Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende

Arbetsdokument – Läkemedelsbehandling

Innehåll

Inledning 4

Tillstånd och åtgärder 5

Rad: C01 **Tillstånd:** Alkoholabstinens **Åtgärd:** Bensodiazepiner 6

Rad: C02 **Tillstånd:** Alkoholabstinens **Åtgärd:** Klometiazol (Heminevrin) 14

Rad: C03 **Tillstånd:** Alkoholabstinens **Åtgärd:** Karbamazepin 29

Rad: C04 **Tillstånd:** Alkoholabstinens **Åtgärd:** Övriga antiepileptika 40

Rad: C05 **Tillstånd:** Alkoholabstinens **Åtgärd:** Antihistaminer 59

Rad: C06 **Tillstånd:** Alkoholabstinens **Åtgärd:** Neuroleptika 65

Rad: C07 **Tillstånd:** Alkoholabstinens med risk för abstinensepilepsi och delirium tremens **Åtgärd:** Bensodiazepiner 71

Rad: C08 **Tillstånd:** Alkoholabstinens med risk för abstinensepilepsi och delirium tremens **Åtgärd:** Klometiazol (Heminevrin) 78

Rad: C09 **Tillstånd:** Alkoholabstinens med risk för abstinensepilepsi och delirium tremens **Åtgärd:** Antihistamin 89

Rad: C10 **Tillstånd:** Alkoholabstinens med risk för abstinensepilepsi och delirium tremens **Åtgärd:** Neuroleptika 93

Rad: C11 **Tillstånd:** Svår alkoholabstinens (delirium tremens) **Åtgärd:** Bensodiazepiner 100

Rad: C12 **Tillstånd:** Svår alkoholabstinens (delirium tremens) **Åtgärd:** Klometiazol (Heminevrin) 114

Rad: C13 **Tillstånd:** Svår alkoholabstinens (delirium tremens) **Åtgärd:** Neuroleptika 122

Rad: C14 **Tillstånd:** Alkoholberoende **Åtgärd:** Disulfiram (Antabus) 128

Rad: C15 **Tillstånd:** Alkoholberoende **Åtgärd:** Akamprosat (Campral) 145

Rad: C16 **Tillstånd:** Alkoholberoende **Åtgärd:** Naltrexon (peroralt) 159

Rad: C17 **Tillstånd:** Alkoholberoende **Åtgärd:** Akamprosat (Campral) och naltrexon 170

Rad: C18 **Tillstånd:** Alkoholberoende **Åtgärd:** Nalmefen 184

Rad: C19 **Tillstånd:** Alkoholberoende **Åtgärd:** Topiramat (Topimax) ... 193

Rad: C20 **Tillstånd:** Alkoholberoende **Åtgärd:** Baklofen 208

Rad: C21 **Tillstånd:** Alkoholberoende **Åtgärd:** GHB 220

Rad: C22 **Tillstånd:** Alkoholberoende **Åtgärd:** Antidepressiva läkemedel 228

Rad: C23 **Tillstånd:** Alkoholberoende **Åtgärd:** Gabapentin 235

Rad: C24 **Tillstånd:** Långvarigt bruk av bensodiazepiner där utsättning på sedvanligt sätt inte varit möjligt **Åtgärd:** Bensodiazepinnedtrappning 249

Rad: C25 **Tillstånd:** Långvarigt bruk av bensodiazepiner i hög dos där utsättning på sedvanligt sätt inte varit möjligt **Åtgärd:** Flumazenil 259

Rad: C26 **Tillstånd:** Cannabisberoende **Åtgärd:** Acetylcystein 266

Rad: C27 **Tillstånd:** Amfetaminberoende **Åtgärd:** Mirtazapin 271
Rad: C28 **Tillstånd:** Amfetaminberoende **Åtgärd:** Naltrexon..... 277
Rad: C29 **Tillstånd:** Amfetaminberoende **Åtgärd:** Metylfenidat 283
Rad: C30 **Tillstånd:** Kokainberoende **Åtgärd:** Antiepileptika 288
Rad: C31 **Tillstånd:** Kokainberoende **Åtgärd:** Antidepressiva 296
Rad: C32 **Tillstånd:** Kokainberoende **Åtgärd:** Centralstimulerande 303
Rad: C33 **Tillstånd:** Kokainberoende **Åtgärd:** Disulfiram 311
Rad: C34 **Tillstånd:** Opioidabstinens **Åtgärd:** Metadon..... 318
Rad: C35 **Tillstånd:** Opioidabstinens **Åtgärd:** Buprenorfin..... 337
Rad: C36 **Tillstånd:** Opioidabstinens **Åtgärd:** Klonidin..... 356
Rad: C37 **Tillstånd:** Opioidberoende **Åtgärd:** Läkemedelsassisterad behandling med metadon 377
Rad: C38 **Tillstånd:** Opioidberoende **Åtgärd:** Läkemedelsassisterad behandling med buprenorfin och buprenorfin-naloxon..... 389
Rad: C39a **Tillstånd:** Opioidberoende **Åtgärd:** Läkemedelsassisterad behandling med peroralt naltrexon..... 406
Rad: C39b **Tillstånd:** Opioidberoende **Åtgärd:** Naltrexon i depåberedning 419
Rad: C40 **Tillstånd:** Opioidberoende **Åtgärd:** Övervakat heroinintag 432
Rad: C41 **Tillstånd:** Opioidberoende **Åtgärd:** Läkemedelsassisterad behandling med buprenorfin och buprenorfin-naloxon..... 443
Rad: C42 **Tillstånd:** Opioidberoende (analgetika) **Åtgärd:** Nedtrappning 459
Rad: C43 **Tillstånd:** Opioidberoende (analgetika) **Åtgärd:** Läkemedelsassisterad behandling med buprenorfin-naloxon 475
Rad: C44 **Tillstånd:** Opioidberoende (analgetika) **Åtgärd:** Läkemedelsassisterad behandling med metadon 489
Rad: C45 **Tillstånd:** Opioidberoende med risk för överdos **Åtgärd:** Naloxon och utbildningsinsats 511

Inledning

För varje åtgärd finns ett arbetsdokument med information om litteratursökningen och värderingen av det vetenskapliga underlaget. Dokumentet har använts som underlag vid prioriteringen av det specifika tillståndet vid den aktuella åtgärden. (Läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på www.socialstyrelsen.se). Litteraturen till det vetenskapliga underlaget identifierades via systematisk informationssökning i minst två vetenskapliga databaser, manuell genomgång av referenslistor till relevanta studier och översikter, och genom kontakt med experter inom området. Det vetenskapliga underlaget har värderats utifrån GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Arbetsdokumentet har inte blivit korrekturläst varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

Socialstyrelsen genomförde 2019 en översyn och en ny litteratursökning utfördes för de sju rekommendationerna C37, C38, C39 (som fått nytt namn C39a), C41, C42, C43 och C44. Ny litteratur identifierades för samtliga rekommendationer förutom C42. Två nya rekommendationer, C39b och C45, har tillkommit 2019.

Tillstånd och åtgärder

Rad: C01

Tillstånd: Alkoholabstinens

Åtgärd: Bensodiazepiner

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A: Drop-out från abstinensbehandling	Effektmått B: Övergripande "behandlingsframgång"	Effektmått C: Drop-out jämfört med annan behandling	Övrigt
1	Amato et al., 2010 (vs. placebo)	Meta-analys: inkluderar tre studier (N = 312, bensodiazepiner vs placebo	Patienter med alkoholabstinens	K: placebo I1: bensodiazepiner	K: 28/173 I1: 14/139 RR 0,68 (0,38-1,24) – ej signifikant			
2	Holbrook et al., 1999 (vs andra substanser)	Meta-analys: inkluderar fem studier (N=633), bensodiazepiner vs annan substans (karbamazepin, paraldehyd, clonidin, hydroxizin, klorpromazin)	Patienter med alkoholabstinens.	K: annan substans I: bensodiazepiner			K: drop-out 86/419 = 21% I: 36/214 = 17% OR 0,68 (0,47-0,97) – ej signifikant	
3	Ntais et al., 2005	Meta-analys: inkluderar tre studier, N = 112	Patienter med alkoholabstinens	K: placebo I1: bensodiazepiner		K: 34/56 = 60,7 % I1: 47/56 = 83,9 % RR 1,40 (0,87-2,27) – ej signifikant		

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens #**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka**	**Kommentarer**
A: Drop-out från abstinensbehandling jämfört med placebo	312 (3) #1	16 %	-6 procentenheter	RR 0,68 (0,38-1,24)	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Ej signifikant.
B: Övergripande ”behandlingsframgång” jämfört med placebo	112 (3) #4	61 %	23 procentenheter	RR 1,40 (0,87-2,27)	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	Ej signifikant.
C: Drop-out i jämförelse med ”annan substans”	633 (5) #3	21 %	-4 procentenheter	OR 0,68 (0,47-0,97)	Begränsat (++) vetenskapligt underlag.	Ej signifikant

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Drop-out från abstinensbehandling vs placebo**			
	Antal	Kommentarer		
Antal studier	3			
Antal personer	312			
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Amato et al., 2010		
			Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		++++	
	Observationsstudie (++)			
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)			Resultaten av den större studien är svårtolkade då 13 av de 26 patienterna i placebogruppen som lämnade behandlingen gjorde det pga delirium tremens eller epilepsianfall som kan betraktas som abstinenskomplikationer, medan 10 av 14 patienter i bensodiazepingruppen föll ur på grund av att de självmant lämnade behandlingen.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)			
	Allvarliga begränsningar (-1)		X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)			
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)			Överförbarheten är främst problematisk då Burrough's studie endast inkluderade patienter med lätta symptom, vilket förefaller stå i kontrast till Kaim's studie där ett betydande antal patienter fick delirium tremens och abstinensepilepsi. Den förra studien är således svår att överföra till patienter med svåra symptom.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		X	
	Osäkerhet (-1)			
	Påtaglig osäkerhet (-2)			
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)			En studie är stor men uppvisar inga signifikanta resultat (dock sker drop-out av delvis olika skäl), medan övriga två studier är för små för
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)			

			att på visa eventuella skillnader.
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		En av studierna (Burroughs et al., 1985) är liten (10 vs 11 patienter) och rapporterar totalt två fall av drop-out. En studie (Adinoff et al., 1994) innehåller endast 12 vs 6 patienter och rapporteringar inga fall av drop-out. Båda dessa studier är för små för att studera eventuella skillnader i drop-out.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		Ja, sammantaget räcker dessa brister till avdrag
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+).	

Effektmåttet:	**Övergripande behandlingsframgång vs placebo**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	
Antal personer	112	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Ntais et al, 2005

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		

Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Överförbarheten i dessa data begränsas av att Burrough's studie endast inkluderade patienter med lätta symptom, och av att placebo-responsen var mycket hög i Naranjo's studie (17 av 20 i placebogruppen svarade med aktuellt utfallsmått). Det senare gör det i praktiken mycket svårt att påvisa signifikanta skillnader (i behandlad grupp svarade 20 av 21). Det är svårt att överföra dessa fynd till en grupp där merparten inte kan förväntas nå tillfredsställande symptomlindring utan aktiv behandling.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Den minsta av studierna visar signifikant bättre effekt för bensodiazepiner, medan de två andra studierna inte visar några skillnader (i den ena av dessa studier svarar dock de allra flesta patienter, 17 av 20, även på placebo).
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Begränsning framför allt avseende studiernas begränsade storlek.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat vetenskapligt underlag (++).	

Effektmåttet:	**Övergripande behandlingsframgång vs placebo**			
	Antal	Kommentarer		
Antal studier	5			
Antal personer	633			
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Holbrook et al., 1999		
			Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		++++	
	Observationsstudie (++)			
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)			
	Allvarliga begränsningar (-1)			
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)			
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)			Överförbarheten kan vara svår då ett par av jämförelserna saknar klinisk relevans i dag – t ex är en av dessa jämförelser (som också bidrar till det positiva resultatet) mot thiamin som knappast kan förväntas ha någon effekt här, medan andra jämförelser görs mot karbamazepin som
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)			
	Osäkerhet (-1)		X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)			

			förekommer som studieläkemedel i detta sammanhang i moderna studier med effekt som i vissa studier motsvarar bensodiazepiners effekt.
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Den största begränsningen i denna meta-analys är att resultatet drivs av tre olika jämförelser från samma studie, som i och för sig är välgjord, medan två studier visar i princip samma effekt av båda grupperna och en annan studie visar en klart icke-signifikant tendens i motsatt riktning.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	X	
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Begränsat vetenskapligt underlag (++).	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-04-23
Ämne: NR Missbruks- och beroendevård – Alkoholabstinens
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström/Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholberoende			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108340
Abstinens			
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab]	21503
Läkemedelsbehandling och läkemedel mot abstinens			
3.		(Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Seizures/drug therapy[MeSH] OR Anticonvulsants/therapeutic use[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Delirium/drug therapy[MeSH] OR "Chlormethiazole/therapeutic use"[Mesh] OR Clomethiazole[tiab] OR Benzodiazepines/therapeutic use[MeSH] OR benzodiazepine*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab]) OR ((pharmacologic*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention*[tiab])) OR (Antipsychotic*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab]))	160811
4.		1 AND 2 AND 3 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish	**34**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er, Tiab= söker i title- och abstractfälten
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Rad: C02

Tillstånd: Alkoholabstinens

Åtgärd: Klometiazol (Heminevrin)

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A: Drop-out	Effektmått B: Övergripande effekt (läkarbedömning)	Effektmått C: Övergripande effekt (patientens rapportering)	Effektmått D: Abstinenssymptom (puls, blodtryck, svettningar, tremor och sömn)	Övrigt
1	Minozzi et al., 2010	Meta-analys (3 studier, 140 patienter)	Patienter med alkoholabstinens.	K: placebo I1: klometiazol	K: 3/68 I1: 3/72 RR 1,05 (0,22-5,11)				Ingen signifikant effekt på drop-out i jämförelse med placebo.
2	Glatt et al., 1966	Dubbelblind RCT (N = 97).	Patienter med alkoholabstinens	K: placebo (n=48) I1: klometiazol 2000 mg vid ankomst, därutöver 5000 mg dag 1, 3500 mg dag 2, 2500 mg dag 3, 1500 mg dag 4, 1000 mg dag 5 och 500 mg dag 6 (n=49).		K: andel förbättrade dag 1, 2 resp 3: 22%, 27%, 41%. I1: andel förbättrade dag 1, 2 resp 3: 50%, 67%, 71% p<0,01 (dag 2 p <0,001)	K: andel med effekt 26/48=54% I1: andel med effekt 46/49=94% p<0,001		Signifikant bättre resultat än med placebo avseende övergripande läkarbedömd effekt, övergripande effekt rapporterad av patienter, samt andel som utvecklar depressiva symptom under behandling.

3	Burroughs et al., 1985	Dubbelblind RCT (N=23 för den här relevanta jämförelsen)	Endast patienter med lindriga abstinenssymptom (för svårare tillstånd fanns ingen placebogrupp).	K: placebo (n=11) I1: klometiazol: 4000 mg dag 1, 3000 mg dag 2, 2000 mg dag 3, 1000 mg dag 4, 500 mg dag 5 (n=12) (I2: bromocriptine I3: chlordiazepoxid)		Andel som ej försämras jämfört med baseline (framgångsrik behandling) K: 3/11 = 27% I1: 10/12 = 83% p<0,05			Signifikant högre andel patienter med klometiazeol, jämfört med placebo, kunde behandlas framgångsrikt enligt studiens definition (ej ökade symptom eller tillkomna hallucinationer eller kramper jämfört med baseline). Placebo-jämförelsen avser endast patienter med milda symptom initialt.
4	Frecker et al., 1982	Singelblind placebo-kontrollerad crossoverstudie (N=5)	Patienter i tidig alkoholabstinens (N = 5). Patienterna erhåller initialt placebo (infusion) under två timmar och därefter klometiazol (infusion) under tre timmar. Abstinenssymptom redovisas för upp till totalt sju timmar.	K: placebo (infusion saltlösning i 2 h) I1: klometiazol (infusion 0,2-0,4 mg/kg/min i 3h eller tills patienten är somnolent). Patienterna är sina egna kontroller i en crossover-design där de singelblint först erhåller placebo och sedan klometiazol (sjuksköterskorna dessutom blindade för tidpunkten för övergång från					Den största symptomlindringen ses innan klometiazol ges, så att tillståndet får betraktas som lindrigt när behandlingen sätts in. Studien kan ifrågasättas av detta skäl och på grund av att behandlings- och observationstiden är så kort att den har låg relevans för kliniskt förlopp och prevention av abstinenskomplikationer. Inga signifikans-beräkningar är möjliga från studien.

				placebo till klometiazol). Symptomen viker i den här studien kraftigt under placebo-infusionen och symptom-bilden är därför mycket lindrigare när klometiazol-behandlingen inleds. Visuellt ger klometiazol en mindre symptom-lindring men börjar från en mycket lägre nivå					
5	Harfst et al., 1967	Dubbel-blind randomiserad kontrollerad studie (N=20 för aktuell jämförelse)	Patienter med alkohol-abstinens i slutenvård.	K: placebo (n=10) I1: klometiazol: dag 1-2 6000 mg/dag, dag 3-4 4000 mg/dag, dag 5-6 2000 mg/dag (n=10) (I2: amobarbital)				Klometiazol jämfört med placebo: signifikant större sömn-mängd ($p<0,01$) och signifikant förbättrat blodtryck ($p<0,05$) men signifikant sämre effekt på puls ($p<0,05$).	Klometiazol uppvisade signifikant bättre effekt än placebo på sömn och blodtryck men en paradoxalt signifikant sämre effekt på puls.
6	Bonnet et al., 2011	Kontrollerad open-label studie – klometiazol vs	Alkohol-beroende patienter med alkohol-abstinens (N=74).	K: bensodiazepin (klonazepam) I1: klometiazol				Inga signifikanta skillnader avseende symptom-lindring (CIWA-Ar).	

		bensodiazepin							
7	Lucht et al., 2003	Kontrollerad open-label-studie	Patienter med alkoholabstinens	K: diazepam (n=34) I: klometiazol (n=31)				Inga signifikanta skillnader avseende symptom (AWS, variant av CIWA-A).	
8	Tubridy, 1988	Dubbelblind randomiserad kontrollerad studie.	Patienter med alkoholabstinens (N=90)	K: alprazolam (n=46) I: klometiazol (n=44)				Inga signifikanta skillnader i symptomlindring mellan grupperna. Abstinensen rapporterad som 'smooth' av både patient och läkare för 46/46 patienter med alprazolam och 42/44 patienter med klometiazol.	
9	Burroughs et al., 1985	Dubbelblind randomiserad kontrollerad studie	Patienter med alkoholabstinens (N=40)	K: chlordiazepoxid (n=20) I: klometiazol (n=20)				Framgångsrikt symptomlindrade patienter: 9/10 med chlordiazepoxid och 12/12 med klometiazol bland patienter med lindriga symptom, och 7/10 resp 7/8 bland patienter med svåra symptom. Inga signifikanta skillnader.	

