

NOTAT

2020

OPPDATERING AV SYSTEMATISK OVERSIKT

Alternative opioidagonister i behandling av opioidavhengighet

Tittel Alternative opioidagonister i behandling av opioidavhengighet: oppdatering av en systematisk oversikt

English title Alternative opioid agonists in the treatment of opioid dependence: update of a systematic review

Institusjon Folkehelseinstituttet

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Louise Forsetlund, seniorforsker, FHI
Lillebeth Larun, seniorforsker, FHI
Severin Zinöcker, seniorrådgiver, FHI

ISBN 978-82-8406-112-2

Notat Juli – 2020

Publikasjonstype Forenklet kunnskapsoppsummering

Antall sider 7 (13 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Helsedirektoratet

Sitering Forsetlund L, Larun L, Zinöcker S. Alternative opioidagonister i behandling av opioidavhengighet: oppdatering av en systematisk oversikt. Notat 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.

Folkehelseinstituttet
Oslo, juli 2020

Oppsummering

Vi søkte etter nyere studier om effekter av opioidagonister i behandling av opioidavhengighet hos voksne. Hensikten var å oppdatere en tidligere systematisk oversikt fra Folkehelseinstituttet over dette temaet fra 2017. Vi fant ingen nyere studier som kan supplere vår eksisterende kunnskapsoppsummering om alternative opioidagonister for opioidavhengighet.

Forord

I mars 2020 fikk Folkehelseinstituttet i oppdrag av Helsedirektoratet å oppdatere en tidligere systematisk oversikt fra 2017 over forskningsstudier av effekter av behandling av voksne mennesker med opioidavhengighet med langtidsvirkende morfintabletter eller levometadon. Sammenligningstiltakene kunne være metadon, buprenorfin eller buprenorfin med nalokson.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Louise Forsetlund, seniorforsker, Folkehelseinstituttet
- Lillebeth Larun, seniorforsker, Folkehelseinstituttet
- Severin Zinöcker, forsker, seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet

Vi vil gjerne takke spesialbibliotekar Gyri Hval ved Folkehelseinstituttet for systematiske litteratursøk.

Kåre Birger Hagen
Fagdirektør

Hege Kornør
Avdelingsdirektør

Louise Forsetlund
Prosjektleder

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet utarbeidet og publiserte i 2017 en systematisk oversikt over forskningsstudier av effekter av behandling med langtidsvirkende morfintabletter eller levometadon (1). Behandlingen gjaldt voksne med opioidavhengighet. Utfallene som effekten ble målt på var pasienttilfredshet, bruk av opioider (selvrapportert eller målinger av urin eller annet biologisk materiale), bruk av andre avhengighetsstoffer (selvrapportert eller målinger av urin eller annet biologisk materiale), uønskede hendelser (bivirkninger, overdose, dødelighet) og lovbrudd. Ønskede sammenligningstiltak var metadon, buprenorfin eller buprenorfin med nalokson. Den systematiske oversikten var bestilt av Helsedirektoratet.

Forfatterne av oversikten identifiserte og inkluderte seks studier fra henholdsvis Tyskland, Sveits, Østerrike og Nederland. Tre av disse studiene undersøkte virkninger av å få langtidsvirkende morfin sammenlignet med metadon. De tre andre studiene sammenliknet behandling med levometadon med metadon.

I oversikten konkluderes det med at den identifiserte dokumentasjonen var både for begrenset og for usikker til å kunne avgjøre om behandlingene med langtidsvirkende morfintabletter eller levometadon er likeverdige med metadon for valgte utfall eller ikke. På den annen side ble det heller ikke funnet holdepunkter for at det skulle være store forskjeller mellom disse behandlingene. Det er derfor av interesse å undersøke om dokumentasjonsgrunnlaget kan ha blitt forbedret siden det forrige litteratursøket ble gjort i 2016. Det kan ha blitt publisert flere studier der man har gjort samme sammenligninger som i oversikten, men det kan også ha vært gjort nye studier der man har sammenlignet den alternative behandlingen med buprenorfin eller buprenorfin med nalokson.

