



2017

Effekt av nedtrapping av metadon eller buprenorfin for personer med opioidavhengighet i legemiddelassistert rehabilitering

Systematisk oversikt

Utgitt av	Folkehelseinstituttet, avdeling for kunnskapsoppsummering
Tittel	Effekt av nedtrapping av metadon eller buprenorfin for personer med opioidavhengighet i legemiddelassistert rehabilitering: systematisk oversikt
English title	Effectiveness of tapering from methadone or buprenorphine maintenance treatment compared to traditional maintenance treatment for people with opiate addiction: systematic review
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Therese Kristine Dalsbø, <i>Seniorrådgiver, Kunnskapssenteret</i> Asbjørn Steiro, <i>Seniorforsker, Kunnskapssenteret</i> Hilde Strømme, <i>Seniorrådgiver, Kunnskapssenteret</i> Liv Merete Reinart, <i>Seksjonsleder, Kunnskapssenteret</i>
ISBN	978-82-8082-810-1
Publikasjonstype	Systematisk oversikt
Antall sider	30 (34 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet
Emneord(MeSH)	Opiate Substitution Treatment; Methadone; Buprenorphine
Sitering	Dalsbø TK, Steiro A, Strømme H, Reinart LM. Effekt av nedtrapping av metadon eller buprenorfin for personer med opioidavhengighet i legemiddelassistert rehabilitering: systematisk oversikt [Effectiveness of tapering from methadone or buprenorphine maintenance treatment compared to traditional maintenance treatment for people with opiate addiction: systematic review] Rapport – 2017. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2017.
Forsidebilde	Colourbox.com

Innhold

INNHold	2
HOVEDBUdSKAP	4
SAMMENDRAG	5
Innledning	5
Metode	5
Resultat	6
Diskusjon	6
Konklusjon	7
KEY MESSAGES	8
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	9
Background	9
FORORD	11
INNLEDNING	12
Problemstilling	12
METODE	13
Inklusjonskriterier	13
Litteratursøking	13
Artikkelutvelging	14
Dataauthenting, analyse og bedømmelse av risiko for systematiske skjevheter i enkeltstudier	14
Vurdering av tilliten til dokumentasjonen	15
RESULTATER	16
Resultater av litteratursøket	16
Beskrivelse av inkludert forskning	17
Hva sier dokumentasjonen?	19
DISKUSJON	20
Hovedfunn	20
Overførbarhet	20
Behov for videre forskning	21
KONKLUSJON	22

REFERANSER	23
VEDLEGG	26
Vedlegg 1 Søkestrategi	26
Vedlegg 2 Ekskluderte referanser	29
Vedlegg 3 Datainnhenting, vurdering av risiko for systematiske skjevheter, forest plots 31	

Hovedbudskap

I Norge tilbys legemiddelassistert rehabilitering (LAR) for personer med opioidavhengighet. For de fleste som bruker metadon eller buprenorfin i LAR vil det være snakk om livsvarig bruk. Vi har oppsummert forskningen om effekten av å trappe ned på dosering av metadon eller buprenorfin sammenliknet med fortsatt LAR.

Vi fant bare én randomisert kontrollert studie fra USA som var publisert i 2015. Studien inkluderte 223 personer som sonet en forholdsvis kort fengselsstraff. Studien hadde ikke målt bivirkninger, brukertilfredshet eller deltakelse i arbeidsliv.

Studien hadde for få personer med til at vi kan si noe sikkert om effekten. Vi er usikre på om nedtrapping sammenliknet med fortsatt legemiddelassistert rehabilitering påvirker bruk av rusbehandling og illegale rusmidler, alvorlige hendelser som overdose og sykehusopphold, kriminalitet og dødelighet.

Tittel:

Effekt av nedtrapping av metadon eller buprenorfin for personer med opioidavhengighet i legemiddelassistert rehabilitering: systematisk oversikt

Publikasjonstype:

Systematisk oversikt

En systematisk oversikt er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte

relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Svarer ikke på alt:

Vi har ikke sett på etikk eller helseøkonomi i denne rapporten

Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret i

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet i oktober 2016.

Eksterne fagfeller:

Gabrielle Welle-Strand og Brittelise Bakstad, Helsedirektoratet

Sammendrag

Innledning

I forbindelse med oppdatering av retningslinjen om legemiddelassistert rehabilitering (LAR) har Helsedirektoratet bestilt en systematisk oversikt om effekten av nedtrapping (tapering) av metadon eller buprenorfin sammenlignet med LAR uten nedtrapping for pasienter med opioidavhengighet.

I Norge tilbys legemiddelassistert rehabilitering (LAR) for personer med opioidavhengighet. For de fleste som bruker metadon eller buprenorfin i LAR vil det være snakk om livsvarig bruk. Dagens retningslinje er forbeholden når det gjelder å anbefale nedtrapping av metadon eller buprenorfin for opioidavhengige som er i legemiddelassistert rehabilitering.

Vi utarbeidet en systematisk oversikt for å besvare følgende spørsmål: For personer med opioidavhengighet, hva er effekten av nedtrapping i doseringen av metadon eller buprenorfin sammenlignet med LAR, uten nedtrapping, på utfallene avslutning av vedlikeholdsbehandling, bivirkninger, bruk av illegale rusmidler, sykdom, dødelighet, kriminalitet og tilfredshet med behandlingen?

Metode

Vi søkte i oktober 2016 etter studier i ni databaser. Inklusjonskriteriene var:

Populasjon:	Personer med opioidavhengighet (illegale rusmidler som heroin, morfin) i legemiddelassistert rehabilitering som behandles med substitusjonslegemidler som for eksempel metadon eller buprenorfin
Tiltak:	Nedtrapping av metadon eller buprenorfin
Sammenligning:	Ingen nedtrapping, legemiddelassistert rehabilitering med metadon eller buprenorfin
Utfall:	Avslutning av vedlikeholdsbehandling, bivirkninger, bruk av illegale rusmidler, sykdom, dødelighet, kriminalitet, tilfredshet med behandlingen og deltakelse i arbeidslivet.

Vi søkte etter studier med følgende design: Systematiske oversikter med moderat eller høy metodologisk kvalitet publisert etter 2005, randomiserte kontrollerte studier, kvasirandomiserte kontrollerte studier, prospektive kontrollerte kohortstudier, kontrollerte før-og-etter studier, eller avbrutte tidsserier.

Vi utarbeidet den systematiske oversikten i henhold til Kunnskapssenterets metodebok «Slik oppsummerer vi forskning». To personer gikk, uavhengig av hverandre, gjennom titler og sammendrag. Basert på dette ble artikler innhentet i fulltekst og vurdert opp mot inklusjonskriteriene som er beskrevet over. En person hentet ut data fra den inkluderte studien og dataekstraksjonen ble sjekket av en annen person. Vi vurderte risiko for systematiske feil i studien, og brukte Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) for å vurdere tilliten til dokumentasjonen.

Resultat

Vi identifiserte 397 publikasjoner. Av disse ble 28 studier vurdert i fulltekst og én studie ble inkludert.

Studien, som var fra USA, hadde inkludert 223 personer som skulle sone en kort fengselsstraff på inntil seks måneder. Deltakerne var hovedsakelig hvite menn med flere års heroinavhengighet og de hadde vært mange år i legemiddelassistert rehabilitering.

Etter å ha samtykket i studien ble deltakerne tilfeldig plassert i en gruppe som fikk behandling med metadon og en annen gruppe som ufrivillig ble trappet gradvis ned med tre til fem milligram metadon daglig.

Av de som fikk ufrivillig nedtrapping av metadon var det færre personer som oppsøkte metadonassistert behandling innen én måned etter løslatelse med relativ risiko på 0,73 (95 % konfidensintervall 0,64 til 0,82), men flere opplevde alvorlige hendelser som innleggelse i sykehus, legevakt eller overdose) med relativ risiko på 2,14 (konfidensintervall fra 1,14 til 4,00). Det var ikke en forskjell mellom de to gruppene når det gjaldt antall personer som sluttet med metadon med et konfidensintervall fra 0,73 til 4,13, bruk av illegale rusmidler, konfidensintervall fra 0,99 til 1,43 og for kriminalitet, målt som ny soning, konfidensintervall fra 0,36 til 1,95. Når det gjaldt dødelighet var det i absolutte tall én som døde i metadonassistert behandling, mens ingen døde av de som ble nedtrappet. Dermed er data for dødelighet usikre med relativ risiko på 0,35 og et svært bredt konfidensintervall fra 0,01 til 8,46. Vi har svært lav tillit til dokumentasjonsgrunnet. Studien målte ikke bivirkninger, brukertilfredshet eller deltakelse i arbeidslivet.