10	Lapierre et al., 1983	Dubbelblind randomiserad kontrollerad studie	Patienter med alkoholabstinens (N=40)	K: chlordiazepoxid I: klometiazol				Inga signifikanta skillnader i symptomlindring mellan grupperna.	
11	McGrath et al., 1975	Singelblind randomiserad kontrollerad studie.	Patienter med alkoholabstinens (N=87)	K: chlordiazepoxid (n=41) I: klometiazol (n=46)				Små och inkonsekventa skillnader i symptomlindring mellan grupperna. Tydligaste utfallsmått är att fyra fall av delirium tremens inträffade i bzd-gruppen och inget i klometiazol-gruppen. Det senare finns inkluderat under annan tillstånds-/åtgärdsrad.	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens #**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka**	**Kommentarer**
Drop-out vs placebo	140 (3) #1				Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Ingen signifikant effekt på drop-out i jämförelse med placebo.
Övergripande behand-	1(97) #2		Exakta data ej tillgängliga	Uppskattade riskratios för förbättring dag 1-3: ca 2,3, 2,5, respektive 1,7.	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	Signifikant högre andel som av läkare

lingseffekt (dikotom läkarbedömning) vs placebo			från artikeln, anges som procenttal och inte i absoluta tal.			bedöms som förbättrade dag 1-3.
Övergripande behandlingseffekt (symptomskala + ej komplikationer) vs placebo	1(23) #3	3/11 = 0,27	0,83 – 0,27 = 0,56	0,56 / 0,83 = 0,67	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Signifikant högre andel som bedöms förbättrade med klometiazol jämfört med placebo.
Övergripande behandlingseffekt (patientens skattning) vs placebo	1(97) #2	26/48 = 0,54	0,94-0,54 = 0,40	0,40 / 0,94 = 0,43	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	Signifikant högre andel patienter rapporterar att de har svarat på klometiazol jämfört med placebo-gruppen.
Abstinenssymptom vs placebo	20 (1) #5				Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Divergerande fynd, två utfallsmått bättre för klometiazol och ett utfallsmått bättre för placebo.
Abstinenssymptom, klometiazol vs bensodiazepiner	396 (6) #6-11			Inga signifikanta skillnader.	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Drop-out vid alkoholabstinensbehandling**			
	Antal	Kommentarer		
Antal studier	3			
Antal personer	140			
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Minozzi et al., 2010		
			Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)			
	Observationsstudie (++)			
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)			
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		X	
	Allvarliga begränsningar (-1)			
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)			
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)			I en av studierna (Burroughs et al., 1985) inkluderades endast patienter med lindriga symptom. En annan studie hade inte drop-out eller abstinensbehandling som egentligt outcomemått utan studerade sömnmönster under abstinensbehandling med klometiazol eller placebo (Gann et al., 2004).
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)			
	Osäkerhet (-1)			
	Påtaglig osäkerhet (-2)		X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		X	Ingen signifikant skillnad i någon av studierna men samtliga studier har låg power för den aktuella frågeställningen.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)			
	Bekymmersam heterogenitet (-1)			
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)			Det totala antalet händelser i respektive grupp är otillräckligt för att kunna dra slutsatser – således är inkluderade studier för små och ger därmed för dålig power för analys av detta outcome-mått.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)			
	Oprecisa data (-1)		X	

Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Övergripande effekt (läkarbedömning) – Burroughs et al., 1985**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	97	Klometiazol vs placebo
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Överförbarheten begränsas främst av att endast patienter med lindriga symptom var inkluderade i analysen, och att det endast är en studie.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpligt

	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Studien är mycket liten (12 vs 11 patienter).
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Övergripande effekt (läkarbedömning)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	97	Klometiazol vs placebo
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Studien var randomiserad men grupperna var inte identiska avseende svårighetsgrad i alkoholmissbruk och abstinensgrad vid baseline. Missbruk och symptom var dock svårare i klometiazol-gruppen, vilket snarare ökar än minskar styrkan i
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		

			fynden. Det är inte heller helt klart i vilket skede (avseende alkoholpåverkan kontra alkoholabstinens) studien inleddes.
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Det dikotoma utfallsmåttet (läkare bedömer patienten som förbättrad eller inte förbättrad) får betraktas som oprecist.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpbart
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie, med förhållandevis få deltagare.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Övergripande effekt (patientens rapportering)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	Glatt et al., 1966
Antal personer	97	Klometiazol vs placebo
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		

		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Studien var randomiserad men grupperna var inte identiska avseende svårighetsgrad i alkoholmissbruk och abstinensgrad vid baseline. Missbruk och symptom var dock svårare i klometiazol-gruppen, vilket snarare ökar än minskar styrkan i fynden. Det är inte heller helt klart i vilket skede (avseende alkoholpåverkan kontra alkoholabstinens) studien inleddes.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Liksom för läkarbedömningen av övergripande behandlingseffekt är detta utfallsmått oprecist; patientens upplevda effekt av behandlingen dikotomiserades till huruvida man hade upplevt effekt eller je.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpligt
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie med förhållandevis få deltagare.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		

Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Abstinenssymptom**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	Harfst et al., 1967
Antal personer	20	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Att olika abstinenssymptom (å ena sidan sömn och blodtryck och å andra sidan puls) uppvisar divergerande utfall med klometiazol är paradoxalt och mycket svårtolkat, och försvårar kraftigt analys av både positiva och negativa utfall. Författarna anger själva metodologiska brister.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Då fynden går i olika riktning är det inte tänkbart att överföra fynden till klinisk praxis.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Ej tillämpbart.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Studien är liten (20 vs 20 patienter).
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
	Nej (inget avdrag)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Effekt på abstinenssymptom – klometiazol vs bensodiazepiner**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	6	Bonnet et al., 2011; Lucht et al., 2003; Tubridy, 1988; Burroughs et al., 1985; Lapierre et al., 1983; McGrath et al., 1975	
Antal personer	396	Klometiazol vs placebo	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Varierande studiedesign men i de flesta fall adekvat kontrollerade och blindade studier.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Varierande utfallsmått och tidpunkter vid vilka dessa har mätts.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Enstaka fynd signifikanta men inte på ett konsistent sätt.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-04-23
Ämne: NR Missbruks- och beroendevård – Alkoholabstinens
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström/Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholberoende			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108340
Abstinens			
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab]	21503
Läkemedelsbehandling och läkemedel mot abstinens			

3.		(Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Seizures/drug therapy[MeSH] OR Anticonvulsants/therapeutic use[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Delirium/drug therapy[MeSH] OR "Chlormethiazole/therapeutic use"[Mesh] OR Clomethiazole[tiab] OR Benzodiazepines/therapeutic use[MeSH] OR benzodiazepine*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab]) OR ((pharmacologic*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention*[tiab])) OR (Antipsychotic*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab]))	160811
4.		1 AND 2 AND 3 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish	**34**
Uppdateringssökning 2014-03-27			
5.		4 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish, Publication date from 2012/04/23	**10**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er, Tiab= söker i title- och abstractfälten

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Rad: C03

Tillstånd: Alkoholabstinens

Åtgärd: Karbamazepin

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A: Adverse events	Effektmått B: Drop-out	Effektmått C: Förbättring av abstinenssymptom (symptomscore respektive VAS-skala)	Effektmått D: Själv-rapporterad återfådd arbetsförmåga	Övrigt
1	Stanhope et al., 1989	Randomiserad kontrollerad studie.	Patienter med alkoholabstinens i slutenvård (N=304).	K: placebo (n=147) I1: karbamazepin (n=157)	K: 5/147 = 3,4% I1: 9/157 = 5,7% RR 1,69 (0,58-4,91)				Inga signifikanta skillnader jämfört med placebo avseende abstinensepilepsi-anfall och adverse events.
2	Björkqvist et al., 1976	Randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie.	Alkohol-abstinenta patienter i öppen vård (N=105). Patienterna gör fyra besök under en 7-dagarsperiod.	K: placebo I1: karbamazepin (dag 1-2 800 mg/dygn, dag 3-4 600 mg, dag 5-6 400 mg, dag 7 200 mg).	K: 3/35 = 8,6% I1: 11/34 = 32,4% RR 3,77 (1,15-12.36)	K: 18/35 = 51,4% I1: 18/34 = 52,9% RR 1,03 (0,66-1,62)	K: Höjdes från 3,0 till 7,6 under behandlingen (på 10-gradig skala) I1: Höjdes från 2,6 till 8,1 under behandlingen p<0,01 Sammanvägt symptom-score förbättras signifikant mer från dag	K: Ökade från dag 1 till dag 2 från 17 till 42% I1: Ökade från dag 1 till dag 2 från 21 till 74% Signifikant skillnad mellan grupperna, p<0,01).	Signifikant större subjektiv förbättring och subjektivt snabbare effekt på arbetsförmåga i karbamazepin-gruppen jämfört med placebo i öppenvårdsavgiftning. Hög grad av framgångsrik behandling även i placebogruppen enligt objektiv bedömning.

							1 till dag 2 i behandlad grupp (p=0,01), därefter ej signifikanta skillnader.		Inga signifikanta skillnader avseende drop-out och adverse events.
4	Malcolm et al., 2002	Dubbel-blind randomiserad kontrollerad studie, karbamazepin vs bensodiazepiner	Patienter med 'moderat' alkoholabstinens i öppen vård (N=136).	K: bensodiazepiner (lorazepam) I1: karbamazepin			Inga signifikanta skillnader avseende CIWA-nivåer (abstinenssymptom).		
5	Stuppaeck et al., 1992	Dubbel-blind randomiserad kontrollerad studie, karbamazepin vs bensodiazepiner	Patienter med alkoholabstinens i slutenvård (N=60).	K: bensodiazepiner (oxazepam) I: karbamazepin			Inga signifikanta skillnader avseende CIWA-nivåer (abstinenssymptom) dag 1-5 (dag 6-7 signifikant skillnad till fördel för karbamazepin)		
6	Malmolm et al., 1989	Dubbel-blind randomiserad kontrollerad studie, karbamazepin vs bensodiazepiner	Patienter med alkoholabstinens i slutenvård (N=66).	K: bensodiazepiner (oxazepam) I: karbamazepin			Inga signifikanta skillnader avseende abstinenssymptom.		

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens #**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk**	**Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka**	**Kommentarer**

			(K – I)			
Adverse events jämfört med placebo	105 (1) #2 och 304 (1) #1			RR 3,77 (1,15-12.36) respektive RR 1,69 (0,58-4,91)	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	Signfikant fler adverse events i behandlad grupp, framför allt på grund av yrsel (n=6) och illamående (n=2). I Stanhope's studie ses ingen skillnad i adverse events mellan behandlad grupp och placebogrupp. Hela artikeln har dock inte funnits tillgänglig och data avseende drop-out har inte varit fullt tillgängliga för GRADE-granskning.
Drop-out jämfört med placebo	105 (1) #2			Icke-signifikanta fynd.	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	Ingen signifikant skillnad i drop-out mellan karbamazepin-grupp och placebo-grupp.
Förbättring av abstinenssymptom jämfört med placebo	105 (1) #2			Signifikanta effekter på egen VAS-skattning av symptom under perioden och större objektiv symptomlindring från dag 1 till dag 2.	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	
Självrapporterad återfådd arbetsförmåga	105 (1) #2			Karbamazepin-behandlade patienter återfick snabbare självrapporterad arbetsförmåga i jämförelse med placebo.	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	
Förbättring av abstinenssymptom i jämförelse med bensodiazepiner	196 (2) #4-5			Inga skillnader i symptomlindring i jämförelse med bensodiazepiner.	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Adverse events**			
	Antal	Kommentarer		
Antal studier	2			
Antal personer	409			
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej			
			Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)			
	Observationsstudie (++)			
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)			
	Allvarliga begränsningar (-1)			
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)			
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)			Resultaten svåra att överföra till patienter med svårare abstinenstillstånd (t ex med risker för komplikationer) då den absoluta majoriteten förbättrades objektivt även med placebo-behandling. Sannolikt låg svårighetsgrad då patienterna behandlades i öppen vård, för vilken överförbarheten är bättre än för slutenvård.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)			
	Osäkerhet (-1)			
	Påtaglig osäkerhet (-2)		X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)			Skillnaden i adverse events mellan aktivt behandlad grupp och placebo-grupp är relativt uttalad i Björkqvists studie (dock med brett konfidensintervall), men långt ifrån signifikant i Stanhope's studie. Sammantaget kan de båda fynden inte anses ge en entydig bild.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)			
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		X	
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)			
	Oprecisa data (-1)			

Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Drop-out**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1		
Antal personer	105		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Överförbarheten till kliniska situationer med måttliga eller svårare abstinenssymptom är mycket begränsad, då studien är genomförd i öppen vård och hade en hög grad av respons även i placebo-gruppen. Den höga andelen
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	

			drop-out är svårtolkad och svår att överföra till slutenvård eller till patienter med svårare symptombild.
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpligt
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Övergripande symptomlindring (patientens VAS-skattning + symptomscore)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	62 (completers)	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Resultaten svåra att överföra till patienter med svårare abstinenstillstånd (t ex
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	

			med risker för komplikationer) då den absoluta majoriteten förbättrades objektivt även med placebo-behandling. Sannolikt låg svårighetsgrad då patienterna behandlades i öppen vård, för vilken överförbarheten är bättre än för slutenvård.
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Otillämpligt
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie, med ett fåtal deltagare.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Återfådd självrapporterad arbetsförmåga.**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1		
Antal personer	62 (completers)		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer

Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Resultaten svåra att överföra till patienter med svårare abstinenstillstånd (t ex med risker för komplikationer) då den absoluta majoriteten förbättrades objektivt även med placebo-behandling. Sannolikt låg svårighetsgrad då patienterna behandlades i öppen vård, för vilken överförbarheten är bättre än för slutenvård. Avseende arbetsförmåga får detta anses vara ett tämligen grovt mått som anges helt dikotomt ('able or unable to work').
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Otillämpligt
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie, med ett fåtal deltagare.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Abstinenssymptom med karbamazepin vs bensodiazepiner**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	Malcolm et al., 1989; 2002; Stuppaeck et al., 1992
Antal personer	262	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		En begränsande faktor är att Malcolms studie från 2002 gjordes i öppenvård, och sannolikt därför behandlade lägre grad av abstinenssymptom än i slutenvård. Patienter hade 'moderate alcohol withdrawal'. Eftersom resultaten dock upprepas i de övriga studierna har denna begränsning dock bara föranlett ett poängavdrag här-
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-04-23
Ämne: NR Missbruks- och beroendevård – Alkoholabstinens
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström/Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholberoende			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108340
Abstinens			
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab]	21503
Läkemedelsbehandling och läkemedel mot abstinens			
3.		(Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Seizures/drug therapy[MeSH] OR Anticonvulsants/therapeutic use[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Delirium/drug therapy[MeSH] OR "Chlormethiazole/therapeutic use"[Mesh] OR Clomethiazole[tiab] OR Benzodiazepines/therapeutic use[MeSH] OR	160811

		benzodiazepine*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab]) OR ((pharmacologic*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention*[tiab])) OR (Antipsychotic*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab]))	
4.		1 AND 2 AND 3 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish	**34**
Uppdateringssökning 2014-03-27			
5.		4 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish, Publication date from 2012/04/23	**10**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er, Tiab= söker i title- och abstractfälten

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Rad: C04
Tillstånd: Alkoholabstinens
Åtgärd: Övriga antiepileptika