Mål

Hensikten med denne forenklede kunnskapsoppsummeringen var å oppdatere litteratursøket i den opprinnelige systematiske oversikten, identifisere eventuelle nye studier, vurdere dem og om mulig inkludere dem i nye metaanalyser med en tilhørende vurdering av sikkerheten i et nytt dokumentasjonsgrunnlag.

Metode

Vi benyttet den originale systematiske oversikten som protokoll for oppdateringen (1). Problemstillingen er derfor så og si identisk - det vil si at vi beholdt nøyaktig de samme inklusjons- og eksklusjonskriteriene for de ulike kategoriene, bortsett fra at det var ønskelig å legge til korrigert QT intervall (QTc) målt ved elektrokardiogram (EKG) og nivå av s-testosteron som ytterligere utfall under uønskede hendelser. Vi

søkte i de samme databasene og benyttet de samme metodene for screeningen. Hvis det hadde vært aktuelt, ville vi også ha benyttet de samme metodene som i originaloversikten for å vurdere risiko for systematiske skjevheter, oppsett av tabeller, metaanalyser og til slutt for graderingen av sikkerheten i dokumentasjonen.

Litteratursøk

Vi søkte først etter *systematiske oversikter* etter 2016 i perioden 1.4. - 16.4.2020 i databasene

- Epistemonikos
- Cochrane Library (CDSR, DARE, HTA)
- MEDLINE (Ovid) and PubMed [sb]
- Embase (Ovid)
- Cochrane Drugs and Alcohol Group 2016 - 2020 (manuelt søk)

For eventuelle pågående systematiske oversikter søkte vi i PROSPERO (13.5.2020).

Da vi ikke identifiserte noen nyere publiserte systematiske oversikter som kunne inkluderes, søkte vi etter *primærstudier* etter 2016 (28.4.2020) i databasene

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- MEDLINE (Ovid) and PubMed [sb]
- Embase (Ovid)
- CINAHL (EBSCO)
- PsycInfo

For eventuelle *pågående* primærstudier søkte vi i internasjonale forsøksregistre (28.4.2020):

- ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) (28.4.2020)
- World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (28.4.2020 og 13.5.2020, men databasen var ikke tilgjengelig på noen av tidspunktene)
- Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com/) (28.4.2020)
- EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu) (28.4.2020)

Vi gikk også gjennom referanselisten i tidligere publiserte oversikter.

Inklusjonskriterier

Populasjon: Personer, 18 år eller eldre som fikk legemiddelassistert rehabilitering for opioidavhengighet

Intervensjon: Behandling med langtidsvirkende oral morfin (12 eller 24 timer) eller levometadon

Sammenligning: Behandling med metadon, buprenorfin eller buprenorfin med naloxon

Utfall:	<ul style="list-style-type: none"> • Retensjon i behandlingen • Pasienttilfredshet • Bruk av opioider (selvrapportert eller målinger av urin eller annet biologisk materiale) • Bruk av andre avhengighetsstoffer (selvrapportert eller målinger av urin eller annet biologisk materiale) • Uønskede hendelser (bivirkninger, overdose, dødelighet, forlenget QTc målt ved EKG, nivå av s-testosteron) • Lovbrudd
Studiedesign:	Systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte forsøk (inkludert klyngeforsøk), kontrollerte studier med både pre- og posttest
Språk:	Ingen språkbegrensning

Eksklusjonskriterier

Konferansesammendrag eller andre publikasjoner uten fulltekst.