Diskusjon

Vi kan ikke konkludere basert på funnene fra bare én svært liten studie. Vi vurderte mange artikler som ikke ble inkludert. De ble ekskludert fordi det ikke forelå noen sammenlikning av *nedtrapping* fra metadon/buprenorfin for personer som var tidligere heroinavhengige og som var i et LAR-program – og personer som fortsatte med LAR. Det var dette spørsmålet vi var bedt om å vurdere.

Studien vi fant vurderte effekten av rask, gradvis nedtrapping av metadon for personer som skulle sone en fengselsdom. De ble tilfeldig fordelt til gradvis nedtrapping av metadon eller å fortsette med metadonbehandling. Det betyr at vi ikke kan si noe med sikkerhet om funnet kan være overførbart til personer med eget ønske og sterk motivasjon for nedtrapping.

Konklusjon

Vi har funnet én randomisert kontrollert studie med 223 deltakere. Vi er usikre på om nedtrapping er mer eller mindre effektivt enn vanlig legemiddelassistert behandling med metadon på utfallene sluttet med metadon, bruk av illegale rusmidler, kriminalitet, alvorlige hendelser som overdose, legevakt eller sykehusopphold og dødelighet. Vi har ikke data for å kunne si om nedtrapping er mer eller mindre effektivt enn vanlig legemiddelassistert behandling med metadon på utfallene bivirkninger, tilfredshet med behandlingen og deltakelse i arbeidslivet.

Key messages

In Norway we offer opioid maintenance treatment with methadone or buprenorphine for people with opioid dependence. For most people who use methadone or buprenorphine the maintenance treatment has a lifelong perspective. We summarized the research on the effect of tapering the dosage of methadone or buprenorphine compared with continued opioid assisted maintenance treatment.

We found only one randomized controlled trial (published in 2015) that evaluated the effect of tapering from methadone. The study was set in the USA and included 223 people who was sentenced to serve a relatively short prison sentence.

The study we found had included too few people. It had high risk of bias due to lack of blinding. We cannot say anything for certain what the effect of tapering methadone is on the use of methadone maintenance treatment, illicit drugs, crime, adverse events such as hospitalization, disease and drug overdose, and mortality. The study did not measure outcomes such as adverse events, user satisfaction or work participation.

Title:
Effectiveness of tapering from methadone or buprenorphine maintenance treatment compared to traditional maintenance treatment for patients with opiate addiction: systematic review

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

Doesn't answer everything:
This report does not include ethical considerations or health economic evaluations

Publisher:
Norwegian Institute of Public Health

Updated:
Last search for studies: October, 2016.

Peer review:
Gabrielle Welle-Strand and Brittelse Bakstad, Norwegian Directorate for Health

Executive summary (English)

Background

The Norwegian Directorate of Health has commissioned a systematic review of the effect of tapering methadone or buprenorphine compared with opioid maintenance treatment as usual for patients with opioid dependence. The results from this report may contribute to updating the guidelines for opioid maintenance treatment.

In Norway we offer opioid maintenance treatment for individuals with opioid dependence. For many patients who use methadone or buprenorphine the substitution treatment has a lifelong perspective. Today's policy is cautious when it comes to recommending dose reduction of methadone or buprenorphine.

We developed a systematic review to answer the following questions: For people with opioid dependence, what is the effect of tapering the dose of methadone or buprenorphine compared with treatment as usual, without tapering, on the following outcomes; completion of maintenance treatment, side effects, use of illicit drugs, disease, mortality, crime and satisfaction with treatment?

Method

We searched for relevant studies in nine databases in October 2016. Inclusion criteria were:

Population: Persons with opioid dependence (illicit drugs such as heroin, morphine) treated with substitution drugs such methadone or buprenorphine.

Intervention: Tapering methadone or buprenorphine.

Comparison: No dose reduction, usual opioid assisted rehabilitation with methadone or buprenorphine.

Outcome: Continued maintenance treatment, side effects, use of illicit drugs, disease, mortality, crime, satisfaction with treatment and participation in work.

We searched for studies with the following design: Systematic reviews with moderate or high methodological quality published after 2005, randomized controlled trials, quasi-controlled trials, prospective controlled cohort studies, controlled before and after studies, and interrupted time series.

We used our handbook "How we summarize research" when we did this systematic review. Two people independently read titles and abstracts. Articles that seemed potentially relevant were obtained in full text and assessed against the inclusion criteria described above. One person extracted data from the included study and data extraction

was checked by another person. We assessed the risk of bias in the study and used the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to assess the trust of documentation.

Result

We identified 397 references. Of these, 28 studies were reviewed in full text and one study was included. The study, which was from the US, included 223 people who were sentenced to up to six months imprisonment. Participants were predominantly white men with several years of heroin addiction and they had been many years in methadone maintenance treatment.

Participants were randomly assigned to a group that received treatment with methadone and another group who was tapered down with three to five milligram methadone daily.

Of those who received involuntary reduction of the methadone dose there were fewer people who sought methadone treatment within one month after release from serving a prison sentence with relative risk of 0.73 (95% confidence interval 0.64 - 0.82), more people experienced adverse events (such as hospitalization, visits to emergency services or drug overdose) with relative risk of 2.14 (confidence interval from 1.14 to 4.00). There was not a significant difference between the two groups in number of persons ending methadone with a confidence interval from 0.73 to 4.13, the use of illicit drugs, confidence interval from 0.99 to 1.43 and for crime measured with a confidence interval from 0.36 to 1.95. Regarding mortality, the data was uncertain with relative risks of 0.35 and a very wide confidence interval from 0.01 to 8.46. We have very low confidence in the available research findings. The study we found had not measured side effects, satisfaction with care or work.

Discussion

We cannot draw any firm conclusions based on findings from just one small study. The study we found evaluated the effects of a gradual reduction of the methadone dose for people who were sentenced to serve a prison sentence. They were randomly allocated to a gradual reduction of methadone or to be continued with methadone treatment. That means we cannot say with certainty whether the results can be relevant to people with a strong motivation for tapering.

Conclusion

We found one RCT with 223 participants. We are uncertain about the effectiveness of tapering compared to usual opioid assisted treatment with methadone on continued methadone maintenance, use of illicit drugs, disease, mortality and crime. We have no data to say whether tapering is more or less effective compared to usual opioid assisted treatment with methadone on the outcomes side effects, satisfaction with treatment and work.

Forord

I forbindelse med revisjon av retningslinjen om legemiddelassistert rehabilitering (LAR) har Helsedirektoratet bestilt en systematisk oversikt om effekten av nedtrapping (tapering) av metadon eller buprenorfin sammenlignet med LAR uten nedtrapping for pasienter med opioidavhengighet.

I samarbeid med Kunnskapscenteret i Folkehelseinstituttet og Helsedirektoratet er det i tillegg igangsatt en egen prosess for å kunne få raskere tilgang på relevante og oppdaterte systematiske oversikter for å effektivisere arbeidet med retningslinjer. Det er enighet om at spørsmålene skal være spissede og veldig spesifikke, og vi tar kun ett spørsmål per bestilling. Vi vil ikke skrive omfattende innledningskapittel, diskusjonskapittel eller lage omfattende definisjonslister. Arbeidet med å tolke funn og gi implikasjoner for praksis overlates til Helsedirektoratet og arbeidsgruppen for retningslinjen. Det er også avtalt at retningslinjenes fageksperter benyttes som eksterne fagfeller for de systematiske oversiktene.

Denne systematiske oversikten skal inngå i kunnskapsgrunnlaget til Nasjonale faglige retningslinjer for behandling av pasienter med opioidavhengighet. Formulering av problemstilling ble utarbeidet i samarbeid med Helsedirektoratet og Kunnskapscenteret i Folkehelseinstituttet 23. september 2016.

Takk til Gabrielle Welle-Strand og Brittelise Bakstad i Helsedirektoratet for kommentarer på både utkast til prosjektplanen og rapport. Interne fagfeller i dette arbeidet var Rigmor Berg og Gunn Vist. Takk til Kristin Thuve Dahm i Kunnskapscenteret som gjennomgikk forest plots og GRADE-vurderingene. Takk til Knut Førr Børtnes og Rebecca Bruu Carver i Folkehelseinstituttet for språklige innspill på sammendrag og den engelske oversettelsen.

Alle forfattere og fagfeller har signert skjema for habilitet og alle erklærer at de ikke har interessekonflikter i dette prosjektet.