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A: Adverse events	Effektmått B: Drop-out	Effektmått C: Abstinens-symptom	Övrigt
1	Richter et al., 2010	Randomiserad dubbel-blind placebo-kontrollerad studie.	Patienter behandlade för alkoholabstinens i slutenvård (N=106)	K: placebo utöver flexibel symptomstyrd (rescue-doser) diazepam-medicinering (n=53) I1: levetiracetam (sjunkande dygnsdoser från 2000 till 500 mg från dag 1 till dag 6) utöver flexibel symptomstyrd (rescue-doser) diazepam-medicinering			Inga signifikanta skillnader avseende symptom eller behov av rescue-doser.	
2	Koethe et al., 2007	Randomiserad placebo-kontrollerad dubbel-blind studie.	Patienter med alkoholabstinens i slutenvård (N=50).	K: placebo utöver flexibel symptomstyrd grundmedicinering med klometiazol (n=26) I1: oxcarbazepin (600 mg dag 1, 900 mg/dygn dag 2 och			Kapslar klometiazol under studien K: 21,0 I1: 17,7 AES (apathy evaluation score, mäter alkoholabstinens) K: 2,5	

				3, därefter nedtrappning dag 4 och 5) utöver flexibel symptomstyrd grundmedicinering med klometiazol (n=24)			I1: 2,6 Inga signifikanta skillnader avseende rescue-medicinering och symptom.	
3	Reoux et al., 2001	Randomiserad dubbel-blind placebo-kontrollerad studie.	Patienter behandlade för alkoholabstinens i slutenvård (N=36).	K: placebo utöver flexibel symptomstyrd grundmedicinering med oxazepam (n=18). I1: valproat (1500 mg/dygn i sju dagar) utöver flexibel symptomstyrd grundmedicinering med oxazepam (n=18).			K: 112 mg oxazepam krävdes I1: 85 mg oxazepam krävdes p = 0,033 Ökning av abstinenssymptom efter behandlingsstart K: 7/18 = 40% I1: 1/18 = 6% p<0,001	
4	Krupitsky et al., 2007	Singel-blind randomiserad kontrollerad studie. Författarna anger att patienterna potentiellt skulle kunna identifiera sin grupptillhörighet men anger skäl till att sannolikheten för detta ansågs liten.	Patienter behandlade för alkoholabstinens i slutenvård (N=127).	K1: placebo (n=25) I1: topiramat 100 mg/dygn i sju dagar (n=26) I2: lamotrigin 100 mg/dygn i sju dagar (n=25) I3: diazepam (30 mg/dygn i sju dagar, n=25) I4: memantin 40 mg/dygn i sju dagar (n=26)	K: 0/25 = 0% I1: för samtliga preparat 0/77 = 0%		Objektiv förbättring av abstinenssymptom, minskning av genomsnittligt CIWA-score under behandlingen jämfört med placebo: I1: -1,21 (icke-sign) I2: -2,41 (p<0,001) I3: -1,64 (p=0,04) I4: -1,13 (icke-sign)	Topiramat och lamotrigin signifikant bättre än placebo under hela behandlingstiden avseende självskattade abstinenssymptom, behov av rescue-doser samt depressiva symptom. Avseende objektiva abstinenssymptom var lamotrigin signifikant bättre än placebo.

							Subjektiv förbättring av abstinenssymptom (AWSC) under behandlingstiden, jämfört med placebo: I1: -2,58 (p<0,05) I2: -4,65 (p<0,05) I3: -3,88 (p<0,05) I4: -2,02 (p=0,06). Depressiva symptom (MADRS), genomsnittlig förbättring under behandlingstiden, jämfört med placebo: I1: -2,73 (p<0,01) I2: -4,76 (p<0,01) I3: -3,90 (p<0,01) I4: -3,15 (p<0,01) Andel som erhöll rescue-dos av diazepam pga otillräcklig behandlingseffekt: K: 88% I1: 38% (p<0,001) I2: 20% (p<0,001) I3: 12% (p<0,001)	

							I4: 27% (p<0,001) Inga signifikanta skillnader i symptomlindring mellan lamotrigin och diazepam och mellan topiramat och diazepam.	
5	Bonnet et al., 2003	Randomiserad dubbel-blind placebo-kontrollerad studie, gabapentin vs placebo utöver klometiazol.	Patienter behandlade för alkoholabstinens i slutenvård (N=61)	K: placebo utöver flexibel symptomstyrd grundmedicinering med klometiazol (n=29) I1: gabapentin (1600 mg/dygn i sju dagar) utöver flexibel symptomstyrd grundmedicinerin	K: 6/29 = 21% I1: 5/32 = 16% RR 0,76 (0,26-2,21)	K: 5/29 = 17% I1: 2/32 = 6% RR 0,36 (0,09-1,73)	Inga skillnader i abstinenssymptom eller behov av rescue-doser mellan gabapentin-grupp och placebo-grupp.	Inga signifikanta skillnader mellan gabapentin och placebo avseende symptom, behov av rescue-doser, adverse events, eller drop-out.
6	Myrick et al., 2009	Dubbel-blind randomiserad kontrollerad studie, gabapenin vs bensodiazepiner	Patienter med alkoholabstinens i öppenvård (N=100)	K: lorazepam I: gabapentin			Bättre effekt på abstinenssymptom (CIWA-Ar) för gabapentin än för lorazepam (p=0,009).	
7	Longo et al., 2002	Randomiserad open-label-studie, valproat vs bensodiazepiner	Patienter med alkoholabstinens (”moderat alkoholabstinens”) i slutenvård (N=17)	K: bzd (chlordiazepoxid eller lorazepam) I: valproat			Snabbare symptomlindring med valproat (CIWA-Ar).	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka	Kommentarer
Abstinenssymptom eller behov av rescue-doser - levetiracetam	106 (1) #1				Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	Inga signifikanta skillnader mellan aktiv behandling och placebo.
Abstinenssymptom eller behov av rescue-doser - oxcarbazepin	50 (1) #2				Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	Inga signifikanta skillnader mellan aktiv behandling och placebo.
Abstinenssymptom eller behov av rescue-doser - gabapentin	61 (1) #5				Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	Inga signifikanta skillnader mellan aktiv behandling och placebo.
Behandling av abstinenssymptom och symtomprogress – valproat	36 (1) # 3				Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	Signifikant lägre behov av rescue-doser av oxazepam i valproatgruppen. Avseende symptomprogress rapporterades detta för en av 18 valproat-behandlade patienter och för sju av 18 placebo-behandlade patienter. Skillnaden är signifikant men rapporteras inte som risk ratio. Ett risk ratio skulle bli 0,14 (inget konfidensintervall tillgängligt).

Självskattade symptom, objektiva symptom, depressiva symptom och behov av rescue-doser – lamotrigin	50 (1) #4				Begränsat (++) vetenskapligt underlag.	Signifikanta effekter jämfört med placebo, både avseende självskattade abstinenssymptom, objektiva abstinenssymptom, depressiva symptom och behov av rescue-doser. Risk ratio kan endast beräknas för behov av rescue-doser och är då 0,23 (inget konfidensintervall tillgängligt).
Självskattade symptom, depressiva symptom och behov av rescue-doser - topiramat	51 (1) #4				Begränsat (++) vetenskapligt underlag.	Signifikanta effekter jämfört med placebo, både avseende självskattade abstinenssymptom, depressiva symptom och behov av rescue-doser. Risk ratio kan endast beräknas för behov av rescue-doser och är då 0,43 (inget konfidensintervall tillgängligt). Däremot når jämförelsen inte statistisk signifikans avseende objektiva abstinenssymptom. Den sammantagna bedömningen är en lägre nivå av vetenskapligt underlag än för lamotrigin i samma studie, pga lägre effektstorlekar och

						att ett av utfallsmåttet inte når statistisk signifikans.
Abstinens-symptom gabapentin vs bensodiazepiner	100 (1) #6				Begränsat (++) vetenskapligt underlag.	Åtminstone lika bra effekt, eller bättre, på abstinenssymptom jämfört med bensodiazepiner.
Abstinens-symptom valproat vs bensodiazepiner	16 (1) #7				Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	Tecken till snabbare symptomlindring med valproat jämfört med bensodiazepiner.
Abstinens-symptom lamotrigin vs bensodizepiner	50 (1) #4				Begränsat (++) vetenskapligt underlag.	Inga skillnader i effekt.
Abstinens-symptom topiramat vs bensodiazepiner	50 (1) #4				Begränsat (++) vetenskapligt underlag.	Ingen signifikant skillnad i effekt.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Behandling av abstinenssymptom med levetiracetam**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1		
Antal personer	106		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	Richter et al., 2010	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		En majoritet i båda grupperna utvecklade endast milda symptom (och inga epilepsianfall inträffade), och då man såg en tendens till fördel i en mycket liten subgrupp (n=9) som krävde ytterligare behandling för högt blodtryck så kan det inte uteslutas att bättre behandlingsresultat hade setts i en patientgrupp med svårare symptom.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	

	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Behandling av abstinenssymptom med oxcarbazepin**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	50	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	Koethe et al., 2007

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Författarna beskriver själva studien som metodologiskt otillräcklig för att dra säkra slutsatser.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Patienter med svåra symptom vid baseline (såsom epilepsirisk) exkluderades. Trots detta inträffade dock två epilepsianfall bland 50 patienter. Endast en studie.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Studien är liten, och beskrivs av författarna själva som en pilotstudie. Den skillnad som ses mellan grupperna skulle enligt författarna ha krävt 300 inkluderade patienter för att vara signifikant.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Behandling av abstinenssymptom med gabapentin**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	61	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	Bonnet et al., 2003

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		Dosen kan ha varit för låg.
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie med ett fåtal deltagare.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Behandling av abstinenssymptom med valproat**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	36	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	Reoux et al., 2001

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Överförbarheten begränsas av att abstinensen möjligen kan betraktas som alltför lindrig för att helt kunna jämföras med en population av patienter med alkoholabstinens i slutenvård, då 8 av 18 patienter i placebo-gruppen kunde klara sig helt utan oxazepam-dos efter den initiala dos på 30 mg som alla fick.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		

	Oprecisa data (-1)	X	Studien omfattar endast 18 behandlade patienter och 18 patienter som fick placebo. Författarna påpekar också att en så liten studie kan göra att resultaten blir känsliga även för icke-signifikanta skillnader vid baseline mellan grupperna.
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Behandling av abstinenssymptom med lamotrigin.**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	Krupitsky et al., 2007
Antal personer	50	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	-	Ej tillämpligt
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		

	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie med ett fåtal deltagare.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Behandling av abstinenssymptom med topiramat.**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	Krupitsky et al., 2007
Antal personer	51	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpligt
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		

	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie med ett fåtal deltagare.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Behandling av abstinenssymptom med gabapentin vs bensodiazepiner.**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1	Myrick et al., 2009	
Antal personer	100		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Studiens enda och främsta begränsning är att den avser patienter i öppenvård, således med en lägre grad av abstinenssymptom och komplikationsrisker. Endast en studie.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpbart

	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Behandling av abstinenssymptom med valproat vs bensodiazepiner.**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	Longo et al., 2002
Antal personer	16	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Studien är öppen.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Patienter med 'moderate alcohol withdrawal'. Kan innebära en svårighet att överföra till patienter med svårare symptom.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		

Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie med mkt få deltagare.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Behandling av abstinenssymptom med lamotrigin vs bensodiazepiner**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	Krupitsky et al., 2007
Antal personer	50	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en studie.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpligt
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie med ett fåtal deltagare. Studien bör anses för liten för att kunna detektera
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	

			skillnader i allvarliga komplikationer såsom abstinensepilepsianfall, som här inte inträffade i något fall.
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Behandling av abstinenssymptom med topiramat vs bensodiazepiner**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	Krupitsky et al., 2007
Antal personer	50	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en studie.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpbart
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		

	Oprecisa data (-1)	X	Endast en studie med ett fåtal deltagare. Studien bör anses för liten för att kunna detektera skillnader i allvarliga komplikationer såsom abstinensepilepsianfall, som här inte inträffade i något fall.
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag.	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-04-23
Ämne: NR Missbruks- och beroendevård – Alkoholabstinens
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström/Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholberoende			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108340
Abstinens			
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND	21503

		alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab]	
Läkemedelsbehandling och läkemedel mot abstinens			
3.		(Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Seizures/drug therapy[MeSH] OR Anticonvulsants/therapeutic use[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Delirium/drug therapy[MeSH] OR "Chlormethiazole/therapeutic use"[Mesh] OR Clomethiazole[tiab] OR Benzodiazepines/therapeutic use[MeSH] OR benzodiazepine*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab]) OR ((pharmacologic*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention*[tiab])) OR (Antipsychotic*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab]))	160811
4.		1 AND 2 AND 3 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish	**34**
Uppdateringssökning 2014-03-27			
5.		4 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish, Publication date from 2012/04/23	**10**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er, Tiab= söker i title- och abstractfälten

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Rad: C05

Tillstånd: Alkoholabstinens

Åtgärd: Antihistaminer

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A: Drop-out (oavsett orsak)	Effektmått B: Sömnmängd under abstinensbehandling	Effektmått C: Aptit under abstinensbehandling	Övrigt
1	Kaim et al., 1969	Randomiserad kontrollerad studie.	Alkoholabstinenta patienter i slutenvård (N=233 för aktuell jämförelse hydroxozin vs placebo).	K: placebo I1: hydroxizin, 100 mg intramuskulärt var 6:e timme dag 1, därefter minskande doser dag 2-10. (I2: chloridazepoxid I3: thiamin I4: chlorpromazine)	K: 26/130 = 20% I1: 17/103 = 17%			Inga signifikanta skillnader mellan hydroxizin-gruppen och placebo-gruppen avseende dropout.
2	Schwarz och Fjeld, 1969	Randomiserad kontrollerad studie.	Alkoholabstinenta patienter i slutenvård (N=30).	K: placebo I1: hydroxizin, initialt 1-3 injektioner à 50 mg intramuskulärt samt 100 mg per os 4 ggr/dygn i två dagar och	K: 8/15 = 53% I1: 9/15 = 60%	Signifikant sämre i hydroxizin-grupen än i placebo-gruppen (p<0,001).	Signifikant sämre i hydroxizin-grupen än i placebo-gruppen (p<0,05).	Hög andel dropout både med hydroxizin (däribland flera fall av epilepsianfall eller hallucinos) och med pla-

				därefter 50 mg po 4 ggr/dygn i fyra dagar.				cebo. Inga utfallsmått till fördel för behandlad grupp, aptit och sömn bättre i placebogruppen (även om baseline-värden inte framgår).

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens #**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka**	**Kommentarer**
Drop-out	233 (1) #1	20 procent	3 procentenheter	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	Ingen signifikant skillnad	
Abstinenssymptom (sömn, aptit)	30 (1) #2			Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	Studiekvalitet och dataredovisning samt studiens begränsade storlek begränsar det vetenskapliga underlaget, men inga jämförelser pekar på någon fördel för hydroxizin och redovisade data talar tydligt för bättre utfall i placebo-gruppen.	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Övergripande effekt på drop-out (Kaim et al., 1969)**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1		
Antal personer	233		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Patienter över 55 år exkluderades, vilket begränsar överförbarheten till vår kliniska vardag. Endast en studie.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpbart
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Uppnådd behandlingseffekt avseende abstinenssymptom såsom sömnproblem och nedsatt aptit**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	30	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		

		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Baseline-värden för gruppjämförelser framgår inte. Även om aptit och sömn var signifikant bättre i placebo-gruppen så förbättrades båda grupperna och då grupperna inte kan jämföras tydligt vid baseline är utfallet svårvärderat.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)	X	
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Patienter över 60 år exkluderades, vilket begränsar överförbarheten till vår kliniska vardag.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpbart
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en mkt liten studie.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Exakta data anges ej för sömn och aptit, endast signifikansberäkning avseende skillnaderna.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-04-23
Ämne: NR Missbruks- och beroendevård – Alkoholabstinens
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström/Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholberoende			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108340
Abstinens			
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab]	21503
Läkemedelsbehandling och läkemedel mot abstinens			
3.		(Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Seizures/drug therapy[MeSH] OR Anticonvulsants/therapeutic use[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Delirium/drug therapy[MeSH] OR "Chlormethiazole/therapeutic use"[Mesh] OR Clomethiazole[tiab] OR Benzodiazepines/therapeutic use[MeSH] OR benzodiazepine*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab]) OR ((pharmacologic*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention*[tiab])) OR (Antipsychotic*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab]))	160811
4.		1 AND 2 AND 3 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish	**34**

Uppdateringssökning 2014-03-27			
5.		4 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish, Publication date from 2012/04/23	**10**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er, Tiab= söker i title- och abstractfälten

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Rad: C06

Tillstånd: Alkoholabstinens

Åtgärd: Neuroleptika

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A: Drop-out (oavsett orsak)	Effektmått B: Övergripande effekt på abstinenssymptom	Övrigt
1	Kaim et al., 1969	Randomiserad kontrollerad studie.	Alkoholabstinenta patienter i slutenvård (N=228 för aktuell jämförelse klorpromazin vs placebo).	K: placebo I1: klorpromazin, 100 mg peroralt var 6:e timme dag 1, därefter minskande doser dag 2-10. (I2: chloridazepoxid I3: thiamin I4: hydroxizin)	K: 26/130 = 20% I1: 25/98 = 26%		Inga signifikanta skillnader mellan klorpromazin-gruppen och placebo-gruppen avseende drop-out.
2	Schwarz et al., 1968	Randomiserad kontrollerad studie.	Patienter med alkoholabstinens i sluten vård. N = 30.	K: placebo I1: promazin, initialt 50 mg intramuskulärt 1-3 ggr första dagen, därefter 50 mg intramuskulärt 4 ggr/dag i ytterligare fem dagar.		Signifikant lägre blodtryck i promazin-gruppen än i placebo-gruppen. Alla övriga symptom skilde sig inte mellan grupperna	Endast blodtryck var ”signifikant lägre” i behandlad grupp, men signifikansberäkningen framgår inte i detalj och det är oklart om detta gäller hela behandlingsperioden. Flera andra abstinenssymptom skilde sig inte mellan behandlad grupp och placebogrupp.