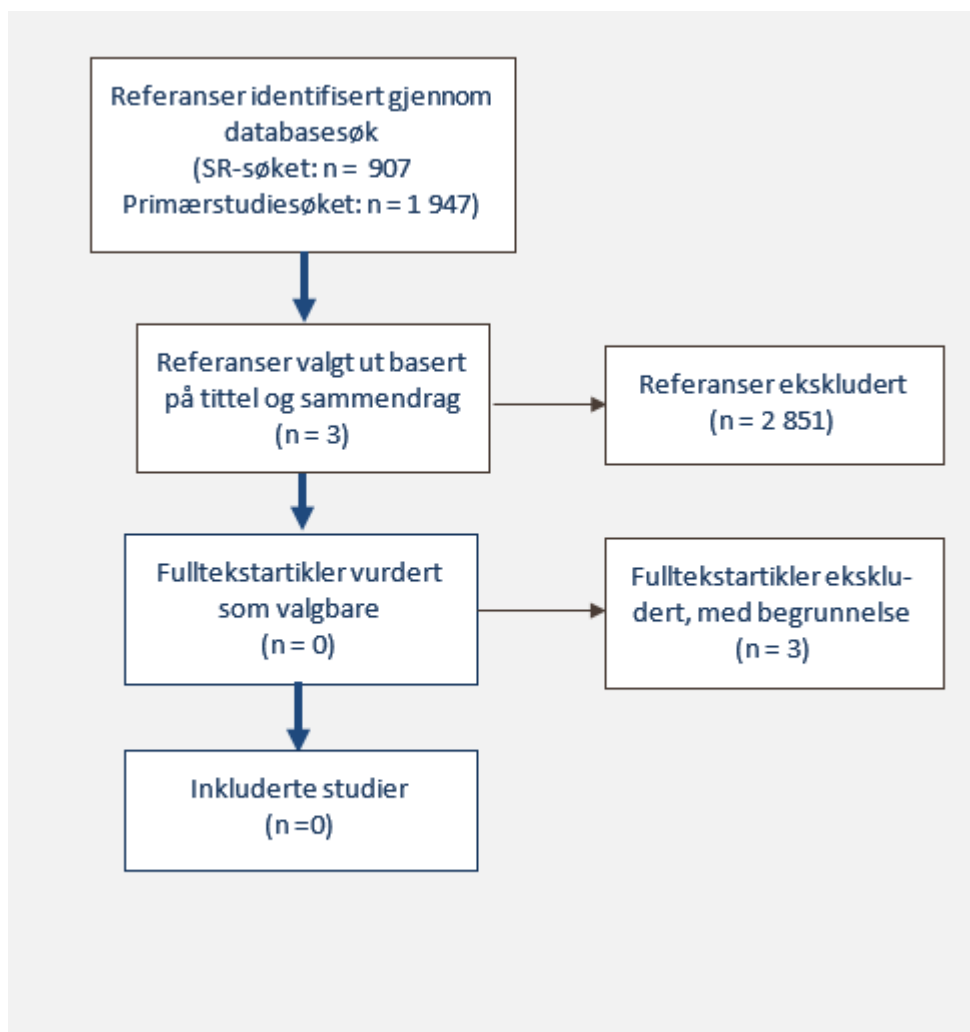
Artikkelutvelging

Vi (LF/LL; LF/SZ) gjennomgikk uavhengig av hverandre titler og sammendrag fra trefflisten fra litteratursøket. Vi hentet ut i fulltekst referanser som framsto som relevante og vurderte i henhold til våre inklusjonskriterier om artikler kunne inkluderes eller måtte ekskluderes.

Resultater

Litteratursøket resulterte i 2 854 referanser. Etter å ha screenet alle, undersøkte vi tre referanser nærmere, men det viste seg at heller ikke disse tilfredsstilte inklusjonskriteriene (Figur 1; Vedlegg 2 Ekskluderte studier).

Vi identifiserte én pågående studie (Socias 2020) (Vedlegg 3 Pågående studier). Denne har som mål å sammenligne langtidsvirkende oral morfin med metadon for 298 ikke-gravide voksne med opioidavhengighet. Det primære utfallet er om delta-gerne slutter med ulovlig bruk av opioider, målt ved urinundersøkelser.



Figur 1. Flytskjema over litteraturgjennomgangen

I det første litteratursøket, søket etter systematiske oversikter, hadde vi identifisert to systematiske oversikter, Ali 2017 (2) og Klimas 2019 (3). Vi vurderte ikke disse for inklusjon, fordi vi visste at de uansett ville ha eldre søk enn det som var ønsket for vårt oppdrag.