Signe Agnes Flottorp
avdelingsdirektør

Liv Merete Reinar
seksjonsleder

Therese Kristine Dalsbø
prosjektleder

Innledning

Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er tverrfaglig spesialisert behandling (TSB) der det blant annet tilbys opioidholdige legemidler (substitusjonsbehandling) for pasienter med opioidavhengighet (avhengighet av heroin eller andre illegale opioider). Nasjonal faglig retningslinje for LAR er under revidering av Helsedirektoratet. Dagens retningslinje sier:

«Erfaring tilsier at nedtrapping skal skje langsomt og etter avtale med pasienten. Avtale om en nedtrappingsplan og oppfølgings-/veiledningssamtaler under og etter nedtrappingen kan bidra til å fange opp situasjoner som kan føre til svikt i rusmestringen. Nedtrapping kan da stanses, eller behandlingen kan gjenopptas for å redusere risiko for tilbakefall. Pasienter som har avsluttet LAR, og som har behov for ny oppstart på grunn av sin opioidavhengighet, anses å ha rett til TSB. Raskt inntak må sikres for å vurdere hensiktsmessig behandling. De pasientene som velger å avslutte substitusjonsbehandlingen, bør følges opp med tett rådgiving og støtte under og etter nedtrapping for å redusere risiko for tilbakefall» (1).

I dagens retningslinje er det grad B på anbefalingen¹ om at avslutning av substitusjonsbehandling bør frarådes med mindre det er god grunn til å tro at pasienten vil klare seg uten opioider (1). Det finnes egne prosedyrer for hvordan nedtrapping og avslutning kan utformes i samarbeid med pasient og en eventuell ansvarsgruppe (1).

Problemstilling

Vi utarbeidet en systematisk oversikt for å besvare følgende spørsmål:

For personer med opioidavhengighet, hva er effekten av nedtrapping i doseringen av metadon eller buprenorfin sammenlignet med vanlig LAR-behandling uten nedtrapping på utfallene avslutning av vedlikeholdsbehandling, bivirkninger, bruk av illegale rusmidler, sykdom, dødelighet, kriminalitet og tilfredshet med behandlingen?

¹ Grad B i henhold til SIGN som er brukt i retningslinjen betyr at anbefalingen er «basert på minst én god studie og vurderinger av klinisk ekspertise på feltet, samt vurderinger av etiske, politiske og økonomiske forhold. Trenger støtte i godt utformede kliniske studier, men ingen krav til at randomiserte kliniske studier skal dokumentere den spesifikke anbefalingen» (2).

Metode

Vi brukte Kunnskapscenterets metodehåndbok for å planlegge og utarbeide en systematisk oversikt og vi graderte dokumentasjonen i henhold til GRADE-metoden (2;3).

Inklusjonskriterier

Populasjon:	Personer med opioidavhengighet (illegale rusmidler som heroin og morfin) i legemiddelassistert rehabilitering som behandles med substitusjonslegemidler som metadon eller buprenorfin
Tiltak:	Nedtrapping av metadon eller buprenorfin. Nedtrapping betyr at doseringen av metadon eller buprenorfin reduseres gradvis over tid der formålet er å oppnå total avslutning av metadon eller buprenorfin
Sammenligning:	Ingen nedtrapping fra legemiddelassistert rehabilitering med metadon eller buprenorfin
Utfall:	Primære: avslutning av vedlikeholdsbehandling, bivirkninger, bruk av illegale rusmidler, sykdom, dødelighet Sekundære: kriminalitet, tilfredshet med behandlingen og deltakelse i arbeidslivet
Studiedesign:	<ul style="list-style-type: none">• systematiske oversikter med moderat eller høy metodologisk kvalitet som er publisert etter 2005,• randomiserte kontrollerte studier,• kvasirandomiserte kontrollerte studier,• prospektive kontrollerte kohortstudier,• kontrollerte før-og etter studier, eller• avbrutte tidsserier

Litteratursøking

Vi søkte i følgende databaser:

- Epistemonikos
- CDSR, DARE, HTA, CENTRAL (Cochrane Library)
- MEDLINE: Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
- Embase 1974 to 2016 October 27
- PsycINFO 1987 to October Week 3 2016

- IS Web of Science 1975-

Søkestrategiene ble etter innspill fra prosjektleder utformet av forskningsbibliotekar Hilde Strømme og fagfellevurdert av forskningsbibliotekar Elisabet Hafstad. Søkene ble gjennomført 28.10. 2016. Vi søkte på begreper for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) og kombinerte disse med taper*.

Det mest brukte engelske begrepet for nedtrapping er tapering. Søk på taper* gir treff på alle ord som begynner på taper slik som tapering, tapered også videre. Andre aktuelle begrep kan være drug dose reduction, dose reduction, reduction in drug dose osv. Testsøk på disse begrepene i MEDLINE og Embase viste seg å gi 1500 ekstra treff. Prosjektleder gikk gjennom de første 200 av disse uten å finne noen som tilfredstilte inklusjonskriteriene. Vi vurderte det derfor slik at søk på taper* var tilstrekkelig for å identifisere studier om nedtrapping. I noen databaser ble det brukt filter for å fjerne publikasjoner om dyr. Det ble ikke gjort avgrensninger med hensyn til språk eller utgivelsesår. Fullstendige søkestrategier finnes i vedlegg 1.

Artikkelutvelging

To forfattere (Dalsbø og Steiro) gikk, uavhengig av hverandre, gjennom titler og sammendrag. Dersom minst én mente at referansen var aktuell, gikk den videre til fulltekst-vurdering. De samme to personene vurderte referansene i fulltekst uavhengig av hverandre med tanke på inklusjon eller eksklusjon. Dersom det oppsto uenighet ville vi be prosjektansvarlig om å avgjøre. Det ble ikke nødvendig.

Dataauthenting, analyse og bedømmelse av risiko for systematiske skjevheter i enkeltstudier

En prosjektmedarbeider (Dalsbø) innhentet data fra studien og en annen (Steiro) sjekket tallene for å se at alt relevant var hentet ut og presentert korrekt.

Hvis vi hadde inkludert flere primærstudier ville vi vurdert om forskningen var lik nok i forhold til studiedesign, populasjon, intervensjon, utfallsmål og utfallsmålinger før vi lagde metaanalyser. Vi ville ikke slått sammen data fra studier der deltakerne fikk frivillig nedtrapping fra metadon med resultater fra studier der deltakerne ufrivillig nedtrappes/avslutter metadon.

Vi benyttet Review Manager Software til analysearbeidet og baserte oss på random effekt modeller. Dikotome utfall ble presentert som risk ratio (RR) med 95 % konfidensintervall (KI). Kontinuerlige utfall ble presentert som gjennomsnittsforskjeller (MD) med konfidensintervall. Dersom flere lignende utfall var målt i flere studier, men med ulike skalaer ville vi vurdert om det var fornuftig å regne om til standardiserte gjennomsnittsforskjeller (SMD) med konfidensintervall.

Vi vurderte risiko for systematiske feil i tråd med gjeldende metodehåndbok.

Vurdering av tilliten til dokumentasjonen

Vi brukte Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) for å vurdere tilliten til dokumentasjonen for utfallene.