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka	Kommentarer
Drop-out från abstinensbehandling i jämförelse med placebo	228 (1) #1			Inga signifikanta skillnader.	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	I jämförelse med placebo ses inga fördelar av behandling med antipsykotika avseende drop-out från abstinensbehandling.
Alkoholabstinens (symptom) i jämförelse med placebo	30 (1) #2			Signifikant lägre blodtryck i behandlad grupp men otydliga data. Övriga jämförelser icke-signifikanta.	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	De flesta symptommått skilde sig inte mellan behandlad grupp och placebo. Endast blodtryck var bättre i behandlad grupp men data är otydliga. Ingen signifikans-beräkning framgår för blodtryck (det står att blodtrycket var signifikant lägre) och det antyds att skillnaden minskade under behandlings-perioden men detta preciseras inte i detalj. Otydliga data.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Drop-out från alkoholabstinensbehandling jämfört med placebo**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	Kaim et al., 1969
Antal personer	233	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Patienter över 55 år exkluderades, vilket begränsar överförbarheten till vår kliniska vardag.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpligt
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Alkoholabstinenssymptom jämfört med placebo**			
	Antal	Kommentarer		
Antal studier	1	Schwarz et al., 1968		
Antal personer	30			
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej			
			Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		++++	
	Observationsstudie (++)			
			Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)			Resultatredovisningen bristfällig, med svårtolkade data och avsaknad av signifikansberäkningar.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)			
	Allvarliga begränsningar (-1)		X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)			
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)			Endast en studie.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)			
	Osäkerhet (-1)		X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)			
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		-	Ej tillämpbart
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)			
	Bekymmersam heterogenitet (-1)			
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)			Mycket få deltagare
	Vissa problem (eventuellt avdrag)			
	Oprecisa data (-1)		X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)			
	Klar risk för publikationsbias (-1)			
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		X	
	Ja (-1)			
Övriga kommentarer				
			Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)			
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)			
Övriga kommentarer				
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag		Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag.	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-04-23
Ämne: NR Missbruks- och beroendevård – Alkoholabstinens
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström/Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholberoende			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108340
Abstinens			
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab]	21503
Läkemedelsbehandling och läkemedel mot abstinens			
3.		(Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Seizures/drug therapy[MeSH] OR Anticonvulsants/therapeutic use[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Delirium/drug therapy[MeSH] OR "Chlormethiazole/therapeutic use"[Mesh] OR Clomethiazole[tiab] OR Benzodiazepines/therapeutic use[MeSH] OR benzodiazepine*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab]) OR ((pharmacologic*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention*[tiab])) OR (Antipsychotic*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab]))	160811
4.		1 AND 2 AND 3 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish	**34**
Uppdateringssökning 2014-03-27			
5.		4 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish, Publication date from 2012/04/23	**10**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er, Tiab= söker i title- och abstractfälten
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Rad: C07

Tillstånd: Alkoholabstinens med risk för abstinensepilepsi och delirium tremens

Åtgärd: Bensodiazepiner

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A: Incidens av abstinensepilepsi-anfall	Effektmått B: Incidens av upprepat epilepsianfall	Effektmått C: Incidens av delirium tremens	Övrigt
1	Amato et al., 2010	Meta-analys: inkluderar tre studier, N = 324	Patienter med alkoholabstinens	K: placebo I1: bensodiazepiner	K: ep-anfall hos 14/175 patienter (8%) I1: ep-anfall hos 1/149 patienter (0,7%) RR 0,16 (0,04-0,69)			
2	D'Onofrio et al., 1999	Randomiserad kontrollerad studie, N = 186	Kroniska alkoholmissbrukare som inkommer med ett bevittnat, generaliserad epilepsianfall som bedöms alkoholrelaterat	K: placebo I1: bensodiazepin (lorazepam intravenöst)		K: nytt ep-anfall hos 21/86 = 24 % I1: nytt ep-anfall hos 3/100 = 3 % OR 10,4 (3,6-30,2).		
3	Mayo-Smith et al., 1997	Meta-analys: inkluderar fyra studier, N = 358	Patienter med alkoholabstinens	K: placebo I1: bensodiazepiner			K: delirium tremens hos 11/186 patienter = 5,9 % I1: delirium tremens hos 3/172 patienter = 1,7 %	

							RR = 0,29 (manuellt beräknat, ej rapporterat i översiktsartikeln).	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens #**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka**	**Kommentarer**
Incidens av abstinens-epilepsianfall	324 (3, #1)	8 procent	7 procentenheter	RR 0,16 (0,04-0,69)	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Signifikant förebyggande effekt avseende abstinensepilepsianfall.
Incidens av upprepat epilepsianfall	186 (1, #2)	24%	21 procentenheter	OR 10,4 (3,6-30,2).	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Signifikant förebyggande effekt avseende upprepat abstinensepilepsianfall hos patienter som inkommer med alkoholrelaterat epilepsianfall.
Incidens av delirium tremens	538 (4) #3	6 procent	4 procent-enheter	RR = 0,29 (manuellt beräknat)	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	Signifikant förebyggande effekt avseende delirium tremens.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Incidens av abstinensepilepsi i alkoholabstinensbehandling**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	
Antal personer	324	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Resultatredovisningen i den äldre av studierna (Kaim et al., 1969) är inte alldeles tydlig, t ex vad gäller tidssambandet mellan abstinens och epilepsianfall.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Två av de tre inkluderade studierna är mycket små.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+ Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	

Effektmåttet:	**Incidens av upprepat epilepsianfall hos patienter som inkommer med alkoholrelaterat epilepsianfall**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	186	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		

X		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Begränsningen avser det faktum att patienterna inte är formellt diagnostiserade som alkoholabstinenta (en minoritet har kvar alkohol i kroppen vilket dock inte utesluter abstinenssyndrom). Dock beskrivs epilepsianfallen som alkoholrelaterade och att patientgruppen har ”chronic alcohol abuse”. Observationstiden är endast sex timmar, vilket är betydligt kortare än en genomsnittlig vårdtid för alkoholabstinens. En ytterligare begränsning är att det rör sig om endast en studie.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpligt
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		

	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	

Effektmåttet:	**Incidens av delirium tremens**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	4	Fyra randomiserade kontrollerade studier.
Antal personer	358	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Mayo-Smith et al., 1997

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	4 RCT:er
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		En av studierna är betydligt större än de andra och uppvisar en (icke-signifikant) trend för en skyddande effekt för bensodiazepiner. Övriga tre studier är mycket små uppvisar inte någon skill-
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	-X	

			nad mellan behandlad grupp och placebogrupp. En studie uppvisar noll fall i båda grupperna, en studie uppvisar samma resultat i båda grupperna och en annan uppvisar ingen signifikant skillnad, medan en större studie visar en tendens (p=0,08) till effekt.
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Den huvudsakliga begränsningen är studiernas storlek och det därav följande power-problemet.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat vetenskapligt underlag (++).	

Litteratursökning

Kompletterande manuell litteratursökning i Pubmed samt via referenslistor i systematiska översikter.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-04-23
Ämne: NR Missbruks- och beroendevård – Alkoholabstinens
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström/Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholberoende			

1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108340
Abstinens			
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab]	21503
Läkemedelsbehandling och läkemedel mot abstinens			
3.		(Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Seizures/drug therapy[MeSH] OR Anticonvulsants/therapeutic use[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Delirium/drug therapy[MeSH] OR "Chlormethiazole/therapeutic use"[Mesh] OR Clomethiazole[tiab] OR Benzodiazepines/therapeutic use[MeSH] OR benzodiazepine*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab]) OR ((pharmacologic*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention*[tiab])) OR (Antipsychotic*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab]))	160811
4.		1 AND 2 AND 3 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish	**34**
Uppdateringssökning 2014-03-27			
5.		4 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish, Publication date from 2012/04/23	**10**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er, Tiab= söker i title- och abstractfälten

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Rad: C08

Tillstånd: Alkoholabstinens med risk för abstinensepilepsi och delirium tremens

Åtgärd: Klometiazol (Heminevrin)

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A: Incidens av abstinensepilepsianfall	Effektmått B: Incidens av delirium tremens	Övrigt
1	Harfst et al., 1967	Dubbelblind randomiserad kontrollerad studie (N=20 för aktuell jämförelse)	Patienter med alkoholabstinens i slutenvård.	K: placebo (n=10) I1: klometiazol: dag 1-2 6000 mg/dag, dag 3-4 4000 mg/dag, dag 5-6 2000 mg/dag (n=10) (I2: amobarbital)	K: 1/10 I1: 0/10 Ingen signifikansberäkning framgår.		I en studie av klometiazol och placebo (och ett barbiturat-preparat i en tredje grupp) inträffade ett fall av epilepsi i slutet av studieperioden i placebo-gruppen, men inga fall i de behandlade grupperna.
2	Murphy et al., 1983	Dubbelblind randomiserad kontrollerad studie (N=38)	Patienter med alkoholabstinens i slutenvård.	K: placebo (n=9), inklusion till gruppen bröts efter att tre placebo-behandlade patienter fick abstinensepilepsianfall I1: klometiazol (kapslar 192 mg): medianmängd given 9,5 kapslar dag 1, 13,5 kapslar dag 2, 11 kapslar dag 3, 8 kapslar dag 4 och	K: 3/9 I1: 1/29 Ingen signifikansberäkning framgår. I Minozzi et al (2010, översiktsartikel) sammanfattas fynden med RR 0,10 (0,01-0,88)		Studien inkluderade patienter till behandling med tiapride, klometiazol eller placebo. Inklusion till placebo-gruppen bröts efter att tre patienter fick epilepsianfall och alla tre visade sig tillhöra placebo-gruppen. Vidare hade fyra av

				5 kapslar dag 5 (max-mängd per dygn 16, 16, 12, 9 respektive 6 kapslar).			de klometiazol-behandlade patienterna behandling med antiepileptikum (fenytoin) pga tidigare ep-anfall.
3	Minozzi et al., 2010	Meta-analys (2 studier, 155 patienter) – klometiazol vs bensodiazepiner	Alkoholberoende patienter med alkoholabstinens.	K: bensodiazepiner I1: klometiazol	K: 1/80 I1: 0/75 RR 0,35 (0,01-8,33)		
4	Bonnet et al., 2011	Kontrollerad open-label studie – klometiazol vs bensodiazepin	Alkoholberoende patienter med alkoholabstinens.	K: bensodiazpin (klonazepam) I1: klometiazol	K: 0/38 I1: 0/36	K: 0/38 I1: 0/36	
5	McGrath et al., 1975	Randomiserad kontrollerad studie, dubbelblind. Klometiazol vs chlordiazepoxid (bensodiazepin).	Patienter med alkoholabstinens.	K: chlordiazepoxid I: klometiazol		K: 4/50 I: 0/50 RR 0,11 (0,01-2,01)	
6	Lucht et al., 2003	Randomiserad kontrollerad studie, open-label.	Patienter med alkoholabstinens	K: diazepam I1: klometiazol (I2: tiaprid)		K: 1/34 I1: 2/31	
7	Pålsson, 1986	Retrospektiv studie av patienter med delirium tremens.	Patienter med alkoholabstinens med delirium tremens i slutenvård i Helsingborg 1975-1980.	Klometiazol-behandling i jämförelse med behandling med icke-korstoleranta farmaka (karbamazepin, med eller utan tillägg av neuroleptika).		Visuellt beskrivet förhållande mellan läkemedelspolicy (klometiazol vs icke-korstoleranta preparat) och antal fall av delirium tremens.	Påfallande ökning i antalet fall av delirium tremens när klometiazol togs bort och ersattes med icke-korstoleranta preparat. Därefter minskade åter fallen då klometiazol återinfördes.

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Utfall/risk i kontroll-gruppen	Absolut ef-fekt/risk (K – I)	Relativ effekt/riskre-duktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka	Kommentarer
Incidens av ab-stinensepilepsi jämfört med pla-cebo	58 (2) #1, #2	10-33 procent	10-30 procent-heter		Otillräckligt (+) vetenskapligt un-derlag.	
Incidens av ab-stinensepilepsi jämfört med bensodiazepiner	229 (3) #3, #4	Endast ett fall inträf-fade.			Otillräckligt (+) vetenskapligt un-derlag	
Incidens av deli-rium tremens jämfört med bensodiazepiner	165 (2) #5, #6	3-8 procent	+3 till -8 procen-tenheter	Ingen signifikant skillnad i effekt.	Begränsat (++) vetenskapligt un-derlag	
	74 (1) #4	Inga fall inträffade.				
Incidens av deli-rium tremens (retrospektiv fall-studie) jämfört med icke-korsto-leranta preparat	476 (1) #7	Påfallande ökning i antalet fall av deli-rium tremens när klometiazol togs bort och ersattes med icke-korstole-ranta preparat. Där-efter minskade åter fallen då klome-tiazol återinfördes.			Begränsat (++) vetenskapligt un-derlag	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Incidens av abstinensepilepsi – klometiazol vs placebo**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	**Harfst et al., 1967 och Murphy et al, 1983**
Antal personer	58	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		I den ena studien bröts placebo-gruppen mycket tidigt på grund av tre abstinensepilepsianfall i gruppen. Efter att placebo-gruppen bröts fokuserade artikeln på de båda behandlade grupperna och inte på jämförelsen med placebo-gruppen. Någon egentlig statistisk jämförelse med placebo-gruppen görs därför inte varken för abstinensepilepsi eller för andra outcome-variabler. Dessutom hade flera patienter i klometiazol-gruppen medicinering med fenytoin på grund av tidigare abstinensepilepsi.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Den ena studien är alltför liten för att påvisa en skillnad avseende en händelse som inträffar i en mi-
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	

			noritet av patienterna. Sammantaget bygger underlaget endast på två studier med mkt få deltagare.
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Incidens av abstinensepilepsi – klometiazol vs bensodiazepiner.**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	
Antal personer	229	
Är studierna sammanfattade i SÖ	2 av 3	Minozzi et al., 2010 och Bonnet et al 2011

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		I två av studierna är studiedesignen relativt tillfredsställande (båda studierna är randomiserade, en dubbel-blind och en open-label). Den tredje studien är öppen, och patienter med vissa karakteristika (högre risk för abstinens-ep) allokerades automatiskt
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)	X	

			till ena gruppen (klonazepam). Övriga patienter verkar fördelas på så sätt att varannan patient fördelas till respektive typ av behandling. Studien är kontrollerad men grupperna ej identiska och någon egentlig randomisering sker inte. Klonazepam-gruppens patienter hade signifikant fler tidigare epilepsianfall och fler tidigare avgiftningar.
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Det totala antalet händelser (ett fall i en studie och inget i de andra, totalt ett fall hos 229 patienter) får betraktas som otillräckligt för att kunna dra slutsatser – således är inkluderade studier för små och ger därmed för dålig power för analys av detta outcome-mått.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		

Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Incidens av delirium tremens vid alkoholabstinensbehandling – effekt av klometiazol i jämförelse med bensodiazepiner**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	3	McGrath et al., 1975; Lucht et al., 2003, Bonnet et al, 2011	
Antal personer	239		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	2 av 3 är RCT
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		En av studierna är öppen, och patienter med svårare karakteristika allokerades automatiskt till ena gruppen. Övriga patienter verkar fördelas på så sätt att varannan patient fördelas till respektive typ av behandling. Studien är kontrollerad men grupperna ej identiska och någon egentlig randomisering sker inte. Klonazepamgruppens patienter hade signifikant fler tidigare epilepsianfall och fler tidigare avgiftningar. Grupperna är således inte jämförbara. Å andra sidan påverkar detta knappast utfallet, då inga fall av delirium tremens inträffade.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		

	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Det totala antalet händelser är litet. I Lucht's studie inträffar ett fall i respektive grupp. I McGrath's studie inträffar inget fall i klometiazol-gruppen (0 av 50 patienter) men fyra fall i bensodiazepingruppen (4 av 50). Således saknas tillräcklig power för att kunna dra egentliga slutsatser. Det kan inte uteslutas att en större patientpopulation i McGrath's studie t ex skulle ge ett signifikant samband till fördel för klometiazol, som nu uppvisar en tendens till förbättrad prevention men där resultaten är osäkra då de skulle förändras av t ex endast ett ytterligare fall om detta skulle inträffa i klometiazolgruppen.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Incidens av delirium tremens vid alkoholabstinensbehandling – retrospektiv observationsstudie**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	Pålsson, 1986
Antal personer	476	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		Retrospektiv studie.
	Observationsstudie (++)	++	
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Signifikansberäkningar saknas. Detta kompenseras till del av att resultaten visuellt är tydliga genom tre olika perioder med olika läkemedelspolicy.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpligt
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)	X	
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag		

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-04-23
Ämne: NR Missbruks- och beroendevård – Alkoholabstinens
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström/Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholberoende			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108340
Abstinens			
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab]	21503
Läkemedelsbehandling och läkemedel mot abstinens			
3.		(Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Seizures/drug therapy[MeSH] OR Anticonvulsants/therapeutic use[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Delirium/drug therapy[MeSH] OR "Chlormethiazole/therapeutic use"[Mesh] OR Clomethiazole[tiab] OR Benzodiazepines/therapeutic use[MeSH] OR benzodiazepine*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab]) OR ((pharmacologic*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention*[tiab])) OR (Antipsychotic*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab]))	160811
4.		1 AND 2 AND 3 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish	**34**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er, Tiab= söker i title- och abstractfälten
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Rad: C09

Tillstånd: Alkoholabstinens med risk för abstinensepilepsi och delirium tremens

Åtgärd: Antihistamin

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A: Incidens av abstinens-epilepsianfall	Effektmått B: Incidens av delirium tremens	Övrigt
1	Kaim et al., 1969	Randomiserad kontrollerad studie.	Alkoholabstinenta patienter i slutenvård (N=233 för aktuell jämförelse hydroxozin vs placebo).	K: placebo I1: hydroxizin, 100 mg intramuskulärt var 6:e timme dag 1, därefter minskande doser dag 2-10. (I2: chloridazepoxid I3: thiamin I4: chlorpromazine)	K: 9/130 = 7% I1: 8/103= 8%	K: 8/130 = 6% I1: 4/103 = 4%	Inga signifikanta skillnader mellan hydroxizin-gruppen och placebo-gruppen avseende abstinensepilepsi eller delirium tremens.