Vi sjekket imidlertid begge oversiktene for eventuelle andre referanser enn de vi kjente til. Ali et al 2017 (2), som inkluderte studier som sammenlignet metadon med heroinassistert behandling, med langtidsvirkende oral morfin eller med buprenorfin, inkluderte én av studiene fra Mosdøl 2017 (1). Oversikten hadde ingen andre relevante studier.

Klimas et al 2019 (3) er en systematisk oversikt over studier som sammenlignet effekter av langtidsvirkende oral morfin med metadon som behandling for opioid-avhengighet. Forfatterne inkluderte et konferansesammendrag som ble ekskludert

fra Mosdøl 2017 fordi det ikke var en fullverdig publikasjon. Klimas et al ser imidlertid ut til å ha innhentet data fra selve publikasjonen (doktorgrad). Forfatterne innhentet også upubliserte data for én av de andre studiene som også var inkludert i Mosdøl 2017, men som altså ikke bidro med data i metaanalysen der. Oversikten fra 2019 (3) har derfor fire studier i sin metaanalyse av retensjon mens Mosdøl 2017 har to studier. Dette ser ikke ut til å ha endret resultatet i nevneverdig grad. Mosdøl et al fant at det er «trolig liten eller ingen forskjell i andel som gjennomfører behandlingen» (retensjon): «Relativ risiko 0.97 (95% konfidensintervall 0.90 til 1.04 (moderat tillit til resultatet))». Klimas et al fant at relativ risiko på grunnlag av de fire studiene var 0,98 (95 % konfidensintervall 0,94 til 1,02). Også konklusjonen for bruk av rusmidler/medikamenter er i overensstemmelse i de to oversiktene: «... muligens liten eller ingen forskjell i bruk av illegale opioider, andre rusmidler og vane-dannende medikamenter målt ved urinprøver og selv-rapportert bruk (lav tillit til resultatet).» Klimas et al målte ikke pasienttilfredshet eller kriminalitet.

Konklusjon

Det er ikke publisert nyere studier som kan supplere vår eksisterende kunnskapsoppsummering om alternative opioidagonister for opioidavhengighet.

Referanser

1. Mosdøl A, Ding KY, Hov L. Alternative opioid agonists in the treatment of opioid dependence: a systematic review [Alternative opioidagonister i behandling av opioidavhengighet: en systematisk oversikt. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2017.
2. Ali S, Tahir B, Jabeen S, Malik M. Methadone treatment of opiate addiction: a systematic review of comparative studies. *Innov Clin Neurosci* 2017;14(7–8):8–19.
3. Klimas J, Gorfinkel L, Giacomuzzi SM, Ruckes C, Socias ME, Fairbairn N Wood E. Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. *BMJ Open* 2019;9:e025799. doi:10.1136/bmjopen-2018-025799.

Vedlegg 1. Litteratursøkestrategier

Search for systematic reviews, slow-release oral morphine

Database: PubMed, searched 2020-04-16

#10,"Search systematic[*sb*] AND (#13) Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2020/12/31 36

#9,"Search systematic[*sb*] AND (#13) 70

#8,"Search (((("Opioid-Related Disorders"[*Mesh*]) OR ((*opiat**[*tiab*] or *opioid**[*tiab*] or *heroin**[*tiab*] or *narcot**[*tiab*] or *methadone*[*tiab*] or *buprenorphine*[*tiab*])))) AND (*withdraw**[*tiab*] or *abstinen**[*tiab*] or *abstain**[*tiab*] or *abuse**[*tiab*] or *abusing*[*tiab*] or *dependen**[*tiab*] or *addict**[*tiab*] or *overdos**[*tiab*] or ""overdose""[*tiab*] or *intoxicat**[*tiab*])) AND ((*Morphine*"[*Mesh*]) OR *morphine*[*tiab*]) 11410