Tabell 1. Kategorier av kvaliteten på dokumentasjonen etter GRADE

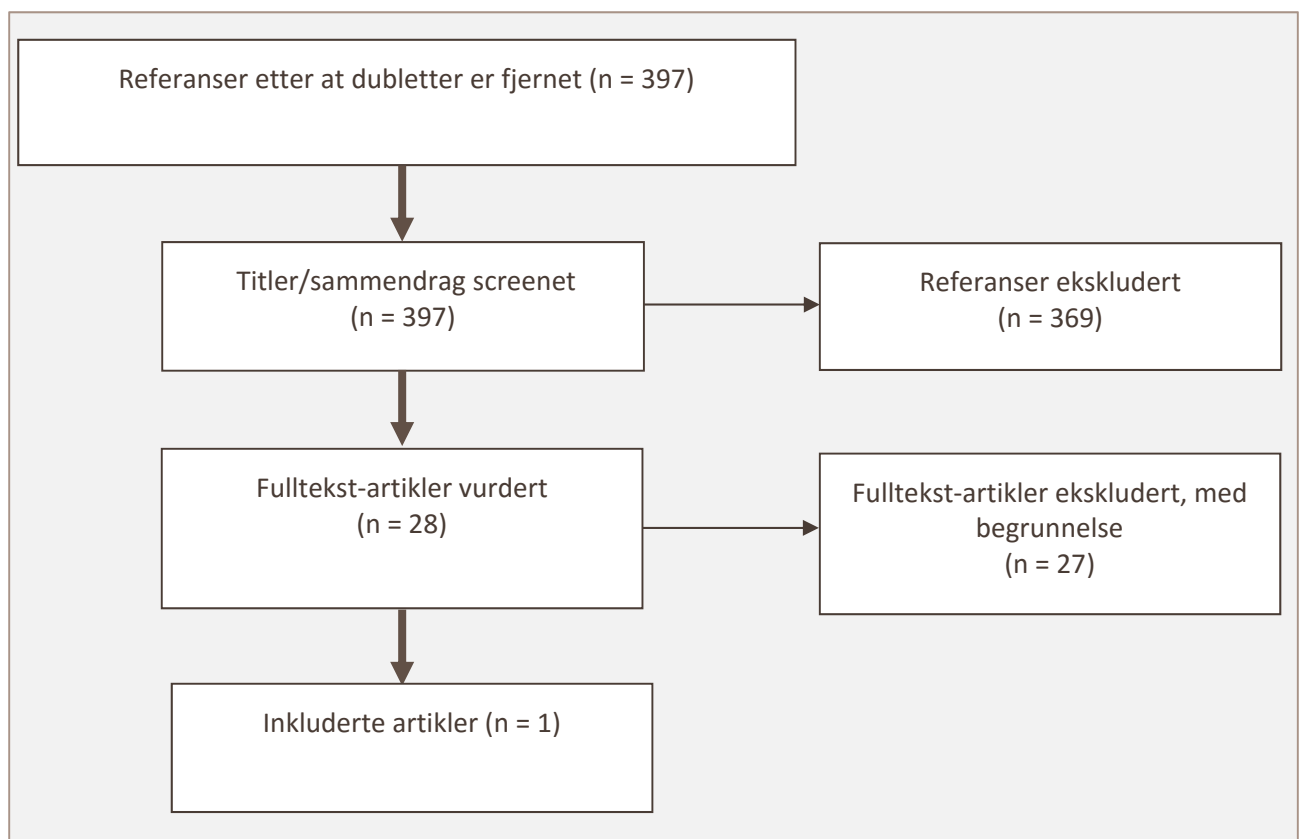
Høy ⊕⊕⊕⊕	Vi har høy tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Middels ⊕⊕⊕⊖	Vi har middels tillit til effektestimater: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.
Lav ⊕⊕⊖⊖	Vi har lav tillit til effektestimater: Den sanne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

Vi laget resultat-tabeller «Summary of Findings» tabeller, og oppsummerte resultatene i tekst.

Resultater

Resultater av litteratursøket

Vi gikk gjennom tittel og sammendrag til 397 referanser. Litteratursøket er presentert i sin helhet i vedlegg 1. Vi leste og vurderte 28 studier i fulltekst (4-31). Det var 27 som ble ekskludert og de er presentert i vedlegg 2. Vi inkluderte én liten randomisert kontrollert studie (22).



Figur 1. Flytdiagram for utvelsesprosessen

Beskrivelse av inkludert forskning

Vi fant en randomisert kontrollert studie fra USA som var publisert i 2015 med data fra perioden 2011-13 (22). Alle relevante data er presentert i vedlegg 3. Nedenfor er en summarisk presentasjon.

Studien fra USA hadde inkludert personer som skulle sone en kort (inntil seks måneder) fengselsstraff. Deltakerne var hovedsaklig hvite menn med flere års heroinavhengighet, og de hadde vært mange år i legemiddelassistert rehabilitering. Deltakerne som samtykket til å delta i studien ble tilfeldig plassert i en gruppe som fikk behandling med metadon og en annen gruppe som ufrivillig ble trappet gradvis ned med tre til fem miligram metadon daglig. Nedtrappingen ble utført etter en standard prosedyre for fengselet.

Studien hadde lav risiko for seleksjonsskjevheter og rapporteringsskjevheter, men høy risiko for systematiske skjevheter fordi ingen av studiens deltakere, behandlere eller forskere var blindet.

For utfallene; bivirkninger, deltakelse i arbeidslivet og tilfredshet med behandling, har vi ikke data. Vår totale vurdering av risiko for systematiske skjevheter samt relevante effektestimater er presentert i vedlegg 3.

Tabell 2. Oversikt over inkludert studie

Land, tidsspenn, setting	Antall, alder, diagnose	Nedtrapping	Vanlig behandling
USA, 2011-13 Fengsel	N = 223 Gjennomsnittsalder 34 år, 8 år bruk av heroin og over et halvt år metadonbruk. 38 % hadde hepatitt C. 81 % hvite, 4 % afrikansk-amerikanske, 14 % latinamerikanske. 78 % menn	Nedtrapping, n = 109. Dersom metadondosen var 100 mg eller mer, ble dosen nedjustert 3 mg daglig. Dersom dosen var under 100 mg, 5 mg daglig nedjustering	Ingen nedtrapping, n = 114. Dosejustering ved klinisk indikasjon som vanlig

Tabell 3. Resultattabell om nedtrapping sammenlignet med vanlig legemiddelasistert rehabilitering og bruk av metadon

Setting: Fengsel

Intervensjon: Gradvis nedtrapping, 3-5 mg per dag til null

Sammenlignet med: Ordinær dose metadon (med mulighet for justering av dose ved klinisk behov)

Populasjon: Personer som brukte metadon i legemiddelasistert behandling og som skulle sone fengselsstraff inntil seks måneder

Utfall	Forventet absolutt effekt (95 % KI)		RR Relativ effekt (95 % KI)	Antall personer** (studier)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)	Kommentar Forventet absolutt forskjell (95 % KI)
	ordinær dose metadon	ufrivillig nedtrapping				
Vedlikeholdsbehandling, målt som antall som oppsøkte metadonbehandling innen en måned etter løslatelse	Forventet absolutt effekt (95% KI)		0,73 [0,64 til 0,82]	223 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav 123	263 færre per 1 000 (176 færre til 351 færre)
	974 per 1 000	711 per 1 000 (623 til 798)				
Sluttet med metadon, målt som antall i «outpatient drug-free programme»	Forventet absolutt effekt (95 % KI)		1,74 [0,73 til 4,13]	197 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav 1234	54 flere per 1 000 (20 færre til 228 flere)
	73 per 1 000	127 per 1 000 (53 til 300)				
Bruk av illegale rusmidler	Forventet absolutt effekt (95 % KI)		1,19 [0,99 til 1,43]	197 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav 1234	121 flere per 1 000 (6 færre til 274 flere)
	636 per 1 000	757 per 1 000 (630 til 910)				
Alvorlige hendelser, målt som innleggelse på sykehus eller legevakt eller overdose	Forventet absolutt effekt (95 % KI)		2,14 [1,14 til 4,00]	197 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav 1234	135 flere per 1 000 (17 flere til 355 flere)
	118 per 1 000	253 per 1 000 (135 til 473)				
Dødelighet, målt med data fra et offentlig dødsårsaksregister	Forventet absolutt effekt (95 % KI)		0,35 [0,01 til 8,46]	223 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav 1234	6 færre per 1 000 (9 færre til 65 flere)
	9 per 1 000	3 per 1 000 (0 til 74)				
Bivirkninger, Deltakelse i arbeidslivet, Tilfredshet med behandling	Ingen data					Utfall ikke målt i studien
Kriminalitet, målt som reinnsettelse (ny soning) i fengsel	Forventet absolutt effekt (95 % KI)		0,84 [0,36, 1,95]	197 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav 1234	18 færre per 1 000 (70 færre til 105 flere)
	110 per 1000	92 per 1 000 (40 til 215)				

*Risiko i intervensjonsgruppe (og 95% konfidensintervall) er basert på den antatte risikoen i sammenligningsgruppen og den **relative effekt** av intervensjon (og dets 95% KI). **RR**: relativ risiko **KI**: konfidensintervall

**Antall personer varierer fordi data om retensjon er hentet fra administrative register der alle deltakerne var gjort rede for. Andre data er selvrapporterte og der var det ikke alltid slik at forskerne fikk svar fra deltakerne.

1. Det er høy risiko for systematiske skjevheter (risk of bias) i den inkluderte studien på grunn av manglende blinding og vi trakk derfor to.
2. Kun én studie
3. Få deltakere (tilstrekkelig antall deltakere var forhåndskalkulert og det ble oppgitt at de trengte 450 deltakere) og vi trakk derfor to.
4. Bredt konfidensintervall

Hva sier dokumentasjonen?

- Vi har svært lav tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten, og vi er derfor usikre på om nedtrapping er mer eller mindre effektivt enn vanlig legemiddelassistert behandling med metadon på utfallene sluttet med metadon, bruk av illegale rusmidler, kriminalitet, alvorlige hendelser som overdose, legevakt eller sykehusopphold og dødelighet.
- Vi har ikke data til å si om nedtrapping er mer eller mindre effektivt enn vanlig legemiddelassistert behandling med metadon på utfallene bivirkninger, tilfredshet med behandlingen og deltakelse i arbeidslivet.