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka	Kommentarer
Incidens av abstinensepilepsi jämfört med placebo	233 (1) #1	7 %	+1 procentenhet	Inga signifikanta skillnader mellan hydroxizin och placebo.	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	

Incidens av delirium tremens jämfört med placebo	233 (1) #1	6 %	-2 procentenheter	Inga signifikanta skillnader mellan hydroxizin och placebo.	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Incidens av abstinensepilepsi och delirium tremens(Kaim et al., 1969)**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1		
Antal personer	233		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Patienter över 55 år exkluderades, vilket begränsar överförbarheten till vår kliniska vardag. Endast en studie.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpbart
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-04-23 **Ämne:** NR Missbruks- och beroendevård – Alkoholabstinens **Sökning gjord av:** Maja Kärrman Fredriksson **På uppdrag av:** Göran Nordström/Sven Andreasson			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholberoende			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108340
Abstinens			
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab]	21503
Läkemedelsbehandling och läkemedel mot abstinens			
3.		(Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Seizures/drug therapy[MeSH] OR Anticonvulsants/therapeutic use[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Delirium/drug therapy[MeSH] OR "Chlormethiazole/therapeutic use"[Mesh] OR Clomethiazole[tiab] OR Benzodiazepines/therapeutic use[MeSH] OR benzodiazepine*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab]) OR ((pharmacologic*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention*[tiab])) OR (Antipsychotic*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab]))	160811
4.		1 AND 2 AND 3 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish	**34**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er, Tiab= söker i title- och abstractfälten
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Rad: C10

Tillstånd: Alkoholabstinens med risk för abstinensepilepsi och delirium tremens

Åtgärd: Neuroleptika

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A: Incidens av abstinensepilepsianfall	Effektmått B: Incidens av delirium tremens	Övrigt
1	Mayo-Smith et al., 1997	Systematisk översikt (inkl. 2 studier) neuroleptika i jämförelse med placebo	Patienter med alkoholabstinens (N=262)	K: placebo I: neuroleptika av fentiazintyp	K: 9/141 = 6% I: 14/121 = 12% P=0,19	K: 9/141 = 6% I: 8/121 = 7% P=0,92	
2	Mayo-Smith et al., 1997	Systematisk översikt (inkl. 3 studier för epilepsi, 2 för delirium tremens) neuroleptika i jämförelse med bensodiazepiner	Patienter med alkoholabstinens. (N=316)	K: bensodiazepiner I: neuroleptika av fentiazintyp	K: 1/161 = 1% I: 19/155 = 12% RR 12,6 (1,6-94)	K: 1/127 = 1% I: 8/121 = 7% RR 7,4 (0,9-54)	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka	Kommentarer
Incidens av abstinensepilepsi, jämfört med placebo	262 (2) #1	6 procent	6 procentenheter	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	Måttligt starkt vetenskapligt stöd för att neuroleptika ej ger bättre skydd mot abstinensepilepsi än placebo.	Incidens av abstinensepilepsi, jämfört med placebo

Incidens av abstinensepilepsi, jämfört med bensodiazepiner	316 (3) #2	1 procent RR 12,6 (1,6-94)	11 procentenheter	Måttligt starkt (++++) vetenskapligt underlag.	Måttligt starkt vetenskapligt stöd för att neuroleptika ger sämre skydd mot abstinensepilepsi än vad bensodiazepiner gör.	Incidens av abstinensepilepsi, jämfört med bensodiazepiner
Incidens av delirium tremens jämfört med placebo	262 (2) #1	6 procent	1 procentenhet	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	Måttligt starkt vetenskapligt stöd för att neuroleptika ej ger bättre skydd mot delirium tremens än placebo.	Incidens av delirium tremens jämfört med placebo
Incidens av delirium tremens jämfört med bensodiazepiner	248 (2) #2	1 procent RR 7,4 (0,9-54)	6 procentenheter	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	Måttligt starkt vetenskapligt stöd för att neuroleptika ger sämre skydd mot delirium tremens än vad bensodiazepiner gör.	Incidens av delirium tremens jämfört med bensodiazepiner

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Prevention av delirium tremens och abstinensepilepsi (neuroleptika vs placebo)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	262	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Mayo-Smith et al., 1997 (systematisk översikt)

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Sereny's och Kalant's studie var endast singel-blind, medan Kaim's var dubbel-blind. Randomiseringen i Sereny och Kalant's studie skedde endast genom att konsekutiva patienter erhöll behandlingen som stod närmast i tur.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		I den ena studien (Kaim et al., 1969) exkluderades patienter över 55 år, vilket kan begränsa överförbarheten till vår kliniska vardag.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		

Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Prevention av abstinensepilepsi (neuroleptika vs bensodiazepiner)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	
Antal personer	316	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Mayo-Smith et al., 1997 (systematisk översikt)

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Sereny's och Kalant's studie var endast singel-blind, medan Kaim's var dubbel-blind. Randomiseringen i Sereny och Kalant's studie skedde endast genom att konsekutiva patienter erhöll behandlingen som stod närmast i tur.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		I en av studierna (Chambers och Schultz, 1965) ingick patienter med delirium tremens. Detta skiljer sig från de övriga två studierna, men kan betraktas som en grupp med alkoholabstinens av svårare slag och med högre risk för abstinensepilepsi, men i så fall i båda grupperna. I den ena studien (Kaim et al., 1969) exkluderades patienter över 55 år, vilket kan begränsa överförbarheten till vår kliniska vardag.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		

Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Prevention av delirium tremens (neuroleptika vs bensodiazepiner)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	248	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Mayo-Smith et al., 1997 (systematisk översikt)

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Sereny's och Kalant's studie var endast singel-blind, medan Kaim's var dubbel-blind. Randomiseringen i Sereny och Kalant's studie skedde endast genom att konsekutiva patienter erhöll behandlingen som stod närmast i tur.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		

Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		I den ena studien (Kaim et al., 1969) exkluderades patienter över 55 år, vilket kan begränsa överförbarheten till vår kliniska vardag.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-04-23
Ämne: NR Missbruks- och beroendevård – Alkoholabstinens
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström/Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholberoende			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108340
Abstinens			

2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab]	21503
Läkemedelsbehandling och läkemedel mot abstinens			
3.		(Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Seizures/drug therapy[MeSH] OR Anticonvulsants/therapeutic use[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Delirium/drug therapy[MeSH] OR "Chlormethiazole/therapeutic use"[Mesh] OR Clomethiazole[tiab] OR Benzodiazepines/therapeutic use[MeSH] OR benzodiazepine*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab]) OR ((pharmacologic*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention*[tiab])) OR (Antipsychotic*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab]))	160811
4.		1 AND 2 AND 3 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish	**34**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er, Tiab= söker i title- och abstractfälten

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Rad: C11

Tillstånd: Svår alkoholabstinens (delirium tremens)

Åtgärd: Bensodiazepiner

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A: Mortalitet	Effektmått B: Uppnådd symptomkontroll ('global assessment of outcome')	Effektmått C: Duration av delirium tremens	Effektmått D: Svårighetsgrad av delirium tremens	Effektmått E: Tid till symptomkontroll.	Övrigt
1	Chambers och Schultz, 1965	RCT	N = 103	K: promazin + kloralhydrat I1: diazepam I2: chlordiazepoxid	K: 0/34 I1: 0/35 I2: 0/34					Inga dödsfall, relativt liten studie för detta outcome-mått.
2	Kaim och Klett, 1972		N = 188	K1: perfenazin K1: pentobarbital K3: paraldehyd I1: chlordiazepoxid	K1: 0/46 K2: 0/46 K3: 0/41 I1: 0/55	Inga signifikanta skillnader.	Inga signifikanta skillnader.	Inga signifikanta skillnader.		Inga dödsfall, relativt liten studie för detta outcome-mått. Mycket få fall som ej svarade på behandling. Duration, svårighetsgrad och ett kombinationsmått för dessa variabler visade inga signifikanta skillnader.

3	Thompson et al., 1975	RCT	N = 34	K: paraldehyd (rektalt) I1: diazepam (iv)	K: 2/17 I1: 0/17	K: 12/17 I1: 17/17 Ingen signifikans-beräkning framgår.			Värden utläses ur en graf och är ej exakta (ca 0,6 vs 1,4 h), men signifikans-beräkning finns (p = 0,02).	Trots litet material två dödsfall i paraldehyd-gruppen (båda avled av oklara orsaker kort efter avslutad läkemedels-behandling). Ingen signifikans-beräkning gjordes avseende mortalitet. En signifikant skillnad avseende tid till effekt: diazepam förkortade tiden till symptom-kontroll (lugn men vaken patient) jämfört med paraldehyd. Andelen patienter som uppnådde symptomkontroll var större (100%) i diazepam-gruppen än i paraldehyd-gruppen, men någon signifikans-testning framgår ej.
4	Kramp och Rafaelsen, 1978	RCT	N = 30	K: barbital I1: diazepam	K: 0/17 I1: 0/13	K: 15/17 I1: 6/13 p < 0,05				Inga dödsfall, liten studie. Materialet är större men 30 personer hade fullt utvecklat delirium tremens och har inkluderats här. Signifikant fler patienter i barbital-gruppen uppnådde tillfredsställande symptomkontroll jämfört med diazepam-gruppen.

5	Mayo-Smith et al., 2004	Meta-analys (sedativa/ hypnotika inkl bensodiazepiner vs neuroleptika), inkl fem studier (N=386)	Patienter med delirium tremens.	K: neuroleptika I1: sedativa/ hypnotika (bensodiazepiner, paraldehyd, paraldehyd + kloralhydrat, pentobarbital)	K: 8/125 = 6% I1: 1/261 = 0% RR 6,6 (1,2-34,7)					Lägre mortalitet vid delirium tremens med sedativa/ hypnotika än med neuroleptika.

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens #**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/-riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka**	**Kommentarer**
A - Mortalitet	355 (4) #1-4				Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Ingen signifikant effekt i jämförelse med aktuella preparat i kontrollgrupp.
B – Uppnådd symptom-kontroll (’global assessment of outcome’)	30 (1) #4	15/17 = 0,88	0,88 – 0,46 = 0,42	0,42 / 0,88 = 0,48	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Signifikant sämre effekt i jämförelse med barbital i en liten studie. Övriga två studier (en utan signifikanta skillnader och en studie där signifikanstestning saknas) redovisas ovan men inte här.
C – Duration av delirium tremens	188 (1) #2				Begränsat (++) vetenskapligt underlag	Ingen signifikant effekt i jämförelse med aktuella preparat i kontrollgrupp
D - Svårighetsgrad av delirium tremens	188 (1) #2				Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Ingen signifikant effekt i jämförelse med aktuella preparat i kontrollgrupp
E - Tid till symptom-kontroll	34 (1) #3				Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Kortare tid till symptomkontroll med diazepam i jämförelse med paraldehyd.

F – Mortalitet i meta-analys (sedativa/ hypnotika vs neuroleptika)	386 (5) #5				Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	Lägre mortalitet med sedativa/hypnotika (av bensodiazepintyp och liknande preparat) i jämförelse med neuroleptika.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Mortalitet**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	4	
Antal personer	355	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		

		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Kunskap om mortalitet vid olika behandlingar av delirium tremens kan inte från dessa studier överföras till klinisk praxis, här ingår jämförelser med preparat som inte är aktuella att använda i vår setting i dag (paraldehyd, barbital).
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Studierna alltför små för att ge power för analys avseende detta utfallsmått. Mortalitet är ovanligt numera vid behandling av det här tillståndet och en jämförande studie skulle kräva mycket större populationer. I det närmaste inga fall inträffar (noll fall i aktivt behandlade grupper och två fall i en av kontrollgrupperna).
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Duration av delirium tremens**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1	Kaim och Klett, 1972	
Antal personer	188		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		En betydande begränsning är att den bensodiazepin som studeras (chlordiazepoxid) inte används i vår setting i dag och att den här också jämförs med substanser som inte heller är aktuella för användning på indikationen. Detta gör att resultaten är svåra att omedelbart överföra till dagens kliniska praxis.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	

	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Svårighetsgrad av delirium tremens**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	Kaim och Klett, 1972
Antal personer	188	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		En betydande begränsning är att den bensodiazepin som studeras (chlordiazepoxid) inte används i vår setting i dag och att den här också jämförs
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	

			med substanser som inte heller är aktuella för användning på indkationen. Detta gör att resultaten är svåra att omedelbart överföra till dagens kliniska praxis. Vidare bygger utfallsmåttet på personalens uppfattning om huruvida deliriet var ”mildare än genomsnittet”, ”genomsnittligt”, ”svårare än genomsnittet” eller ”mycket allvarligt”.
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Uppnådd tillfredsställande symptomkontroll**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	30	Jämförelse diazepam vs barbital

Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	Studien beskrivs som dubbel-blind men det framgår inte tydligt att det skedde en egentlig randomisering.
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Oklart huruvida studien var randomiserad eller ej.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Studieresultaten är svårtolkade då olika administrationssätt användes i de båda grupperna. Utfallsmåttet (”effekt”) är godtyckligt definierat och redovisas dikotomt som tillfredsställande eller ej tillfredsställande. I studien redovisas ett flertal resultatmått som inte är signifikanta och som inte helt står i överensstämmelse med detta effektmått.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie med få deltagare.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		

	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Tid till symptomkontroll**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1		
Antal personer	34	Diazepam vs paraldehyd	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Resultatredovisningen är något svår att följa. Data delas upp mellan patienter utan respektive med samtidig kroppslig sjukdom, och signifikanstestningen redovisas för respektive grupp separat. Data redovisas inte exakt utan i två grafer.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Även om diazepam uppvisar kortare tid till symptomkontroll, skiljer sig sedan inte grupperna åt i en jämförelse av symptomduration, vilket får anses försvaga tillförlitligheten i sambandet.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpbart
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie med få deltagare.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
	Inga problem (ej avdrag)		

Publikations- och/eller rapporteringsbias	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Mortalitet med bensodiazepiner och liknande sedativa/hypnotika i jämförelse med neuroleptika**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	5		
Antal personer	386		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Mayo-Smith et al., 2004	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		En begränsning är att i tre av fem studier inträffar inga dödsfall i någon av grupperna.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Meta-analysen sammanfattar en typ av preparat som är sedativa/hypnotika. Emellertid inkluderar detta också preparat som i dag inte finns för klinisk användning. Detta kan anses vara en begränsning då inte alla de studerade preparaten skulle
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		

			kunna användas i vår setting i dag, men detta ska ställas mot intentionen i analysen att studera dödlighet med denna större preparatgrupp i förhållande till en helt annan preparatgrupp. Det kan inte heller uteslutas att dessa äldre studier (den äldsta från 1959 och den nyaste från 1972) gjordes under betingelser som påverkar dödligheten med given behandling och som är annorlunda i dag.
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Resultaten drivs till stor del av den ena av de två studier där dödsfall inträffar, och där dödligheten är hög i neuroleptika-gruppen (6 av 17) och klart lägre i sedativa/hypnotika-gruppen (1 av 22).
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag.	

	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag		

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-04-23
Ämne: NR Missbruks- och beroendevård – Alkoholabstinens
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström/Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholberoende			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108340
Abstinens			
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab]	21503
Läkemedelsbehandling och läkemedel mot abstinens			
3.		(Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Seizures/drug therapy[MeSH] OR Anticonvulsants/therapeutic use[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Delirium/drug therapy[MeSH] OR "Chlormethiazole/therapeutic use"[Mesh] OR Clomethiazole[tiab] OR Benzodiazepines/therapeutic use[MeSH] OR benzodiazepine*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab]) OR ((pharmacologic*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention*[tiab])) OR (Antipsychotic*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab]))	160811
4.		1 AND 2 AND 3 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish	**34**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er, Tiab= söker i title- och abstractfälten
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Rad: C12

Tillstånd: Svår alkoholabstinens (delirium tremens)

Åtgärd: Klometiazol (Heminevrin)

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A: Abstinenssymptom	Effektmått B: Mortalitet	Effektmått C: Symptomduration	Övrigt
1	Caspari et al., 1992	Öppen kontrollerad studie.	Patienter med alkoholrelaterat delirium tremens i slutenvård (N=41).	K: klorazepat (bendodiazepin) intravenöst (n=20) under upp till fem dygn – individuell dosering, som mest i genomsnitt 400 mg/dygn dag 2 och som lägst ca 200 mg/dygn dag 5 I1: klometiazol intravenöst (n=21) under upp till fem dygn – individuell dosering, som högst ca 750 ml/dygn dag 1-2 och som lägst ca 450 ml/dygn dag 5 (tyvärr anges doseringen på detta sätt och läkemedlets koncentration i mg/ml framgår ej).	Inga signifikanta skillnader i symptom (hjärtfrekvens, blodtryck), behov av tilläggsmedicinering eller komplikationer.			Effekten av klometiazol jämförbar med bensodiazepinpreparatet klorazepat. Studien syftade till att pröva en bensodiazepiner i jämförelse med rådande standardbehandling (klometiazol).