#7,"Search ("*Morphine*"[*Mesh*]) OR *morphine*[*tiab*] 57097

#6,"Search *morphine*[*tiab*] 50812

#5,"Search ""*Morphine*""[*Mesh*] 37924#5,"Search (((("Opioid-Related Disorders"[*Mesh*]) OR ((*opiat**[*tiab*] or *opioid**[*tiab*] or *heroin**[*tiab*] or *narcot**[*tiab*] or *methadone*[*tiab*] or *buprenorphine*[*tiab*])))) AND (*withdraw**[*tiab*] or *abstinen**[*tiab*] or *abstain**[*tiab*] or *abuse**[*tiab*] or *abusing*[*tiab*] or *dependen**[*tiab*] or *addict**[*tiab*] or *overdos**[*tiab*] or ""overdose""[*tiab*] or *intoxicat**[*tiab*]) 52314

#4,"Search *withdraw**[*tiab*] or *abstinen**[*tiab*] or *abstain**[*tiab*] or *abuse**[*tiab*] or *abusing*[*tiab*] or *dependen**[*tiab*] or *addict**[*tiab*] or *overdos**[*tiab*] or ""overdose""[*tiab*] or *intoxicat**[*tiab*] 1988492

#3,"Search ("*Opioid-Related Disorders*"[*Mesh*]) OR ((*opiat**[*tiab*] or *opioid**[*tiab*] or *heroin**[*tiab*] or *narcot**[*tiab*] or *methadone*[*tiab*] or *buprenorphine*[*tiab*])) 142396

#2,"Search ((*opiat**[*tiab*] or *opioid**[*tiab*] or *heroin**[*tiab*] or *narcot**[*tiab*] or *methadone*[*tiab*] or *buprenorphine*[*tiab*])) 136884

#1,"Search ""*Opioid-Related Disorders*""[*Mesh*] 25937

Database: Embase <1974 to 2020 April 14>, searched 2020-04-1

1 exp opiate addiction/ (19296)

2 (*opioid** or *heroin** or *narcot** or *methadone* or *buprenorphine*).*ti,ab*. (162590)

3 or/1-2 (168006)

4 (*withdraw** or *abstinen** or *abstain** or *abuse** or *abusing** or *dependen** or *addict** or *overdos** or *over-dos** or *intoxicat**).*ti,ab*. (2380769)

5 3 and 4 (61036)

6 *morphine*.*ti,ab*. (63856)

7 exp *morphine*/ (100491)

8 *srom*.*ti,ab*. (132)

9 or/6-8 (111193)

10 5 and 9 (13826)

11 limit 10 to ("*reviews* (maximizes sensitivity)" and *yr*="2016 -Current") (1181)

12 limit 11 to *embase* (715)

Database: Epistemonikos, searched 2020-04-16

srom (systematic reviews, 2016-2020) : 2

(*title*:(*slow* AND *release*) OR *abstract*:(*slow* AND *release*)) (systematic reviews, 2016-2020)

: 9

Database: Cochrane Database of Systematic Reviews, searched 2020-04-16

#1 MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees 429
#2 (opiat* or opioid* or heroin* or narcot* or methadone or buprenorphin) 31532
#3 #1 or #2 31534
#4 (withdraw* or abstin* or abstain* or abuse* or abusing or dependen* or addict* or overdos* or "over-dose" or intoxicat*) 139054
#5 #3 and #4 49485
#6 srom 49
#7 morphine 14032
#8 MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees 4898
#9 #6 or #7 or #8 14067
#10 #5 and #9 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2020, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols 123

Manual search through all publications by Cochrane Drugs and Alcohol Group 2016-2020: 28 reviews, 11 protocols

Database: PROSPERO, searched 2020-05-13

#1 MeSH DESCRIPTOR Opioid-Related Disorders EXPLODE ALL TREES 93
#2 opiat* or opioid* or heroin* or narcot* or methadone or buprenorphin 1348
#3 #1 OR #2 1348
#4 withdraw* or abstin* or abstain* or abuse* or abusing or dependen* or addict* or overdos* or "over?dose" or intoxicat* 10046
#5 #3 AND #4 613
#6 MeSH DESCRIPTOR Morphine EXPLODE ALL TREES 21
#7 morphine 385
#8 #6 OR #7 387
#9 #5 AND #8 110