Diskusjon

Hovedfunn

Vi har svært lav tillit til at effektestimaten ligger nær den sanne effekten, og vi er derfor usikre på om nedtrapping er mer eller mindre effektivt enn vanlig legemiddelassistert behandling med metadon på utfallene sluttet med metadon, bruk av illegale rusmidler, kriminalitet, alvorlige hendelser som overdose, legevakt eller sykehusopphold og dødelighet.

Vi har ikke data til å si om ufrivillig nedtrapping er mer eller mindre effektivt enn vanlig legemiddelassistert behandling med metadon på utfallene bivirkninger, tilfredshet med behandlingen og deltakelse i arbeidslivet.

Overførbarhet

Studien vi fant var nylig utført i USA. Hvorvidt forskningsfunn fra USA er overførbare til norske forhold kan diskuteres. Enkelte vil hevde at denne typen forskning fra USA neppe er overførbar til norske forhold hvor de innsatte har tilgang til metadon i fengsel. I USA har det tidligere vært kontroversielt om metadon skal brukes som langtids farmakologisk behandling eller om pasienten skal tilbys nedtrapping (32). Det er flere kriterier som ligger til grunn forut for en vurdering i samarbeid med pasienten om nedtrapping kan prøves ut. Eksempler på slike kriterier er at all rusmisbruk (inkludert misbruk av legale rusmidler som alkohol) skal være avsluttet og opprettholdt i minst ett år samt at bolig og andre livsforhold må være stabile. I tillegg må helsen være god og pasienten må være aktiv i medikamentfrie rehabiliteringsprogram (32). Studien vi inkluderte rapporterte ikke i detalj hvorvidt slike kriterier var møtt for de pasientene som ble nedtrappet, men de var trolig ikke oppfylt.

En erfaringsundersøkelse fra USA har vist at pasienter som skal sone fengselsdommer ikke får metadon i fengsel og det er heller ikke alltid de får en gradvis nedtrapping av dosen. Pasienter har beskrevet slike situasjoner som ekstremt krevende og at de fikk voldsomme abstinenssymptomer (33). Hvorvidt funnene fra studien som vi inkluderte er overførbare til andre pasienter er derfor tvilsom.

Behov for videre forskning

Studien vi fant så på effekten av rask, gradvis nedtrapping av metadon for personer som skulle inn å sone en fengselsdom og dermed ikke fikk fortsette med metadonbruk sammenlignet med fortsatt metadonbruk under soning i fengsel. Det betyr at vi ikke kan si noe med sikkerhet om funnet kan være overførbart til personer med eget ønske og sterk motivasjon for nedtrapping. Hvis man vil ha svar på det, bør egnet forskning igangsettes. I praksis vil det antagelig være vanskelig å få tillatelse til en studie der man randomiserer personer i legemiddelassistert rehabilitering med et ønske om nedtrapping av metadon eller buprenorfin til å få lov til å trappe ned sammenlignet med en kontrollgruppe som får legemiddelassistert rehabilitering som vanlig.

Det finnes mange måter å få til blinding på og det er uklart hvorfor studien vi fant ikke hadde forsøkt å blinde de som var med. Blinding av de som er med i forskning er viktig for å få økt tillit til effektestimater. Når ny forskning igangsettes bør blinding brukes. Blinding av deltakere vil i dette tilfellet trolig ikke la seg gjøre siden det neppe anses som etisk forsvarlig.

I hovedsak har vi svært lav tillit til dokumentasjonen. Det er en risiko for at effektestimater er systematisk skjevt når det ikke er utført blinding av de som er med i studiene. Dessuten var det så få deltakere med at vi ikke har nok data om alle utfallene og da blir tilliten til effektestimater svært lav. Når forskning skal igangsettes må man være sikker på at det blir nok deltakere med i studien til å finne kliniske relevante forskjeller i effekt. I den inkluderte studien ble det oppgitt at i henhold til deres styrkeberegning var det nødvendig med 450 deltakere for å oppdage en forskjell på 0,30 prosent. Hvis man vil ha et svar må studiene få med nok personer til å trekke sikrere konklusjoner om forskjell i effekt. I praksis kan det muligens være vanskelig å få med nok personer til en slik studie og da bør det vurderes å få med deltakere fra flere senter, eller land.

Fordelene med resultater fra metaanalyser er at da slås funnene fra flere studier sammen. Dette var ikke mulig denne gangen siden vi kun fant én studie. Dersom nye studier utføres kan man forhåpentligvis sette resultatene sammen i metaanalyser og man kan få et totalt sett mer presist funn.

Konklusjon

Vi fant bare én randomisert kontrollert studie med 223 deltakere om effekten av ufri-villig nedtrapping fra metadon. Vi har svært lav tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten og er derfor usikre på om nedtrapping er mer eller mindre effektivt enn vanlig legemiddelassistert behandling med metadon på utfallene sluttet med metadon, bruk av illegale rusmidler, kriminalitet, alvorlige hendelser som overdose, legevakt eller sykehusopphold, og dødelighet.

Vi har ikke data til å si om nedtrapping er mer eller mindre effektivt enn vanlig legemiddelassistert behandling med metadon på utfallene bivirkninger, tilfredshet med behandlingen og deltakelse i arbeidslivet.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Helsebiblioteket: Helsedirektoratet 2010. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/Retningslinjer/LAR/Forord>
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94.
3. Slik oppsummerer vi forskning 2015. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/verktoy/slik-oppsummerer-vi-forskning>
4. Dooley R, Dooley J, Antone I, Guilfoyle J, Gerber-Finn L, Kakekagumick K, et al. Narcotic tapering in pregnancy using long-acting morphine: An 18-month prospective cohort study in northwestern Ontario. *Can Fam Physician* 2015;61(2):e88-e95.
5. Ruetsch C. Treating prescription opioid dependence. *JAMA* 2014;312(11):1145-6.
6. Blondell RD, Ashrafioun L, Dambra CM, Foschio EM, Zielinski AL, Salcedo DM. A Clinical Trial Comparing Tapering Doses of Buprenorphine with Steady Doses for Chronic Pain and Co-existent Opioid Addiction. *J Addict Med* 2010;4(3):140-6.
7. Calsyn DA, Malcy JA, Saxon AJ. Slow tapering from methadone maintenance in a program encouraging indefinite maintenance. *J Subst Abuse Treat* 2006;30(2):159-63.
8. Clausen T, Asland R, Kristensen O. Patients who terminate OMT--how do they fare? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2014;134(11):1146-50.
9. Cushman PA, Liebschutz JM, Anderson BJ, Moreau MR, Stein MD. Buprenorphine Initiation and Linkage to Outpatient Buprenorphine do not Reduce Frequency of Injection Opiate Use Following Hospitalization. *J Subst Abuse Treat* 2016;68:68-73.
10. Dakwar E, Kleber HD. Naltrexone-facilitated buprenorphine discontinuation: a feasibility trial. *J Subst Abuse Treat* 2015;53:60-3.
11. Fiellin DA, Schottenfeld RS, Cutter CJ, Moore BA, Barry DT, O'Connor PG. Primary care-based buprenorphine taper vs maintenance therapy for prescription opioid dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174(12):1947-54.
12. Fischer B, Kurdyak P, Goldner E, Tyndall M, Rehm J. Treatment of prescription opioid disorders in Canada: looking at the 'other epidemic'? *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2016;11:12.
13. Galanter M, Dermatis H, Resnick R, Maslansky R, Neumann E. Short-term buprenorphine maintenance: treatment outcome. *J Addict Dis* 2003;22(3):39-49.
14. Greenwald MK. Opioid abstinence reinforcement delays heroin lapse during buprenorphine dose tapering. *J Appl Behav Anal* 2008;41(4):603-7.