2	Schied et al., 1986	Retrospektiv observat-ions-studie	Patienter med delirium tremens (N=368)	Retrospektiv genom-gång av samtliga fall av delirium tremens före in-förandet av klometiazol (1948-1964, n=132) re-spektive efter införandet av klometiazol (1964-1983, n=239).		Påfallande minskning av dödlighet från åt-minstone 15% till 1,7%.	Kortare duration av delirium tre-mens med klo-metiazol (3,3 vs 3,95 dagar). Dessvärre fram-går ingen signifi-kans-beräkning.	
3	Giacobini och Salum	Retrospektiv observat-ions-studie (case-serie)	Patienter med delirium tremens (N=434)	Retrospektiv genom-gång av samtliga fall av delirium tremens före och efter införandet av klometiazol.		Minskning av dödlighet från 14% före införandet av läkeme-dels-be-handling till 0% med klo-metiazol		
4	Huhn och Böcker, 1966	Retrospektiv observat-ions-studie (case-serie)	Patienter med delirium tremens (N=ca 380)	Retrospektiv genom-gång av samtliga fall av delirium tremens före och efter införandet av klometiazol.		Minskning av dödlighet från ca 16% före införan-det av klo-metiazol (be-handling med neuro-leptika/reser-pin) till 4% med klome-tiazol.		
5	Benuzzi och Müller, 1967	Retrospektiv observat-ions-studie (case-serie)	Patienter med delirium tremens (N=131)	Jämförelse av tre grup-per som har behandlats med bensodiazepiner (n=63), neuroleptika (n=39) respektive klome-tiazol (n=29).		Bzd: 12/63 (19%, varav sex fall, 10%, i akut fas). Neurolepti-kum: 3/39		

						(8%, samtliga i akut fas) Klometiazol: 0/29 (0%). Ingen signifikansberäkning framgår.		
6	Athen et al., 1977	Retrospektiv observations-studie (case-serie)	Patienter med delirium tremens (N=148)	Jämförelse av två grupper som har behandlats med neuroleptika (n=67) respektive klometiazol (n=81).		Neuroleptika: 4/67 (6%) Klometiazol: 0/81=0% p<0,05	Kortare duration av delirium tremens med klometiazol: 70 vs 90 h (p<0,005).	
7	Feuerlein och Reiser, 1986	Retrospektiv observations-studie (case-serie)	Patienter med delirium tremens (N=778)	Regressionsanalys av riskfaktorer för död i delirium tremens.		Låg mortalitet associerad med klometiazol-behandling (i förhållande till behandling med neuroleptika)		

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens #**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka**	**Kommentarer**
Symptom	41(1) #1			Inga signifikanta skillnader.	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Inga signifikanta skillnader i effekt mellan

						klometiazol och klorazepat.
Mortalitet	1182 (3) #2-4			Dödlighet bland samtliga fall av DT minskat från 16-14% till 0-4% efter att klometiazol infördes.	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	
	279 (2) #5-6	Bensodiazepiner: 19% Neuroleptika: 6-8%	Bensodiazepiner: 19 procent-enheter Neuroleptika: 6-8 procent-enheter			

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Behandling av symptom vid delirium tremens.**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	Caspari et al., 1992
Antal personer	41	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		Studien är öppen och ej randomiserad. Enstaka patienter med lungsjukdom kunde inte behandlas med klometiazol utan hamnade automatiskt i klorazepat-gruppen.
	Observationsstudie (++)	++	
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en studie.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpbart.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Studien är relativt liten och power således begränsad för att påvisa signifikanta skillnader.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Mortalitet**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	5		
Antal personer	1461		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		
	Observationsstudie (++)	++	
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Enda betydande skillnaden i de kontrollerade studierna är att klometiazol som infusion delvis användes. I fallstudierna ligger studieperioden långt tillbaka i tiden, men det aktuella tillståndet får anses vara så uttalat, definierbart och avgränsbart att den kliniska relevansen består. En begränsning är dock att infusion av klometiazol delvis användes, vilket skiljer sig från i dag. Dosering och patientkarakteristika beskrivs inte särskilt detaljerat i alla studier.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		

Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		Sammanlagt ett stegs avdrag för studiekvalitet och överförbarhet.
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		Uppgradering med ett steg.
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)	X	
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-04-23
Ämne: NR Missbruks- och beroendevård – Alkoholabstinens
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström/Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholberoende			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108340
Abstinens			
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh]))	21503

		OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab]	
Läkemedelsbehandling och läkemedel mot abstinens			
3.		(Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Seizures/drug therapy[MeSH] OR Anticonvulsants/therapeutic use[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Delirium/drug therapy[MeSH] OR "Chlormethiazole/therapeutic use"[Mesh] OR Clomethiazole[tiab] OR Benzodiazepines/therapeutic use[MeSH] OR benzodiazepine*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab]) OR ((pharmacologic*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention*[tiab])) OR (Antipsychotic*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab]))	160811
4.		1 AND 2 AND 3 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish	**34**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er, Tiab= söker i title- och abstractfälten
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Rad: C13

Tillstånd: Svår alkoholabstinens (delirium tremens)

Åtgärd: Neuroleptika

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Mortalitet vid delirium tremens	Behandlingsframgång vid delirium tremens	Övrigt
1	Mayo-Smith et al., 2004	Meta-analys (fem studier, N=386)	Patienter i alkoholabstinens.	K: sedativa/ hypnotika I1: neuroleptika	RR 6,6 (1,2-34,7)		Signifikant förhöjd dödlighet för patienter med delirium tremens som behandlades med antipsykotika, i jämförelse med patienter behandlade med sedativa preparat.
2	Kaim och Klett, 1972	Randomiserad kontrollerad studie.	N = 188, manliga patienter med delirium tremens.	K1: chlordiazepoxid K1: pentobarbital K3: paraldehyd I1: perfenazin		Inga signifikanta skillnader	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)	Kommentarer

Mortalitet vid delirium tremens, i jämförelse med sedativa preparat	386 (5) #1			RR 6,6 (1,2-34,7)	Begränsat (++) vetenskapligt underlag.	Antipsykotika framstår i meta-analys som associerade med en påtagligt högre risk för död jämfört med sedativa preparat i behandlingen av delirium tremens.
Behandlingsframgång och duration av delirium tremens i jämförelse med sedativa preparat	188 (1) #2			Inga signifikanta skillnader.	Begränsat (++) vetenskapligt underlag.	Inga signifikanta skillnader mellan perfenazin och olika sedativa preparat avseende behandling av symptom vid delirium tremens.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Mortalitet vid delirium tremens i jämförelse med bensodiazepiner och liknande sedativa/hypnotika**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	5	
Antal personer	386	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Mayo-Smith et al., 2004

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		En begränsning är att i tre av fem studier inträffar inga dödsfall i någon av grupperna.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Meta-analysen sammanfattar en typ av preparat som är sedativa/hypnotika. Emellertid inkluderar detta också preparat som i dag inte finns för klinisk användning. Detta kan anses vara en begränsning då inte alla de studerade preparaten skulle kunna användas i vår setting i dag, men detta ska ställas mot intentionen i analysen att studera dödlighet med denna större preparatgrupp i förhållande till en helt annan preparatgrupp. Det kan inte heller uteslutas att dessa äldre studier (den äldsta från 1959 och den nyaste från 1972) gjordes under betingelser som påverkar dödligheten med given behandling och som är annorlunda i dag.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Inga data talar emot det sammanfattande resultatet, men i tre av fem studier sker inga dödsfall. Resultaten drivs till stor del av den ena av de två studier där dödsfall inträffar, och där dödligheten är hög i neuroleptika-gruppen (6 av 17) och klart lägre i sedativa/hypnotika-gruppen (1 av 22).
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	0	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		

Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	0	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag.	

Effektmåttet:	**Behandlingsframgång och duration av delirium tremens jämfört med sedativa preparat**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1	Kaim och Klett, 1972	
Antal personer	188		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	.
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	0	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Ett antipsykotiskt preparat (perfenazin) jämförs med två preparat som i vår setting i dag inte används (paraldehyd och barbital), samt med en bendodiazepin (chlordiazepoxid) som inte heller används längre. Detta gör resultaten svåra
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		

			att omedelbart överföra till dagens kliniska praxis. Utfallsmåttet svårighetsgrad bygger på personalens uppfattning om huruvida deliriet var ”mildare än genomsnittet”, ”genomsnittligt”, ”svårare än genomsnittet” eller ”mycket allvarligt”.
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	0	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	- 1	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	Ej relevant.	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-04-23
Ämne: NR Missbruks- och beroendevård – Alkoholabstinens
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström/Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholberoende			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic	108340

		Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	
Abstinens			
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab]	21503
Läkemedelsbehandling och läkemedel mot abstinens			
3.		(Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Seizures/drug therapy[MeSH] OR Anticonvulsants/therapeutic use[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Delirium/drug therapy[MeSH] OR "Chlormethiazole/therapeutic use"[Mesh] OR Clomethiazole[tiab] OR Benzodiazepines/therapeutic use[MeSH] OR benzodiazepine*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab]) OR ((pharmacologic*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention*[tiab])) OR (Antipsychotic*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab]))	160811
4.		1 AND 2 AND 3 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish	**34**
Uppdateringssökning 2014-03-27			
5.		4 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish, Publication date from 2012/04/23	**10**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er, Tiab= söker i title- och abstractfälten

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Rad: C14

Tillstånd: Alkoholberoende

Åtgärd: Disulfiram (Antabus)

Granskare: Sven Andreasson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Andel helnyktra	Dagar till återfall i alkohol- konsumtion	Alkoholkonsumtion föregående 6 månadersperiod (enl ober bedömare)	Alkoholkonsumtion senaste 4 veckorna (enl ober bedömare)	Gamma GT IU/l	Övrigt
1	Chick J (1992)	RCT, ITT, multicenterstudie med 7 deltagande centra. 6 månaders be- handling n= 126 patienter varav 64 fick Disulfiram och 62 fick C- vitamin. Patienterna var ej blindade för behand- lingen. Uppgifter om alkoholkonsumt- ion och läkeme- delsintag inhämtades från	Behandlingssökande patienter, med erfarenhet av återfall efter tidigare behandling. Ingen formell diagnos enl DSM eller ICD angiven i rapporten. 84% män; medianålder 43 år; 65% arbetslösa; 46% sammanboende med partner. Ex-	K: dagligt övervakat intag av vitamin C. Intaget övervakades av part- ner, annan anhörig, arbets- kollega eller personal på alkoholmottag- ning. I övrigt erbjöds ett brett spektrum av behandlingsinsatser, bl.a. familjeterapi, AA-kontakt, stödsamtal.			K: Baseline: 2916 units* Minskning efter 6 månader: -1448 units I1: Baseline: 3001 units Minskning efter 6 månader: -2572 units Skillnad i minskning K – I1: -1124 (SD -1620 till – 84); p=0.04	K: Baseline: 325 units* Minskning efter 6 månader: -199 units I1: Baseline: 395 units Minskning efter 6 månader: -281 units Skillnad i minsk- ning K – I1: -82 (SD --185 till 80); p=0.92	K: Baseline: 51 Förändring efter 6 måna- der: +13 I1: Baseline: 49 Förändring efter 6 måna- der: -21 Skillnad K – I1: -34 (SD -74 till -7); p=0.02 Stort bortfall från provtag- ning;	Oberoende bedömare fann något mindre skillnader mellan intervent- ions- och kontrollgrupperna än såväl egenrapport från patienter som rapport från de närstå- ende som stod för det övervakade tablettintaget Avtagande skillna- der mellan inter- vent- ions- och kontrollgrupperna,

		patien- ter och en infor- mant, oftast partner. Blod- prover togs för alkoholmarkö- rer (MCV och GGT) Därtill bedömdes ut- fall av en blin- dad, ober- oende bedö- mare.	klusion: gravi- ditet, svåra psykiatriska eller soma- tiska tillstånd, annat drog- missbruk.	I1: dagligt övervakat in- tag av 200 mg Disulfi- ram. Samma form av över- vakat intag som i kontroll- gruppen. I öv- rigt er- bjöds samma behand- linginslag som kontrollgrup- pen			*unit = 8-9 gram eta- nol		57% tog prover både vid baseline och vid 6 månader. Dock ingen skillnad i bortfall mel- lan kontroll och inter- ventions- grupperna	må- nad för må- nad. Sista måna- den ingen sign skillnad, talande för avtagande behand- lingseff- fekt över tid.
2	Jørgen- sen, 2011	SÖ, 11 RCT- studier, varav 10 med ITT, publi- cerade 1979- 2010; 1 527 pa- tienter inklude- rade. Mellan 26 och 605 pa- tienter per stu- die. Medi- an- värde för com- pliance avse- ende tablettintag 85% (variation 19- 100); median- värde för upp- följning var 93% (variation 18- 100). Studie- längd varie- rade mellan 2	Vårdsökande patienter från Indien (4 stu- dier), Danmark (2 studier), USA (2 stu- dier), och 1 studie vardera från Österrike, Finland och Italien. Patien- ter över 15 års ålder; >85% män. 6/11 stu- dier in- klude- rade pat med al- koholbero- ende enligt DSM IV; 2/11 hade alko- holbe- ro- ende enligt	K: i) placebo (riboflavin) ii) 0 behand- ling iii) annan be- handling (Nal- trexon, Acamprosat; Topiramat, GHB). I 10/11 studier kombi- nerades farma- kabe- handling med psyko- soci- al be- handling. I1: Disulfiram i olika doser gavs övera- kat eller utan över- vakning	10 studier med detta ef- fekt- mått: 6 studier fin- ner sign större andel helnyktra i behandling med DIS än i jämförelse- grupperna som i 1 fall fick placebo, i ett fall inte fick någon behand- ling och i fyra fall fick be- handling med annat lä- keme- del Naltrexon (2	7 studier med detta ef- fekt- mått: 5 studier fin- ner längre tid till återfall med DIS än i jämfö- relse- grupper, som i 2 fall fick behand- ling med Nal- trexon, i 2 fall med Acamprosat och i 1 fall med Topiramat. I 2 studier, 1 där kontroll- gruppen inte fick någon				

		och 12 månader; median 8 månader.	ICD-10; 2 hade skadligt bruk/beroende och 1 hade riskbruk.		studier; Acamprosat och Topiramat). I 4 studier ses icke-sign större andel helnyktra. 1 studie saknar ITT-ansats.	behandling, och 1 där kontroll- gruppen fick placebo, sågs icke signifikant längre tid till återfall.				

	Jørgen-sen, 2011		Sex studier jmfr Disulfiram med annan farmako- logisk behand-ling. Ingen meta-analys ge-nomförd i översikten.	K: Annan far-makologisk behand-ling (Nal-trexon, Akampro-sat, Topira-mat, GHB) I: Disulfiram i olika doser övervakat (5 studier) eller utan övervak-ning (1 stu-die)	De Sousa 2004 (n=100) I: 86% K: 44% p= 0,0002 De Sousa 2005 (n=100) I: 88% K: 46% p= 0,0002 De Sousa 2008 (n=100) I: 90% K: 56% p= 0,0002 De Sousa 2008 (n=58) I: 79% K: 52% p= 0,0001 Nava 2006 (n=86) I: 40% K1: 65% K2: 49% p= 0,08	De Sousa 2004 (n=100) I: 119 K: 63 p= 0,02 De Sousa 2005 (n=100) I: 123 K: 71 p= 0,0001 De Sousa 2008 (n=100) I: 133 K: 79 p= 0,0001 De Sousa 2008 (n=58) I: 84 K: 51 p= 0,0001 Laaksonen 2008 (n=243) I: 30 K1: 16 K2: 11 p= 0,0002 Nava 2006 (n=86) I: 3 K1: 4 K2: 7 p= 0,08				Fyra av studierna inkluderar enbart män. Dessutom genomförda av samma forskar-grupp. Utvärde-rare ej blindade. Definit- ion av nykterhet inklu-derade viss kon-sumtion.

	Jørgen-sen, 2011		Tre studier jämför Disul-firam med placebo.	K: Pla-cebo I1: Disulfiram i olika doser utan över-vakning	Fuller 1979 (n=128) I1: 21% I2: 25% K: 12% p>0,1 Fuller 1986 (n=605) I1: 19% I2: 22% K: 16% P=0,25 I: 54% K:15% p= 0,0063 OR 1.59 (1.07-2.37) För de två stu- dier vars upp- följ-ningstid var 12 måna-der OR=1,48 (0,98-2,23) Niederho-fer 2003 (n=26)					Låg följsamhet till behandling i studierna.