Search for systematic reviews, levomethadone

Database: Pubmed, searched 2020-04-16

#1, Search (levomethadone[Title/Abstract] OR levamethadone[Title/Abstract] OR levadone[Title/Abstract] OR levothyl[Title/Abstract] OR l-polamidon[Title/Abstract] OR l-polamivet[Title/Abstract] OR l-methadone[Title/Abstract] OR ""levo methadone""[Title/Abstract]) Publication date from 2016/01/01 to 2020/12/31 19

Database: Embase 1974 to 2020 April 15, searched 2020-04-16

1 levomethadone/ (366)
2 (levomethadone or levamethadone or levadone or levothyl or l-polamidon or lpolamivet or l-methadone or levo methadone).ti,ab. (232)
3 1 or 2 (501)
4 limit 3 to (embase and "reviews (maximizes sensitivity)" and yr="2016 -Current") (19)

Database: Cochrane Database of Systematic Reviews, searched 2020-04-16

#1 (levomethadone or levamethadone or levadone or levothyl or l-polamidon or l-polamivet or l-methadone or "levo methadone") with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2020 29

Database: Epistemonikos, searched 2020-04-16

(title:(levomethadone OR levamethadone OR levadone OR levothyl OR l-polamidon OR l-polamivet OR l-methadone OR "levo methadone") OR abstract:(levomethadone OR levamethadone OR levadone OR levothyl OR l-polamidon OR l-polamivet OR l-methadone OR "levo methadone")) (systematic reviews, 2016-2020) 1

Database: PROSPERO, searched 2020-05-13

#13 levomethadone or levamethadone or levadone or levothyl or l?polamidon or l?polamivet or l?methadone or "levo methadone" 1

Search for primary studies, srom

Database: PubMed, searched 2020-04-28

Search (((((((("Opioid-Related Disorders"[Mesh]) OR (((opiat*[tiab] or opioid*[tiab] or heroin*[tiab] or narcot*[tiab] or methadone[tiab] buprenorphine[tiab]))))) AND (((with-draw*[tiab] or abstinen*[tiab] or abstain*[tiab] or abuse*[tiab] or abusing[tiab] or dependen*[tiab] or addict*[tiab] or overdos*[tiab] or ""over-dose""[tiab] or intoxicat*[tiab])))) AND (((("Morphine"[Mesh]) OR morphine[tiab])))) AND (((((((drug therapy [sh]) OR randomized controlled trial[pt]) OR controlled clinical trial[pt]) OR multicenter study[pt]) OR (randomis*[tiab] or randomiz*[tiab] or randomly[tiab] or groups[tiab]) OR (trial[ti] or multicenter[ti] or multi center[ti] or multicentre[ti] or multi centre[ti])) OR (intervention*[tiab] or controlled[tiab] or control group[tiab] or control groups[tiab] or compare[tiab] or compared[tiab] or quasiexperiment*[tiab] or quasi experiment*[tiab] or evaluat*[tiab] or effect*[tiab] or impact*[tiab])) Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2020/12/31 (446)

Database: Embase 1974 to 2020 April 27, searched 2020-04-28

- 1 exp opiate addiction/ (19487)
- 2 (opioid* or heroin* or narcot* or methadone or buprenorphine).ti,ab. (163410)
- 3 or/1-2 (168857)
- 4 (withdraw* or abstinen* or abstain* or abuse* or abusing* or dependen* or addict* or overdos* or over-dose or intoxicat*).ti,ab. (2391006)
- 5 3 and 4 (61306)
- 6 morphine.ti,ab. (64097)
- 7 exp morphine/ (100801)
- 8 srom.ti,ab. (132)
- 9 or/6-8 (111564)
- 10 5 and 9 (13881)
- 11 exp crossover procedure/ (62964)
- 12 exp double blind procedure/ (171947)
- 13 exp single blind procedure/ (38786)
- 14 exp clinical trial/ (1487707)
- 15 exp randomized controlled trial/ (602322)
- 16 (randomis* or randomiz* or randomly or trial or intervention? or effect? or impact? or multicenter or multi center or multicentre or multi centre or controlled or control group? or quasiexperiment* or quasi experiment* or double blind* or single blind* or assign* or allocat* or volunteer* or crossover or cross over).ti,ab. (10109265)
- 17 or/11-16 (10543867)
- 18 10 and 17 (9632)
- 19 limit 18 to (embase and yr="2016 -Current") (1173)