15. Jones HE, O'Grady KE, Malfi D, Tuten M. Methadone maintenance vs. methadone taper during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Am J Addict* 2008;17(5):372-86.
16. Ksouda K, Bloch V, Dugarin J, Dupuy G, Laqueille X, Lepine JP, et al. [When and how to detoxify clients from methadone maintenance treatment?]. *Presse Med* 2013;42(1):e28-36.
17. Ling W, Hillhouse M, Domier C, Doraimani G, Hunter J, Thomas C, et al. Buprenorphine tapering schedule and illicit opioid use. *Addiction* 2009;104(2):256-65.
18. Marsch LA, Moore SK, Borodovsky JT, Solhkhah R, Badger GJ, Semino S, et al. A randomized controlled trial of buprenorphine taper duration among opioid-dependent adolescents and young adults. *Addiction* 2016;111(8):1406-15.
19. Nosyk B, Sun H, Evans E, Marsh DC, Anglin MD, Hser YI, et al. Defining dosing pattern characteristics of successful tapers following methadone maintenance treatment: results from a population-based retrospective cohort study. *Addiction* 2012;107(9):1621-9.
20. Potter JS, Dreifuss JA, Marino EN, Provost SE, Dodd DR, Rice LS, et al. The multi-site prescription opioid addiction treatment study: 18-month outcomes. *J Subst Abuse Treat* 2015;48(1):62-9.
21. Reilly PM, Sees KL, Shopshire MS, Hall SM, Delucchi KL, Tusel DJ, et al. Self-efficacy and illicit opioid use in a 180-day methadone detoxification treatment. *J Consult Clin Psychol* 1995;63(1):158-62.
22. Rich JD, McKenzie M, Larney S, Wong JB, Tran L, Clarke J, et al. Methadone continuation versus forced withdrawal on incarceration in a combined US prison and jail: a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015;386(9991):350-9.
23. Saleh MI. Predictors of long term opioid withdrawal outcome after short-term stabilization with buprenorphine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(24):3935-42.
24. Sigmon SC, Dunn KE, Saulsgiver K, Patrick ME, Badger GJ, Heil SH, et al. A randomized, double-blind evaluation of buprenorphine taper duration in primary prescription opioid abusers. *JAMA psychiatry* 2013;70(12):1347-54.
25. Sorensen JL, Trier M, Brummett S, Gold ML, Dumontet R. Withdrawal from methadone maintenance. Impact of a tapering network support program. *J Subst Abuse Treat* 1992;9(1):21-6.
26. Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, Byrne M, Connery HS, Dickinson W, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: a 2-phase randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(12):1238-46.
27. Welle-Strand GK, Kvamme O, Andreassen A, Ravndal E. A woman's experience of tapering from buprenorphine during pregnancy. *BMJ Case Reports* 2014.
28. Welle-Strand GK, Skurtveit S, Tanum L, Waal H, Bakstad B, Bjarko L, et al. Tapering from Methadone or Buprenorphine during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes in Norway 1996-2009. *Eur Addict Res* 2015;21(5):253-61.
29. Woodcock EA, Lundahl LH, Greenwald MK. Predictors of buprenorphine initial outpatient maintenance and dose taper response among non-treatment-seeking heroin dependent volunteers. *Drug Alcohol Depend* 2015;146:89-96.
30. Woody GE, Poole SA, Subramaniam G, Dugosh K, Bogenschutz M, Abbott P, et al. Extended vs short-term buprenorphine-naloxone for treatment of opioid-addicted youth: a randomized trial. [Erratum appears in *JAMA*. 2009 Feb 25;301(8):830], [Erratum appears in *JAMA*. 2013 Apr 10;309(14):1461]. *JAMA* 2008;300(17):2003-11.
31. Schottenfeld RS, Pakes J, Ziedonis D, Kosten TR. Buprenorphine - Dose-Related Effects on Cocaine and Opioid Use in Cocaine-Abusing Opioid-Dependent Humans. *Biol Psychiatry* 1993;34(1-2):66-74.

32. Moolchan ET, Hoffman JA. Phases of treatment: a practical approach to methadone maintenance treatment. *Int J Addict* 1994;29(2):135-60.
33. Aronowitz SV, Laurent J. Screaming Behind a Door: The Experiences of Individuals Incarcerated Without Medication-Assisted Treatment. *J Correct Health Care* 2016;22(2):98-108.

Vedlegg

Vedlegg 1 Søkestrategi

Epistemonikos (uten primærstudier)

Antall treff: 5 systematiske oversikter

(title:(((Adadon* OR Algidon* OR Algolysin* OR Algoxale* OR Amidon* OR Anorfin* OR Antioplaz* OR Biodon* OR Bunavail* OR Buprenex* OR Buprenorp* 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 Methado* OR Methaforte* OR Methex* OR Miadon* OR Nalaxon* OR Nalone* OR Naloxon* OR Narcan* OR Narcon* OR Narvcam* OR Norphin* OR opioid* OR opiat* OR Pentorel* OR Phenadon* OR Phymet* OR Physepton* OR Pinadon* OR Pefin* OR Probuphin* OR Suboxon* OR Subutex* OR Symoron* OR Temgesic* OR Transtec* OR Zubsolv* OR Zynox*) AND taper*)) OR abstract:(((Adadon* OR Algidon* OR Algolysin* OR Algoxale* OR Amidon* OR Anorfin* OR Antioplaz* OR Biodon* OR Bunavail* OR Buprenex* OR Buprenorp* 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 Methado* OR Methaforte* OR Methex* OR Miadon* OR Nalaxon* OR Nalone* OR Naloxon* OR Narcan* OR Narcon* OR Narvcam* OR Norphin* OR opioid* OR opiat* OR Pentorel* OR Phenadon* OR Phymet* OR Physepton* OR Pinadon* OR Pefin* OR Probuphin* OR Suboxon* OR Subutex* OR Symoron* OR Temgesic* OR Transtec* OR Zubsolv* OR Zynox*) AND taper*)))

The Cochrane Library

CDSR (Cochrane Reviews): 22 treff

DARE (Other Reviews): 0 treff

HTA-database (Technology Assessments): 0 treff (Samme søk i HTA via CRD gav også 0 treff)

CENTRAL (Trials): 84 treff

#1	((([mh "Opiate substitution treatment"] or [mh Methadone] or [mh Buprenorphine] or [mh Naloxone]) or ((opiate or opioid) next (replacement or substitution or agonist or maintenance) next (therap* or treatment* or program*):ti,ab,kw) or (Adadon* or Algidon* or Algolysin* or Algoxale*	106
----	---	-----

	or Amidon* or Anorfin* or Antioplaz* or Biodon* or Bunavail* or Buprenex* or Buprenorp* 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 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*):ti,ab,kw) and (taper*)) in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials	
#2	((([mh "Opiate substitution treatment"] or [mh Methadone] or [mh Buprenorphine] or [mh Naloxone]) or ((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 Buprenorp* 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 Methado* or Methaforte* or Methex* or Miadon* or Nalaxon* or Nalone* or Naloxon* or Narcan* or Narcon* or Narvcam* or Norphin* or Pentorel* or Phenadon* or Phymet* or Physepton* or Pinadon* or Prefin* or Probuphin* or Suboxon* or Subutex* or Symoron* or Temgesic* or Transtec* or Zubsolv* or Zynox*)) and (taper*)) in Other Reviews and Technology Assessments	0

MEDLINE, Embase, PsycINFO

MEDLINE: Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> (ppez): 212 treff

Embase <1974 to 2016 October 27> (oemezd): 314 treff

PsycINFO <1987 to October Week 3 2016> (psyf): 146 treff

Dato for søk: 28.10.2016

Samlet antall treff etter dubletter ble fjernet: 355

1	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 Bunavail* or Buprenex* or Buprenorp* 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 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	212
---	---	-----

	Transtec* or Zubsolv* or Zynox*)),ab,ti,kw,kf.) and taper*.ab,ti,kw,kf.) not (exp "Animals"/ not (exp "Animals"/ and "Humans"/)) use ppez	
2	(("Opiate substitution treatment"/ or "Methadone treatment"/ or "Methadone"/ or "Buprenorphine"/ or "Buprenorphine plus naloxone"/ or "Naloxone"/ or (((opiate or opioid) adj (replacement or substitution or agonist or maintenance) adj (therap* or treatment* or program*)) or (Adadon* or Algidon* or Algolysin* or Algoxale* or Amidon* or Anorfin* or Antioplaz* or Biodon* or Bunavail* or Buprenex* or Buprenorp* 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 taper*.tw,kw.) not ("animal"/ not "human"/) use oomezd	314
3	3 ("Methadone maintenance"/ or "Methadone"/ or "Buprenorphine"/ or "Naloxone"/ or (((opiate or opioid) adj (replacement or substitution or agonist or maintenance) adj (therap* or treatment* or program*)) or (Adadon* or Algidon* or Algolysin* or Algoxale* or Amidon* or Anorfin* or Antioplaz* or Biodon* or Bunavail* or Buprenex* or Buprenorp* 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 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*)),ti,ab,id.) and taper*.ti,ab,id. use psyf	146
4	or/1-3	672
5	remove duplicates from 4	355

ISI Web of Science 1975-

Dato for søk: 28.10.2016

Antall treff: 194

(TS=(((opiate OR opioid) NEAR/0 (replacement OR substitution OR agonist OR maintenance) NEAR/0 (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 Buprenorp* 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 Methado* OR Methaforte* OR Methex* OR Miadon* OR Nalaxon* OR Nalone* OR Naloxon* OR Narcan* OR Narcon* OR Narvcam* OR Norphin* OR Pentorel* OR Phenadon* OR Phymet* OR Physepton* OR Pinadon* OR Prefin* OR Probuphin* OR Suboxon* OR Subutex* OR Symoron* OR Temgesic* OR Transtec* OR Zubsolv* OR Zynox*)) AND TS=(taper*))

Vedlegg 2 Ekskluderte referanser

Hovedårsak til at referansen ble ekskludert (I de fleste tilfeller var det flere grunner til eksklusjon).

