsystem. Stratifisert etter lokasjon til en av tre behandlingsarmer.
Skjult allokering	Uklar risiko	Står ikke beskrevet.
Håndtering av ufullstendige data	Lav risiko	Baselinedata er rapportert for alle inkluderte i de tre gruppene, og det er ganske like. Det er gjort en intention-to-treat analyse.
Blinding av deltakere og personell	Uklar risiko	Deltakerne var ikke blindet.
Blinding i vurdering av utfallsmålet	Høy risiko	Forskerne kjente til hvilken gruppe deltakerne tilhørte.
Selektiv rapportering	Lav risiko	Utfallsmålene er godt gjort rede for.
Andre skjevheter		
Risiko for systematiske skjevheter, samlet	Uklar risiko	

Holland, 2013 (10)	
Studiedesign	RCT
Land, setting	Norwich, England. Deltakerne rekruttert fra 3 by og distriktsområder i England. Inne for disse områdene var det 12 klinikker som fulgte opp deltakere i studien.
Deltakere	<p><i>Inklusjonskriterier:</i> Personer med toksikologisk bevis på opioidavhengighet og som var i oppstart av OMT med metadon eller buprenorfin. De med som var domfelt til OMT var også egnet, så lenge det ikke var krav om overvåket inntak i dommen.</p> <p><i>Eksklusjonskriterier:</i> Klienter som hadde krav om overvåket inntak fra sin lege eller nylig OMT-behandling (< 14 dager), klienter < 16 år, klienter som nektet oral substitusjonsbehandling, alvorlig medisinske tilstander som fører til at deltakelse i studien utgjør en risiko, manglende evne til samtykke eller overflytting til tjeneste som ikke krever retitring (?).</p> <p><i>Inkluderte:</i> 298 (48 %) deltakere av 627 klienter som ble forespurt. Rekruttert i perioden april 2008-november 209. 201 (32 %) klienter ble ikke rekruttert fordi de ble antatt til å kreve overvåket inntak av substitusjonsmedikament. 34 (5 %) deltakere ble ikke inkludert fordi de ble ansett å ikke ha behov for overvåket inntak. 47 (7 %) takket nei til å delta. 47 (7 %) ble ekskludert på grunn av behandling innen 14 dager. 5 deltakere ble ekskludert umiddelbart etter randomisering; 4 stykker fordi de ikke hadde startet med OMT, og 1 hadde behov for overvåket inntak rett etter randomiseringen. Dermed var det 293 stykker som startet opp i studien; 145 overvåket inntak og 148 ikke-overvåket inntak.</p> <p><i>Sosiodemografiske karakteristika:</i> Gjennomsnittsalder 34,2 år (34,9 ikke-overvåket, 33,5 i overvåket). Kjønnfordeling: 226 menn (77,1 %) (120 (81,1 %) i ikke-overvåket, 106 (73,1) i overvåket). Single/separerte: 202 (68,9 %) (99 (66,9 % i ikke-overvåket, 103 (71,0 % i overvåket). Bosted: huseier/leietaker 203 (82,3 %) (ikke-overvåket 106 (71,6 %) overvåket 97 (66,9 %). Hostell/forbigående hjemløs 99 (33,8 %) (ikke-overvåket 41 (27,7 %), overvåket 48 (33,1 %). Arbeidssituasjon: Jobber deltid/heltid 41 (14 %) (ikke-overvåket 22 (14,9 %), overvåket 19 (13,1 %). Ikke tidligere straffedømt 11 (3,8 %) (ikke-overvåket 9 (6,1 %), overvåket 2 (1,4 %).</p>
Tiltak	<p><i>Fremgangsmåte</i></p> <p>Personene fylte ut et spørreskjema når de ble inkludert i studien og etter 3 måneder.</p> <p><i>Intervensjon:</i> Gruppen med ikke-overvåket inntak ble forventet å overvåkes mellom 7-28 dager for titrering og stabilisering av dose. Overvåkingen ble deretter avsluttet, men deltakerne måtte daglig møte opp ved apoteket for å få utlevert siden medisiner. Som regel 6 dager hver uke.</p>
Kontrolltiltak	Kontrollgruppen ble overvåket ved inntak av medikament hver dag (mandag-lørdag, søndag avhengig av apotekets åpningstider). Deltakerne skulle møte opp og ta medisiner på apoteket, under apotekets overvåking. De som ikke hadde overvåket på søndag mottok søndagens dose på lørdag. Etter tre måneder så ble deltakerne som regel flyttet over på ikke-overvåket behandling.
Utfall	<p><i>Primære utfallsmål:</i> retensjon i behandling ved 3 måneder. Personene ble vurdert til retensjon i behandling hvis de i løpet av denne perioden ikke hadde noen perioder > 4 dager hvor de ikke hentet medisinen sin.</p> <p><i>Sekundære utfallsmål:</i> Retensjon i behandling etter 6 måneder, reduksjon i bruken av ulovlige opioider, bruk av andre narkotiske stoffer og alkohol. Psykologisk fungering, avhengighets nivå og sosial fungering, livskvalitet, og funksjonsnivå, kriminell atferd og selv-rapportert etterlevelse eller avledning. Samlet også inn data for når behandlingen ble avbrutt (når det hadde gått mer enn 4 dager siden siste henting av medisiner. Data ble ekstrahert fra klientenes pasientjournal når de hadde deltatt i minst 6 måneder. Overlevelsedata var tilgjengelig mellom 6-22 måneder.</p>