Database: Central, searched 2020-04-28

#1MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees430
#2(opiat* or opioid* or heroin* or narcot* or methadone or buprenorphin)31537
#3#1 or #231539
#4(withdraw* or abstin* or abstain* or abuse* or abusing or dependen* or addict* or overdos* or "over-dose" or intoxicat*)139089
#5#3 and #49488
#6srom49
#7morphine14034
#8MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees4898
#9#6 or #7 or #814069
#10#5 and #9 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2020, in Trials797

Database: ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), searched 2020-04-28

52 Studies found for: morphine | "Opioid-Related Disorders"
11 Studies found for: slow release morphine

Database: World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform, not available 2020-05-13

Database: Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com/), searched 2020-04-28

2 results within Interventions: Morphine | Condition Category: Mental and Behavioural Disorders
4 results srom

Database: EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu), searched 2020-04-28

opioid AND morphine: 28
slow AND release AND morphine: 0

Search for primary studies, levomethadone

Database: PubMed, searched 2020-04-28

"Search ((levomethadone[Title/Abstract] OR levamethadone[Title/Abstract] OR levadone[Title/Abstract] OR levothyl[Title/Abstract] OR l-polamidon[Title/Abstract] OR lpolamivet[Title/Abstract] OR l-methadone[Title/Abstract] OR ""levo methadone""[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2020/12/31 (20)

Database: Embase 1974 to 2016 April 27, searched 2020-04-28

1 levomethadone/ (418)
2 (levomethadone or levamethadone or levadone or levothyl or l-polamidon or l-polamivet or l-methadone or levo methadone).ti,ab. (268)
3 1 or 2 (557)
4 limit 3 to (embase and yr="2016 -Current") (46)

Database: Cochrane Central Register of Controlled Trials, searched 2020-04-28

#1 (levomethadone or levamethadone or levadone or levothyl or l-polamidon or l-polamivet or l-methadone or "levo methadone") Publication Year 2016-2020, in Trials 11

Database: ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), searched 2020-04-28

5 Studies found for: levomethadone
No Studies found for: levamethadone
8 Studies found for: levo methadone
No Studies found for: leva methadone

Database: World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform, not available 2020-05-13

Database: Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com/), searched 2020-04-28

No results found for "(Interventions: Levomethadone)"
No results found for "(Interventions: Levo methadone)"
No results found for "(Interventions: Levamethadone)"
No results found for "(Interventions: Leva methadone)"

Database: EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu), searched 2020-04-28

Levomethadone : 2
Levamethadone : 0
Levo methadone : 0
Leva methadone : 0

Vedlegg 2. Ekskluderte studier

Referanse	Eksklusjonsgrunn
Reimer, J.; Schulte, B.; Kuhn, S.; Verthein, U. Experiences with slow-release oral morphine in Germany - A useful addition to substitution medication? Heroin addiction and related clinical problems 2016;18(3):27.	Møtepresentasjon. Tilhører antagelig Beck 2014-studien som var én av de inkluderte studiene i oversikten fra 2017.
Anonymous. Facilitated substitution therapy (erleichterte Substitutionstherapie). MMW-Fortschritte der Medizin 2017;159(12):72.	Redaksjonelt innlegg.
Lenssen ML, Heuermann A. Methadone and levomethadone: Substitution solutions under close scrutiny. Pharmazeutische Zeitung 2017;162(35). https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-352017/substitutionsloesungen-auf-dem-pruefstand/	Ikke forskningsartikkel.

Vedlegg 3. Pågående studier

Socias, M.E.; Wood, E.; Dong, H.; Brar, R.; Bach, P.; Murphy, S. M.; Fairbairn, N. Slow release oral morphine versus methadone for opioid use disorder in the fentanyl era (pRESTO): protocol for a non-inferiority randomized clinical trial. Contemp Clin Trials. 2020;91:105993. doi: 10.1016/j.cct.2020.105993 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194251/> (26.06.2020)

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Juli 2020

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no