<p>Populasjonen var ikke tidligere heroinavhengige som nå var stabilisert på metadon/buprenorfin i et legemiddelassistert rehabiliteringsprogram</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dooley R, Dooley J, Antone I, Guilfoyle J, Gerber-Finn L, Kakekagumick K, et al. Narcotic tapering in pregnancy using long-acting morphine: An 18-month prospective cohort study in northwestern Ontario. <i>Canadian Family Physician</i> 2015;61(2):e88-e95. 2. Ruetsch C. Treating prescription opioid dependence. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> 2014;312(11):1145-1146. 3. Blondell RD, Ashrafioun L, Dambra CM, Foschio EM, Zielinski AL, Salcedo DM. A Clinical Trial Comparing Tapering Doses of Buprenorphine with Steady Doses for Chronic Pain and Co-existent Opioid Addiction. <i>Journal of Addiction Medicine</i> 2010;4(3):140-146. 4. Clausen T, Asland R, Kristensen O. Patients who terminate OMT--how do they fare? <i>Tidsskrift for Den Norske Laegeforening</i> 2014;134(11):1146-1150. 5. Fiellin DA, Schottenfeld RS, Cutter CJ, Moore BA, Barry DT, O'Connor PG. Primary care-based buprenorphine taper vs maintenance therapy for prescription opioid dependence: a randomized clinical trial. <i>JAMA Internal Medicine</i> 2014;174(12):1947-1954. 6. Fischer B, Kurdyak P, Goldner E, Tyndall M, Rehm J. Treatment of prescription opioid disorders in Canada: looking at the 'other epidemic'? <i>Substance Abuse Treatment, Prevention, & Policy</i> 2016;11:12. 7. Greenwald MK. Opioid abstinence reinforcement delays heroin lapse during buprenorphine dose tapering. <i>Journal of Applied Behavior Analysis</i> 2008;41(4):603-607. 8. Marsch LA, Moore SK, Borodovsky JT, Solhkhah R, Badger GJ, Semino S, et al. A randomized controlled trial of buprenorphine taper duration among opioid-dependent adolescents and young adults. <i>Addiction</i> 2016;111(8):1406-1415. 9. Potter JS, Dreifuss JA, Marino EN, Provost SE, Dodd DR, Rice LS, et al. The multi-site prescription opioid addiction treatment study: 18-month outcomes. <i>Journal of Substance Abuse Treatment</i> 2015;48(1):62-69. 10. Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, Byrne M, Connery HS, Dickinson W, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: a 2-phase randomized controlled trial. <i>Archives of General Psychiatry</i> 2011;68(12):1238-1246.
--	---

	<p>11. Woodcock EA, Lundahl LH, Greenwald MK. Predictors of buprenorphine initial outpatient maintenance and dose taper response among non-treatment-seeking heroin dependent volunteers. <i>Drug & Alcohol Dependence</i> 2015;146:89-96.</p> <p>12. Schottenfeld RS, Pakes J, Ziedonis D, Kosten TR. Buprenorphine - Dose-Related Effects on Cocaine and Opioid Use in Cocaine-Abusing Opioid-Dependent Humans. <i>Biological Psychiatry</i> 1993;34(1-2):66-74.</p>
Intervensjonen var ikke nedtrapping fra metadon/buprenorfin	<p>1. Cushman PA, Liebschutz JM, Anderson BJ, Moreau MR, Stein MD. Buprenorphine Initiation and Linkage to Outpatient Buprenorphine do not Reduce Frequency of Injection Opiate Use Following Hospitalization. <i>Journal of Substance Abuse Treatment</i> 2016;68:68-73.</p> <p>2. Woody GE, Poole SA, Subramaniam G, Dugosh K, Bogenschutz M, Abbott P, et al. Extended vs short-term buprenorphine-naloxone for treatment of opioid-addicted youth: a randomized trial.[Erratum appears in JAMA. 2009 Feb 25;301(8):830], [Erratum appears in JAMA. 2013 Apr 10;309(14):1461]. <i>JAMA</i> 2008;300(17):2003-2011.</p>
Sammenlignet med noe annet enn vanlig legemiddelassistert rehabilitering uten nedtrapping	<p>1. Calsyn DA, Malcy JA, Saxon AJ. Slow tapering from methadone maintenance in a program encouraging indefinite maintenance. <i>Journal of Substance Abuse Treatment</i> 2006;30(2):159-163.</p> <p>2. Dakwar E, Kleber HD. Naltrexone-facilitated buprenorphine discontinuation: a feasibility trial. <i>Journal of Substance Abuse Treatment</i> 2015;53:60-63.</p> <p>3. Galanter M, Dermatis H, Resnick R, Maslansky R, Neumann E. Short-term buprenorphine maintenance: treatment outcome. <i>Journal of Addictive Diseases</i> 2003;22(3):39-49.</p> <p>4. Ling W, Hillhouse M, Domier C, Doraimani G, Hunter J, Thomas C, et al. Buprenorphine tapering schedule and illicit opioid use. <i>Addiction</i> 2009;104(2):256-265.</p> <p>5. Saleh MI. Predictors of long term opioid withdrawal outcome after short-term stabilization with buprenorphine. <i>European Review for Medical & Pharmacological Sciences</i> 2014;18(24):3935-3942.</p> <p>6. Sigmon SC, Dunn KE, Saulsgiver K, Patrick ME, Badger GJ, Heil SH, et al. A randomized, double-blind evaluation of buprenorphine taper duration in primary prescription opioid abusers. <i>JAMA Psychiatry</i> 2013;70(12):1347-1354.</p> <p>7. Sorensen JL, Trier M, Brummett S, Gold ML, Dumontet R. Withdrawal from methadone maintenance. Impact of a tapering network support program. <i>Journal of Substance Abuse Treatment</i> 1992;9(1):21-26.</p>
Studiedesign var ikke relevant	<p>1. Jones HE, O'Grady KE, Malfi D, Tuten M. Methadone maintenance vs. methadone taper during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. <i>American Journal on Addictions</i> 2008;17(5):372-386.</p> <p>2. Ksouda K, Bloch V, Dugarin J, Dupuy G, Laqueille X, Lepine JP, et al. [When and how to detoxify clients from methadone maintenance treatment?]. <i>Presse Medicale</i> 2013;42(1):e28-36.</p> <p>3. Nosyk B, Sun H, Evans E, Marsh DC, Anglin MD, Hser YI, et al. Defining dosing pattern characteristics of successful tapers following methadone maintenance treatment: results from a population-based retrospective cohort study. <i>Addiction</i> 2012;107(9):1621-1629.</p>

	<p>4. Reilly PM, Sees KL, Shopshire MS, Hall SM, Delucchi KL, Tusel DJ, et al. Self-efficacy and illicit opioid use in a 180-day methadone detoxification treatment. <i>Journal of Consulting & Clinical Psychology</i> 1995;63(1):158-162.</p> <p>5. Welle-Strand GK, Kvamme O, Andreassen A, Ravndal E. A woman's experience of tapering from buprenorphine during pregnancy. <i>BMJ Case Reports</i> 2014.</p> <p>6. Welle-Strand GK, Skurtveit S, Tanum L, Waal H, Bakstad B, Bjarko L, et al. Tapering from Methadone or Buprenorphine during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes in Norway 1996-2009. <i>European Addiction Research</i> 2015;21(5):253-261.</p>
--	--

Vedlegg 3 Datinnhenting, vurdering av risiko for systematiske skjevheter, forest plots

Inkludert studie

<i>Rich 2015</i>		
	<i>Setting</i>	<i>Prison/jail</i>
	<i>Country</i>	<i>USA</i>
	<i>Aim (as described in the article)</i>	<i>Our aim was to assess the effects of continued methadone maintenance versus forced withdrawal from methadone in incarcerated prisoners on re-engagement with community methadone maintenance treatment in the first month after release from incarceration</i>
	<i>Study design</i>	<i>RCT</i>
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	<i>2011-2013</i>
	<i>Follow up</i>	<i>1 month</i>
<i>Population characteristics</i>	<i>Criteria for inclusion</i>	<i>Participants were eligible for inclusion if they were to be incarcerated for more than one week and less than six months. Inmates had to be enrolled in a methadone maintenance treatment program at the time of the incarceration and want to remain on the program. English and Spanish speaking.</i>
	<i>Criteria for exclusion</i>	<i>Participants who already had started tapered withdrawal. Pregnant women. Inmates with HIV.</i>
	<i>Sample size</i>	<i>Plan was to enrol 450 inmates to detect an effect size of 0.30 to achieve statistical power of 0.80 283 were randomised 223 had baseline assessments and primary outcomes 114 MM and 109 forced withdrawal for secondary outcomes: 110 in MM and 87 in forced withdrawal</i>
	<i>Heroin use</i>	<i>Mean 8 years, SD 7</i>
	<i>Age</i>	<i>Mean 34, SD 8.7</i>
	<i>Gender male/female</i>	<i>78% male 22 % female</i>
	<i>Days of incarceration</i>	<i>Mean 56, SD 45</i>