Oppfølgingstid		
Risiko for systematiske skjevheter	Vurdering	Kommentar
Sekvensgenerering	Lav risiko	Deltakerne ble randomisert ved hjelp av et automatisk telefonsystem med tilfeldige blokkstørrelser på 4-6. Deltakerne ble stratifisert etter type medikament foreskrevet, og område de tilhørte.
Skjult allokering	Uklar risiko	Ingen beskrivelse
Håndtering av ufullstendige data	Lav risiko	Redegjør for bakgrunn for frafall der det er kjent. Jevn fordeling av frafall mellom gruppene. Det gjøres en intention-to-treat analyse
Blinding av deltakere og personell	Uklar risiko	Personene fikk vite etter randomiseringen hvilken gruppe de tilhørte. Klinikere kunne når som helst endre deltakernes overvåkningsstatus av kliniske årsaker.
Blinding i vurdering av utfallsmålet	Uklar risiko	Det står ikke beskrevet, men det er stor sannsynlighet for at den/de som vurderer utfallene i studien er kjent med hvilken gruppe personene ble randomisert til.
Selektiv rapportering	Lav risiko	Studien er registrert i ISRCTN og gjør rede for alle utfallsmål
Andre skjevheter		
Risiko for systematiske skjevheter, samlet	Uklar risiko	

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	Ikke-overvåket	overvåket inntak av substitusjonsbehandling	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Retensjon i behandling etter 1 uke												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ²	none	6/10 (60.0%)	6/10 (60.0%)	RR 1.00 (0.49 to 2.05)	0 fewer per 1 000 (from 306 fewer to 630 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Retensjon i behandling etter 4 uker												
2	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ³	none	21/29 (72.4%)	19/30 (63.3%)	RR 1.18 (0.89 to 1.57)	114 more per 1 000 (from 70 fewer to 361 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Retensjon i behandling etter 12 uker												
1	randomised trials	serious ¹	serious ⁴	not serious	very serious ²	none	58/119 (48.7%)	61/119 (51.3%)	RR 0.94 (0.69 to 1.27)	31 fewer per 1 000 (from 138 more to 159 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
Retensjon i behandling etter 12 uker - justert OR												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ⁵	none	109/148 (73.6%)	100/169 (59.2%)	OR 0.71 (0.41 to 1.24)	85 fewer per 1 000 (from 51 more to 219 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
Retensjon i behandling etter 26 uker												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ikke-overvåket	overvåket inntak av substitusjonsbehandling	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ⁵	none	82/148 (55.4%)	79/145 (54.5%)	OR 1.01 (0.62 to 1.64)	2 more per 1 000 (from 118 more to 119 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
Bruk av andre heroin (målt med urinprøve)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ³	none	22/58 (37.9%)	24/61 (39.3%)	RR 0.96 (0.61 to 1.52)	16 fewer per 1 000 (from 153 fewer to 205 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Bruk av opiater (målt med urinprøve) - justert OR												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ⁵	none	34/67 (50.7%)	34/57 (59.6%)	OR 1.25 (0.55 to 2.82)	52 more per 1 000 (from 148 fewer to 210 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Pasienttilfredshet (assessed with: VAS/spørreskjema)												
2	randomised trials ⁶	very serious ¹	not serious	not serious	serious ^{3,7}	none	45/84 (53.6%)		not estimable		⊕○○○ VERY LOW	
Selvrapportert sidemisbruk (assessed with: spørreskjema/intervju)												
3	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ^{3,7}	none	26/43 (60.5%)	22/49 (44.9%)	not estimable		⊕○○○ VERY LOW	
Estimat av totalt antall kriminelle handlinger begått over 30 dager etter 3 måneder												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ⁵	none	9/89 (10.1%)	17/82 (20.7%)	OR 2.82 (1.11 to 7.16)	217 more per 1 000 (from 18 more to 445 more)	⊕○○○ VERY LOW	

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ikke-overvåket	overvåket inntak av substitusjonsbehandling	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Uønskede hendelser målt etter 3 måneder												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ⁵	none	5/49 (10.2%)	1/43 (2.3%)	not estimable		⊕○○○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

1. Uklar risiko for systematiske skjevheter
2. Kun én studie med få deltakere
3. Små studier med få deltakere
4. Resultatet trekker i forskjellige retninger
5. Kun én studie
6. 1 RCT og 1 RCT med cross-over design
7. Studiene benytter seg av ulike målemetoder

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