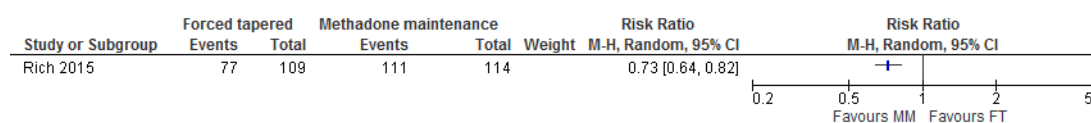
	<i>Addiction severity index (prior to admission)</i>	<i>Mean 0.25, SD 0.14</i>
	<i>Assosiated use of other opioids</i>	<i>Mean 8 years, SD 6</i>
	<i>Methadone dose</i>	<i>Mean 93, SD 60</i>
	<i>Years in education</i>	<i>40 % did not complete high school, 36 % completed high school, 24 % college or higher education</i>
	<i>Heaptit c</i>	<i>38 % positive</i>
	<i>Ethnic</i>	<i>81 % white, 4 % black, 14 % hispanic</i>
<i>Intervention(s)</i>	<i>Forced tapering (FT)</i>	<i>Standard protocol for tapered withdrawal</i>
<i>Control</i>	<i>Metadone maintenance (MM)</i>	<i>Continued on their methadone dose at the time of incarceration with dose adjustments if clinically indicated</i>
	<i>Specify procedures</i>	<i>All subjects in tapered withdrawal group was reduced gradually. If dose was over 100 mg, it was reduced 3 mg daily to 0. If dose was under 100 mg, it was reduced 5 mg daily to 0 mg.</i>
<i>Outcomes</i>	<i>Main outcome: Engagement in methadone maintenance treatment after release Secondary outcomes Use of opioid or other illicit drug, Entry to drug treatment program HIV risk behaviour, Reincarceration Health-care costs Adverse effects such as deaths, overdose, hospital admissions, emergency room visits</i>	
<i>Results</i>	<i>Engagement in methadone maintenance treatment after release: MM: 96 % FT: 80 % Community methadone clinic: MM: 97 % FT: 71 % 45 of 109 in FT were released before completing the tapering protocol. 3 of 114 in MM completed methadone withdrawal before release, 2 were removed from methadone treatment due to disciplinary reasons and 1 chose to withdraw.</i> <i>Secondary outcomes at 1 month after release, Use of opioid MM: 9/110 vs 16/87 in FT, other illicit drug 70/110 in MM vs 66/87 FT Entry to any drug treatment program: 97/110 in MM vs 73/87 in FT HIV risk behaviour, injectable illegal drugs: 19/109 in MM vs 28/87 in FT, unprotected sex: 72/79 in MM vs 62/84 in FT Reincarceration, 12/109 MM, 8/87 FT Health-care costs, MM reduced costs by 19 USD per individual, with societal costs MM reduced costs by 1 632 USD per individual Adverse effects, deaths, 1/111 in MM, 0/109 in FT overdose, 1/110 in MM, 2/86 in FT hospital admissions, 1/110 MM, 4/87 in FT emergency room visits, 11/110 MM, 16/87 FT</i>	

Risk of Bias assessment

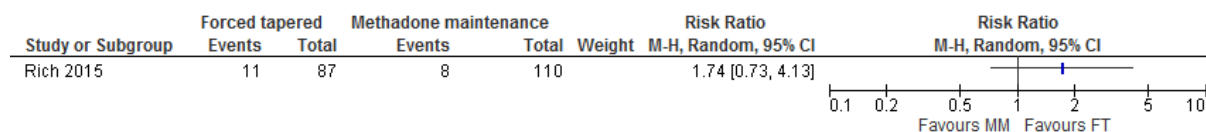
Bias	Support for judgement	Judgement
Random sequence generation (selection bias)	Computer-generated	Low risk
Allocation concealment (selection bias)	Separate staff member	Low risk

Blinding of participants and personnel (performance bias)	No blinding	High risk
Blinding of outcome assessment (detection bias)	No blinding	High risk
Incomplete outcome data (attrition bias)	All were included in analysis of primary outcome. Secondary outcomes were incomplete because 22 in FT group was unable to contact. 1 deceased, and 3 unable to contact in MM.	Low risk
Selective reporting (reporting bias)	The study protocol is available and registered in clinical trials database, NCT 01874964	Low risk
Other bias	We found no indication of other bias	Low risk

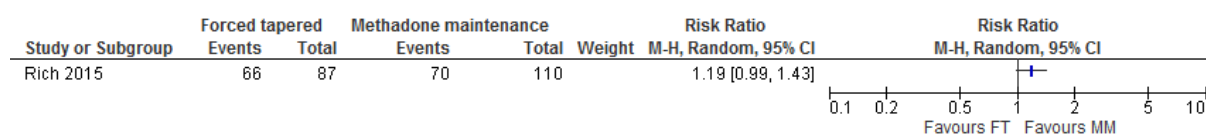
Forest plot



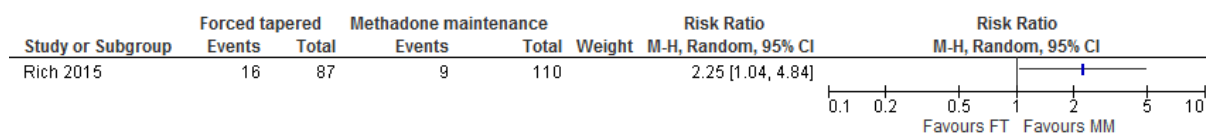
Figur 1: Vedlikeholdsbehandling, målt som antall som oppsøkte behandling innen en måned etter løslatelse



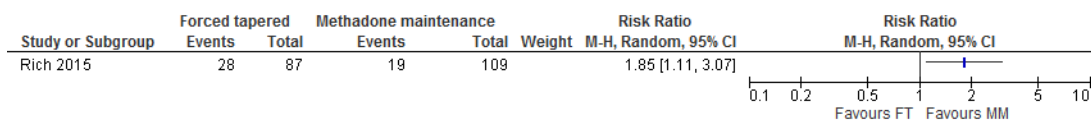
Figur 2: Sluttet med metadon, målt som antall i «outpatient drug-free programme»



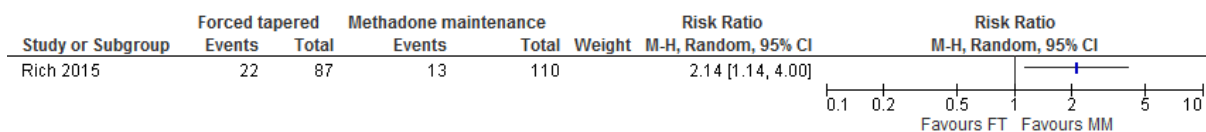
Figur 3: Bruk av enhver form for illegale rusmidler



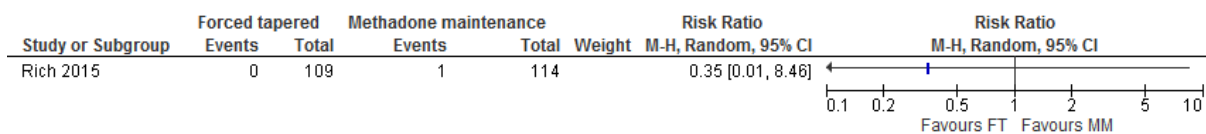
Figur 4: Bruk av opioider



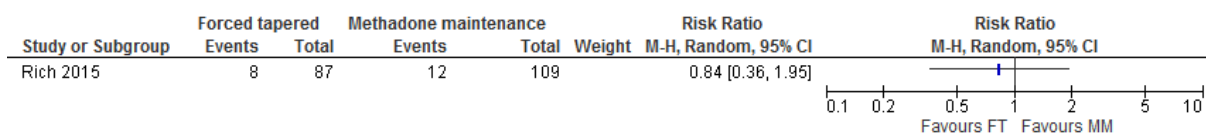
Figur 5: Bruk av illegale injiserte rusmidler



Figur 6: Alvorlige hendelser, målt som innleggelse på sykehus eller legevakt eller overdose



Figur 7: Dødelighet



Figur 8: Kriminalitet, målt som reinnsettelse i fengsel – ny fengsling

www.fhi.no

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Mars 2017
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no