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (I – K)**	**Relativ effekt/-riskreduktion ((I – K) / I)**	**Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)**	**Kommentarer**
Andel helnyktra jämfört med placebo (endast icke-övervakad disulfi- ram)	759; 3 studier; (#2) metaanalys 4.1	Andel helnyktra patienter K: 39/254=15,4%	I – K 22.0%-15,4% = 6,6%	(0,22-0,154)/0,22 = -30.0% Metaanalys: OR 1.59 (1.07-2.37)	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	
Andel helnyktra jämfört med annan farmakologisk behandling	444 (5) #2	49-65%	-25 procentenheter till +42 procentenheter		Starkt (++++) vetenskapligt underlag	Signifikant effekt till interventions- gruppens fördel i fyra studier, icke-signifikant skillnad (till interventionsgruppens nackdel) i en studie.
Dagar till återfall jämfört med an- nan farmakologisk behandling	687 (6) #2	7-79	-4 dagar till +56 dagar		Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	Signifikant effekt till interventions- gruppens fördel i fem studier, icke- signifikant skillnad (till interventionsgruppens nackdel) i en studie.

Minskning alko- holkon- sumtion före- gående 6 månaderspe- riod	126; 1 studie; (#1)	K: -1448 units	I – K = -1124 (95% k.i. -1620 - -84)	(-2572- -1448)/- 2572 = -43,7%	Starkt (++++) veten- skapligt underlag	K= vitamin C I= DIS
Minskning al- koholkon- sumtion sen- aste 4 veck- orna	126; 1 studie; (#1)	K: -199 units	I – K = -82 (95% k.i. -185 - 80)	(-281- -199)/-281 = -29,2% (NS)	Starkt (++++) veten- skapligt underlag	K= vitamin C I= DIS
Gamma GT IU/l	126; 1 studie; ((#1)	K: +13	I – K = -34 (SD -74 till - 7); p=0.02	(-21-13)/-21 = 1,62	Begränsat (++) veten- skapligt underlag	K= vitamin C I= DIS Stort bortfall från prov- tagning; 57% tog prover både vid base- line och vid 6 måna- der. Dock ingen skill- nad i bortfall mellan kontroll och inter- ventionsgrupperna

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Andel helnyktra jämfört med placebo**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	Metaanalys 4.1 i SÖ (#2)
Antal personer	759	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Stort bortfall i en av de tre studierna (dock den minsta studien).
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast 9/759 pat var kvinnor
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	I2 = 34%
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporte- ringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	x	
Övriga kommentarer			I metaanalys har endast fixed effects beräknats
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av	Starkt (++++)		
	Måttligt starkt (+++)		

evidensstyrka	Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	

Effektmåttet:	**Minskning alkoholkonsumtion föregående 6 månader**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	Multicenterstudie (#1)
Antal personer	126	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		

		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	Multicenterstudie
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporte- ringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++++	

Effektmåttet:	**Andel helnyktra jämfört med annan farmakologisk behandling**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	5	Ingår i SÖ (#2)
Antal personer	444	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Utvärderare ej blindade.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Fyra av studierna inkluderar enbart män och definition av nykterhet inkluderade viss konsumtion. Studierna är dessutom genom- förda av samma forskargrupp, i Indien.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporte- ringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av	Starkt (++++)	++++	
	Måttligt starkt (+++)		

evidensstyrka	Begränsat (++) eller		
	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag		

Effektmåttet:	**Dagar till återfall jämfört med annan farmakologisk behandling**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	6	Ingår i SÖ (#2)	
Antal personer	687		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Finska studien: ITT genomförs utan imputation av missing values; stort bortfall efter första fasen på 12 v gör långtidsresultaten svårtolkade. Utvärderare ej blindade.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		4 studier genomförda av samma grupp i Indien; 1 italiensk studie; 1 finsk studie
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	+++	

Effektmåttet:	**Minskning alkoholkonsumtion senaste 4 veckorna**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1	Multicenterstudie (#1)	
Antal personer	126		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporte- ringsbias	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
	Starkt (++++)		

Summering av evidensstyrka	Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++++	

Effektmåttet:	Gamma GT IU/l		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1	Multicenterstudie (#1)	
Antal personer	126		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Stort bortfall från provtagning; 57% tog prover både vid baseline och vid 6 månader. Dock ingen skillnad i bortfall mellan kontroll och interventionsgrupperna
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)	X	
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporte- ringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-08-20
Ämne: Alkoholberoende**-** disulfiram vid behov
Ämne: Alkoholberoende disulfiram utan övervakning
Ämne: Alkoholberoende disulfiram med övervakning
Ämne: Alkoholberoende implantat av disulfiram
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH] OR alcohol-related disorders[MeSH]	123937
2.	FT/TIAB	((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]	40029
3.		1 OR 2	128583
4.	MeSH, FT/TIAB	Disulfiram[MeSH] OR Alcohol deterrents[Pharmacological action] OR disulfiram OR antabus OR antabuse	4584
5.	MeSH, FT/TIAB	"acamprosate" [Supplementary Concept] OR acamprosate	590
6.	MeSH, FT/TIAB	"Naltrexone"[Mesh] OR naltrexone	7453
7.	MeSH, FT/TIAB	Medication Adherence[MeSH] OR Supervised[tiab] OR supervision[tiab] OR unsupervised[tiab] OR non supervised[tiab] OR monitoring[tiab] OR adherence[tiab] OR un supervised[tiab] OR supervising[tiab]	351958
8.		(4 OR 5 OR 6) AND 7	302
9.		8 Filters: Randomized Controlled Trial	**55**
10.		8 Filters: Systematic Reviews	**27**
11.	MeSH, FT/TIAB	Implant*[tiab] OR subcutan*[tiab] OR depot[tiab] OR Injections, Subcutaneous[MeSH]	370592
12.		4 AND 11	137
13.		12 Filters: Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial	**7**

14.	MeSH, FT/TIAB	(Alcoholism/drug therapy[MeSH] OR Alcohol drinking/drug therapy[MeSH] OR "Disulfiram"[Mesh] OR "Alcohol Deterrents" [Pharmacological Action] OR "acamprosate" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "topiramate" [Supplementary Concept] OR "nalmefene" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone/analogs and derivatives"[Mesh] OR "varenicline" [Supplementary Concept] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh]) OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR varenicline[tiab] OR champix[tiab] OR disulfiram[tiab] OR acamprosate[tiab] OR topiramate[tiab] OR topimax[tiab] OR nalmefene[tiab] OR acupunctur*[tiab]	98023
15.		3 AND 14 AND severity[tiab] AND Treatment Outcome[MeSH]	41 **(1 utvald)**
Uppdateringssökning 2014-03-27			
16.		9 Filters: Publication date from 2012/08/20	**7**
17.		10 Filters: Publication date from 2012/08/20	**4**
18.		8 AND in process[sb] Filters: Publication date from 2012/08/20	**11**
19.		13 Filters: Publication date from 2012/08/20	4 (ej human-studier)
20.		15 Filters: Publication date from 2012/08/20	**7**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er
Tiab= söker i title- och abstractfälten

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-08-20
Ämne: Alkoholberoende **-** disulfiram vid behov
Ämne: Alkoholberoende - disulfiram utan övervakning
Ämne: Alkoholberoende - disulfiram med övervakning
Ämne: Alkoholberoende - implantat av disulfiram
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	Alcoholism *explode* OR Alcohol drinking *explode* OR Alcohol-related disorders *explode*	CDSR: 39 DARE: 131 Central:4149 HTA:46

2.	FT/TI, AB, KW	(harmful OR hazardous):ti and (alcohol* OR drink*):ti OR "hazardous drinkers" OR "hazardous drinking":ti,ab,kw OR (alcohol* OR drinker OR drinkers OR drinking):ti and (abuse OR abuser OR addiction OR consum* OR depende* OR problem* OR habits OR hazardous OR harmful OR misuse):ti OR "alcohol dependence" OR "alcohol dependent" OR "alcohol dependency" OR "alcohol addiction" OR alcoholism OR "chronic alcohol misuse" OR "chronic excessive alcohol" OR "chronic alcoholic" OR alcoholics:ti,ab,kw	CDSR: 68 DARE: 111 Central: 5243 HTA: 37
3.		1 OR 2	CDSR: 421 DARE: 155 Central: 6212 HTA: 38
4.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Disulfiram *explode* OR Alcohol deterrents *explode* OR disulfiram OR antabus OR antabuse:ti, ab, kw	CDSR: 5 DARE: 10 Central: 270 HTA: 5
5.	FT/TI, AB, KW	acamprosate:ti, ab, kw	CDSR: 2 DARE: 6 Central: 146 HTA: 3
6.	FT/TI, AB, KW	Naltrexone*explode* OR naltrexone:ti, ab, kw	CDSR: 16 DARE: 15 Central: 940 HTA:11
7.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Medication Adherence *explode* OR supervised OR supervision OR unsupervised OR "non supervised" OR monitoring OR adherence OR "un supervised" OR supervising:ti,ab,kw	CDSR: 402 DARE: 263 Central: 35450 HTA: 272
8.		3 AND (4 OR 5 OR 6) AND 7	CDSR: 3 (endast om opiat-missbruk) DARE: 0 Central: **60** HTA: 0
9.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Injections, Subcutaneous *explode* OR (Implant* OR subcutan* OR depot):ti,ab,kw	CDSR: 211 DARE: 421 Central: 20754 HTA: 366
10.		4 AND 9	CDSR: 0 DARE: 0 Central: **11** HTA: 0
11.		3 AND Treatment Outcome *explode* AND	CDSR:0 DARE:0 Central:**8** HTA:0

		severity: ti	
Uppdateringssökning 2014-03-27			
12.		8 from 2012 to 2014	CDSR: 1 (ej alkohol) DARE:0 Central: **15** HTA:0
13.		10 from 2012 to 2014	CDSR:0 DARE:0 Central:0 HTA:0
14.		11 from 2012 to 2014	CDSR:0 DARE:0 Central:0 HTA:0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
FT = Fritextterm/er
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Only this term = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Rad: C15

Tillstånd: Alkoholberoende

Åtgärd: Akamprosat (Campral)

Granskare: Jonas Berge

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulat-ion	Beskrivning av be-handling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Återgång till drickande	Andel nyktra dagar i procent	Återgång till tungt drickande	Återgång till drickande (acamprosat vs naltrexon)	Andel nyktra dagar i pro-cent (acamprosat vs naltrexon)	Återgång till tungt drick-ande (acamprosat vs naltrexon)
1	Rösner et al, 2010	SÖ, sökt till januari 2009, 24 RCT, 6894 pa-tienter	Patienter med alkoholmissbruk eller –beroende, 18 år eller äldre i samtliga studier förutom en som undersöker ton-åringar, i övriga studier medelål-der 40-47 år (median 42 år), >2/3 män.	K: Placebo I1: Acamprosat peroralt, 1000-3000 mg/d (1998-3000 mg/d vid jämförelser med I2) I2: Naltrexon pe-roralt, 50-100 mg	K: 83,3% (n=2939) I1: 74,7% (n=3233) RR=0,86 (0,81, 0,91) p < 0,00001	K: (n=2461) I1: (n=2763) WMD 10,94 (5,08, 16,81) p=0,00026	K: 68,0% (n=1032) I1: 64,4% (n=1100) RR=0,99 (0,94, 1,04) p=0,71	I2: 77,4% (n=492) I1: 79,9% (n=398) RR=1.03 (0,96, 1,10) p=0,45	I2: (n=362) I1: (n=358) WMD 2,98 (-7,45, 13,42) p=0,58	I2: 66,2% (n=402) I1: 69,3% (n=398) RR=1,04 (0,95, 1,15) p=0,40

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan	Utfall/risk i kontroll-gruppen	Absolut ef-fekt/risk (K – I)	Relativ effekt/risk-reduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka	Kommentarer

Återgång till drickande	6172 (24) #1	83,3%	8,6 procentenheter	RR=0,86 (0,81, 0,91) p < 0,00001	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	
Andel nyktra dagar i procent	5224 (19) #1	20,8-80 (#1)	WMD 10,94 (5,08, 16,81) p=0,00026		Starkt vetenskapligt underlag (++++)	
Återgång till tungt drickande	2132 (6) #1	68,0%	3,6 procentenheter	RR=0,99 (0,94, 1,04) p=0,71	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	
Återgång till drickande (acamprosat vs naltrexon)	890 (3) #1	77,4%	-2,5 procentenheter	RR=1.03 (0,96, 1,10) p=0,45	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	
Andel nyktra dagar i procent (acamprosat vs naltrexon)	720 (2) #1	68,8-77,9 (#1)	WMD 2,98 (-7,45, 13,42) p=0,58		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	
Återgång till tungt drickande (acamprosat vs naltrexon)	800 (3) #1	66,2%	-3,1 procentenheter	RR=1,04 (0,95, 1,15) p=0,40	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Återgång till drickande**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	24		
Antal personer	6172		
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Hög heterogenitet, men med tanke på hur olika studierna ser ut och att det är en stor mängd studier blir det inget avdrag för detta.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++++	

Effektmåttet:	**Andel nyktra dagar i procent**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	19	
Antal personer	5224	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Hög heterogenitet, men med tanke på hur olika studierna ser ut och att det är en stor mängd studier blir det inget avdrag för detta.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++++	

Effektmåttet:	**Återgång till tungt drickande**	
	Antal	Kommentarer

Antal studier	6		
Antal personer	2132		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	Välgjorda studier, ingen eller liten risk för bias
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Starkt (++++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Återgång till drickande (acamprosat vs naltrexon)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	
Antal personer	890	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	Välgjorda studier, ingen eller liten risk för bias
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Starkt (++++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Andel nyktra dagar i procent (acamprosat vs naltrexon)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	720	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		

		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	Välgjorda studier, ingen eller liten risk för bias
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Effektstorlekarna pekar åt olika håll, men med delvis överlappande KI
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++)	

Effektmåttet:	**Återgång till tungt drickande (acamprosat vs naltrexon)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	
Antal personer	800	
Är studierna sammanfattade i SÖ		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	Välgjorda studier, ingen eller liten risk för bias
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		

	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Starkt (++++) vetenskapligt underlag	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 120508

Ämne: Nationella riktlinjer missbruk och beroende: Alkoholberoende – läkemedelsbehandling, akupunktur (rad 35b, 36, 37, 38a-f, 39)

Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson

På uppdrag av: Göran Nordström

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Termer för alkoholberoende			
1.	MeSH	"Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH]	99138
2.	FT/TI, TIAB	((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR	39589

		chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]	
3.		1 OR 2	105284
Termer för läkemedelsbehandling och akupunkturbehandling av alkoholberoende			
4.	MeSH	Alcoholism/drug therapy[MeSH] OR Alcohol drinking/drug therapy[MeSH] OR "Disulfiram"[Mesh] OR "Alcohol Deterrents" [Pharmacological Action] OR "acamprosate" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "topiramate" [Supplementary Concept] OR "nalmefene" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone/analogs and derivatives"[Mesh] OR "varenicline" [Supplementary Concept] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh]	28799
5.	FT/TIAB	pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR varenicline[tiab] OR champix[tiab] OR disulfiram[tiab] OR acamprosate[tiab] OR topiramate[tiab] OR topimax[tiab] OR nalmefene[tiab] OR acupunctur*[tiab]	82408
6.		4 OR 5	96308
Resultat			
7.		3 AND 6	4773
8.		7 Limits: Humans, English, Danish, Norwegian, Swedish, Systematic Reviews	**103**
9.		7 Limits: Humans, Meta-Analysis, English, Danish, Norwegian, Swedish	**34**
10.		7 Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, English, Danish, Norwegian, Swedish	**479**
11.		7 AND (in process[sb] OR pubmednotmedline[sb] OR publisher[sb])	**92**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

Tiab= söker i title- och abstractfälten, TI = titelfält, AB=abstractfält

Söksträng: ((((Alcoholism/drug therapy[MeSH] OR Alcohol drinking/drug therapy[MeSH] OR "Disulfiram"[Mesh] OR "Alcohol Deterrents"[Pharmacological Action] OR "acamprosate"[Supplementary Concept] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "topiramate"[Supplementary Concept] OR "nalmefene"[Supplementary Concept] OR Naltrexone/analogs and derivatives"[Mesh] OR "varenicline"[Supplementary Concept] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh])) OR (pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR varenicline[tiab] OR champix[tiab] OR disulfiram[tiab] OR acamprosate[tiab] OR topiramate[tiab] OR topimax[tiab] OR nalmefene[tiab] OR acupunctur*[tiab]))) AND ((("Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH])) OR (((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]))

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-08-13

Ämne: Nationella riktlinjer missbruk och beroende: Alkoholberoende – läkemedels-behandling, akupunktur (rad 35b, 36, 37, 38a-f, 39)

Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson

På uppdrag av: Göran Nordström, Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	Alcoholism *explode* OR Alcohol Drinking *explode*	CDSR: 25 DARE: 112 Central: 3454 HTA: 37
2.	FT/TI, AB, KW	(harmful OR hazardous):ti and (alcohol* OR drink*):ti OR "hazardous drinkers" OR "hazardous drinking":ti,ab,kw OR (alcohol* OR drinker OR drinkers OR drinking):ti and (abuse OR abuser OR addiction OR consum* OR depende* OR problem* OR habits OR hazardous OR harmful OR misuse):ti OR "alcohol dependence" OR "alcohol dependent" OR "alcohol dependency" OR "alcohol addiction" OR alcoholism OR "chronic alcohol misuse" OR "chronic excessive alcohol" OR "chronic alcoholic" OR alcoholics:ti,ab,kw	CDSR: 68 DARE: 111 Central: 5238 HTA: 37
3.		1 OR 2	CDSR: 76 DARE: 132 Central: 6183 HTA: 42
4.	MeSH	Alcoholism *explode all trees with qualifier: DT (drug therapy)* OR Alcohol Drinking *explode all trees with qualifier: DT (drug therapy)* OR Disulfiram *explode* OR Alcohol Deterrents *explode* OR Naltrexone *explode* OR Acupuncture *explode* OR Acupuncture Therapy *explode*	CDSR: 65 DARE: 250 Central: 3298 HTA: 55
5.	FT/TI, AB, KW	"pharmacological treatment" OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological therapies" OR "pharmacological intervention" OR "pharmacological interventions" OR "pharmacologic treatment" OR "pharmacologic therapy" OR "pharmacologic therapies" OR "pharmacologic intervention" OR "pharmacologic interventions" OR pharmacotherapy OR "drug therapy" OR varenicline OR champix OR disulfiram OR acamprosate OR topiramate OR topimax OR nalmefene OR acupunctur*:ti, ab, kw	CDSR: 2337 DARE: 5204 Central: 189277 HTA: 1308
6.		4 OR 5	CDSR: 2338 DARE: 5216 Central: 189568 HTA: 1315

7.		3 AND 6	CDSR: **30** DARE: **31** Central: 1629 HTA: **13**
8.	FT/TI	"pharmacological treatment" OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological therapies" OR "pharmacological intervention" OR "pharmacological interventions" OR "pharmacologic treatment" OR "pharmacologic therapy" OR "pharmacologic therapies" OR "pharmacologic intervention" OR "pharmacologic interventions" OR pharmacotherapy OR "drug therapy" OR varenicline OR champix OR disulfiram OR acamprosate OR topiramate OR topimax OR nalmefene OR acupunctur*:ti	CDSR: 205 DARE: 318 Central: 6035 HTA: 85
9.		2 AND 8	CDSR: 5 DARE: 13 Central: **263** HTA: 5

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
FT = Fritextterm/er
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Only this term = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central= Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-08-20
Ämne: Alkoholberoende**-** disulfiram vid behov
Ämne: Alkoholberoende disulfiram utan övervakning
Ämne: Alkoholberoende disulfiram med övervakning
Ämne: Alkoholberoende implantat av disulfiram
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
21.	MeSH	"Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH] OR alcohol-related disorders[MeSH]	123937
22.	FT/TIAB	((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]	40029
23.		1 OR 2	128583
24.	MeSH, FT/TIAB	Disulfiram[MeSH] OR Alcohol deterrents[Pharmacological action] OR disulfiram OR antabus OR antabuse	4584

25.	MeSH, FT/TIAB	"acamprosate" [Supplementary Concept] OR acamprosate	590
26.	MeSH, FT/TIAB	"Naltrexone"[Mesh] OR naltrexone	7453
27.	MeSH, FT/TIAB	Medication Adherence[MeSH] OR Supervised[tiab] OR supervision[tiab] OR unsupervised[tiab] OR non supervised[tiab] OR monitoring[tiab] OR adherence[tiab] OR un supervised[tiab] OR supervising[tiab]	351958
28.		(4 OR 5 OR 6) AND 7	302
29.		8 Filters: Randomized Controlled Trial	**55**
30.		8 Filters: Systematic Reviews	**27**
31.	MeSH, FT/TIAB	Implant*[tiab] OR subcutan*[tiab] OR depot[tiab] OR Injections, Subcutaneous[MeSH]	370592
32.		4 AND 11	137
33.		12 Filters: Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial	**7**
34.	MeSH, FT/TIAB	(Alcoholism/drug therapy[MeSH] OR Alcohol drinking/drug therapy[MeSH] OR "Disulfiram"[Mesh] OR "Alcohol Deterrents" [Pharmacological Action] OR "acamprosate" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "topiramate" [Supplementary Concept] OR "nalmefene" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone/analogs and derivatives"[Mesh] OR "varenicline" [Supplementary Concept] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh]) OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR varenicline[tiab] OR champix[tiab] OR disulfiram[tiab] OR acamprosate[tiab] OR topiramate[tiab] OR topimax[tiab] OR nalmefene[tiab] OR acupunctur*[tiab]	98023
35.		3 AND 14 AND severity[tiab] AND Treatment Outcome[MeSH]	41 **(1 utvald)**
Uppdateringssökning 2014-03-27			
36.		9 Filters: Publication date from 2012/08/20	**7**
37.		10 Filters: Publication date from 2012/08/20	**4**
38.		8 AND in process[sb] Filters: Publication date from 2012/08/20	**11**
39.		13 Filters: Publication date from 2012/08/20	4 (ej human-studier)
40.		15 Filters: Publication date from 2012/08/20	**7**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

Tiab= söker i title- och abstractfälten

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-08-20
Ämne: Alkoholberoende **-** disulfiram vid behov
Ämne: Alkoholberoende - disulfiram utan övervakning
Ämne: Alkoholberoende - disulfiram med övervakning
Ämne: Alkoholberoende - implantat av disulfiram
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
15.	MeSH	Alcoholism *explode* OR Alcohol drinking *explode* OR Alcohol-related disorders *explode*	CDSR: 39 DARE: 131 Central:4149 HTA:46
16.	FT/TI, AB, KW	(harmful OR hazardous):ti and (alcohol* OR drink*):ti OR "hazardous drinkers" OR "hazardous drinking":ti,ab,kw OR (alcohol* OR drinker OR drinkers OR drinking):ti and (abuse OR abuser OR addiction OR consum* OR depende* OR problem* OR habits OR hazardous OR harmful OR misuse):ti OR "alcohol dependence" OR "alcohol dependent" OR "alcohol dependency" OR "alcohol addiction" OR alcoholism OR "chronic alcohol misuse" OR "chronic excessive alcohol" OR "chronic alcoholic" OR alcoholics:ti,ab,kw	CDSR: 68 DARE: 111 Central: 5243 HTA: 37
17.		1 OR 2	CDSR: 421 DARE: 155 Central: 6212 HTA: 38
18.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Disulfiram *explode* OR Alcohol deterrents *explode* OR disulfiram OR antabus OR antabuse:ti, ab, kw	CDSR: 5 DARE: 10 Central: 270 HTA: 5
19.	FT/TI, AB, KW	acamprosate:ti, ab, kw	CDSR: 2 DARE: 6 Central: 146 HTA: 3
20.	FT/TI, AB, KW	Naltrexone*explode* OR naltrexone:ti, ab, kw	CDSR: 16 DARE: 15 Central: 940 HTA:11
21.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Medication Adherence *explode* OR supervised OR supervision OR unsupervised OR "non supervised" OR monitoring OR adherence OR "un supervised" OR supervising:ti,ab,kw	CDSR: 402 DARE: 263 Central: 35450 HTA: 272
22.		3 AND (4 OR 5 OR 6) AND 7	CDSR: 3 (endast om opiat-missbruk) DARE: 0 Central: **60**

			HTA: 0
23.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Injections, Subcutaneous *explode* OR (Implant* OR subcutan* OR depot):ti,ab,kw	CDSR: 211 DARE: 421 Central: 20754 HTA: 366
24.		4 AND 9	CDSR: 0 DARE: 0 Central: **11** HTA: 0
25.		3 AND Treatment Outcome *explode* AND severity: ti	CDSR:0 DARE:0 Central:**8** HTA:0
Uppdateringssökning 2014-03-27			
26.		8 from 2012 to 2014	CDSR: 1 (ej alkohol) DARE:0 Central: **15** HTA:0
27.		10 from 2012 to 2014	CDSR:0 DARE:0 Central:0 HTA:0
28.		11 from 2012 to 2014	CDSR:0 DARE:0 Central:0 HTA:0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
FT = Fritextterm/er
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Only this term = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Rad: C16

Tillstånd: Alkoholberoende

Åtgärd: Naltrexon (peroralt)

Granskare: Jonas Berge

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopu-lation	Beskrivning av be-handling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Återgång till tungt drickande	Återgång till drickande	Andel dryck-esdagar i procent	Övrigt
1	Rösner et al, 2010	SÖ, sökt till januari 2010, 50 RCT, 7593 patienter Rösner et al, 2010	Patienter med alkohol-missbruk eller –beroende, 18 år eller äldre i samt-liga studier förutom en som undersö-ker tonå-ringar, i öv-riga studier medelålder 40-50 år i de flesta studier (n=43), majo-ritet män.	K: Placebo eller aktiv kontroll (n=3626) I1: Naltrexon peroralt 50-100 mg per dag el-ler injektion 150-400 mg/4 veckor (n=3881)	K: 61,2% (n=2103) I1: 50,6% (n=2330) RR=0,83 (0,76-0,90) p=0,000011	K: 73,9% (n=2132) I1: 71,2% (n=2561) RR=0,96 (0,92-1,00) p=0,034	K: (n=1837) I1: (n=2045) WMD -3,89 (-5,75, -2,04) p=0,000037	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)	Kommentarer
Återgång till tungt dricka-nde	4433 (28) #1	61,2%	10,6 procentenheter	RR=0,83 (0,76-0,90) p=0,000011	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	
Återgång till drickande	4693 (27) #1	73,9%	2,7 procentenheter	RR=0,96 (0,92-1,00) p=0,034	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	
Andel dryckesdagar i procent	3883 (26) #1	6,5-48,5	WMD -3,89 (-5,75, -2,04) p=0,000037		Starkt vetenskapligt underlag (++++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Återgång till tungt drickande**			
	Antal	Kommentarer		
Antal studier	28			
Antal personer	4433			
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja			
			Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		++++	
	Observationsstudie (++)			
			Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)			
	Allvarliga begränsningar (-1)			
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)			
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)			
	Osäkerhet (-1)			
	Påtaglig osäkerhet (-2)			
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)			Hög heterogenitet, men med tanke på hur olika studierna ser ut och att det är en stor mängd studier blir det inget avdrag för detta.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)			
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)			
	Oprecisa data (-1)			
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)			
	Klar risk för publikationsbias (-1)			
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		X	
	Ja (-1)			
Övriga kommentarer				
			Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant			
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)			
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)			
Övriga kommentarer				
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++)		++++	

	Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag		

Effektmåttet:	**Återgång till drickande**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	27	
Antal personer	4693	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++++	

Effektmåttet:	**Andel dryckesdagar i procent**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	26	
Antal personer	3883	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++++	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 120508

Ämne: Nationella riktlinjer missbruk och beroende: Alkoholberoende – läkemedelsbehandling, akupunktur (rad 35b, 36, 37, 38a-f, 39)

Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson **På uppdrag av:** Göran Nordström			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Termer för alkoholberoende			
12.	MeSH	"Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH]	99138
13.	FT/TI, TIAB	((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]	39589
14.		1 OR 2	105284
Termer för läkemedelsbehandling och akupunkturbehandling av alkoholberoende			
15.	MeSH	Alcoholism/drug therapy[MeSH] OR Alcohol drinking/drug therapy[MeSH] OR "Disulfiram"[Mesh] OR "Alcohol Deterrents" [Pharmacological Action] OR "acamprosate" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "topiramate" [Supplementary Concept] OR "nalmefene" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone/analogs and derivatives"[Mesh] OR "varenicline" [Supplementary Concept] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh]	28799
16.	FT/TIAB	pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR varenicline[tiab] OR champix[tiab] OR disulfiram[tiab] OR acamprosate[tiab] OR topiramate[tiab] OR topimax[tiab] OR nalmefene[tiab] OR acupunctur*[tiab]	82408
17.		4 OR 5	96308
Resultat			
18.		3 AND 6	4773
19.		7 Limits: Humans, English, Danish, Norwegian, Swedish, Systematic Reviews	**103**
20.		7 Limits: Humans, Meta-Analysis, English, Danish, Norwegian, Swedish	**34**
21.		7 Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, English, Danish, Norwegian, Swedish	**479**
22.		7 AND (in process[sb] OR pubmednotmedline[sb] OR publisher[sb])	**92**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er
Tiab= söker i title- och abstractfälten, TI = titelfält, AB=abstractfält

Söksträng: ((((Alcoholism/drug therapy[MeSH] OR Alcohol drinking/drug therapy[MeSH] OR "Disulfiram"[Mesh] OR "Alcohol Deterrents"[Pharmacological Action] OR "acamprosate"[Supplementary Concept] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "topiramate"[Supplementary Concept] OR "nalmefene"[Supplementary Concept] OR Naltrexone/analogs and derivatives"[Mesh] OR "varenicline"[Supplementary Concept] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh])) OR (pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR varenicline[tiab] OR champix[tiab] OR disulfiram[tiab] OR acamprosate[tiab] OR topiramate[tiab] OR topimax[tiab] OR nalmefene[tiab] OR acupunctur*[tiab]))) AND ((("Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH])) OR (((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]))

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-08-13
Ämne: Nationella riktlinjer missbruk och beroende: Alkoholberoende – läkemedels-behandling, akupunktur (rad 35b, 36, 37, 38a-f, 39)
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström, Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	Alcoholism *explode* OR Alcohol Drinking *explode*	CDSR: 25 DARE: 112 Central: 3454 HTA: 37
2.	FT/TI, AB, KW	(harmful OR hazardous):ti and (alcohol* OR drink*):ti OR "hazardous drinkers" OR "hazardous drinking":ti,ab,kw OR (alcohol* OR drinker OR drinkers OR drinking):ti and (abuse OR abuser OR addiction OR consum* OR depende* OR problem* OR habits OR hazardous OR harmful OR misuse):ti OR "alcohol dependence" OR "alcohol dependent" OR "alcohol dependency" OR "alcohol addiction" OR alcoholism OR "chronic alcohol misuse" OR "chronic excessive alcohol" OR "chronic alcoholic" OR alcoholics:ti,ab,kw	CDSR: 68 DARE: 111 Central: 5238 HTA: 37
3.		1 OR 2	CDSR: 76 DARE: 132 Central: 6183 HTA: 42
4.	MeSH	Alcoholism *explode all trees with qualifier: DT (drug therapy)* OR Alcohol Drinking *explode all trees with qualifier: DT (drug therapy)* OR Disulfiram *explode* OR Alcohol Deterrents *explode* OR Naltrexone *explode* OR Acupuncture *explode*	CDSR: 65 DARE: 250 Central: 3298 HTA: 55

		OR Acupuncture Therapy *explode*	
5.	FT/TI, AB, KW	"pharmacological treatment" OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological therapies" OR "pharmacological intervention" OR "pharmacological interventions" OR "pharmacologic treatment" OR "pharmacologic therapy" OR "pharmacologic therapies" OR "pharmacologic intervention" OR "pharmacologic interventions" OR pharmacotherapy OR "drug therapy" OR varenicline OR champix OR disulfiram OR acamprosate OR topiramate OR topimax OR nalmefene OR acupunctur*:ti, ab, kw	CDSR: 2337 DARE: 5204 Central: 189277 HTA: 1308
6.		4 OR 5	CDSR: 2338 DARE: 5216 Central: 189568 HTA: 1315
7.		3 AND 6	CDSR: **30** DARE: **31** Central: 1629 HTA: **13**
8.	FT/TI	"pharmacological treatment" OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological therapies" OR "pharmacological intervention" OR "pharmacological interventions" OR "pharmacologic treatment" OR "pharmacologic therapy" OR "pharmacologic therapies" OR "pharmacologic intervention" OR "pharmacologic interventions" OR pharmacotherapy OR "drug therapy" OR varenicline OR champix OR disulfiram OR acamprosate OR topiramate OR topimax OR nalmefene OR acupunctur*:ti	CDSR: 205 DARE: 318 Central: 6035 HTA: 85
9.		2 AND 8	CDSR: 5 DARE: 13 Central: **263** HTA: 5

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
FT = Fritextterm/er
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Only this term = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central= Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-08-20
Ämne: Alkoholberoende**-** disulfiram vid behov
Ämne: Alkoholberoende disulfiram utan övervakning
Ämne: Alkoholberoende disulfiram med övervakning
Ämne: Alkoholberoende implantat av disulfiram
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
41.	MeSH	"Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH] OR alcohol-related disorders[MeSH]	123937

42.	FT/TIAB	((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]	40029
43.		1 OR 2	128583
44.	MeSH, FT/TIAB	Disulfiram[MeSH] OR Alcohol deterrents[Pharmacological action] OR disulfiram OR antabus OR antabuse	4584
45.	MeSH, FT/TIAB	"acamprosate" [Supplementary Concept] OR acamprosate	590
46.	MeSH, FT/TIAB	"Naltrexone"[Mesh] OR naltrexone	7453
47.	MeSH, FT/TIAB	Medication Adherence[MeSH] OR Supervised[tiab] OR supervision[tiab] OR unsupervised[tiab] OR non supervised[tiab] OR monitoring[tiab] OR adherence[tiab] OR un supervised[tiab] OR supervising[tiab]	351958
48.		(4 OR 5 OR 6) AND 7	302
49.		8 Filters: Randomized Controlled Trial	**55**
50.		8 Filters: Systematic Reviews	**27**
51.	MeSH, FT/TIAB	Implant*[tiab] OR subcutan*[tiab] OR depot[tiab] OR Injections, Subcutaneous[MeSH]	370592
52.		4 AND 11	137
53.		12 Filters: Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial	**7**
54.	MeSH, FT/TIAB	(Alcoholism/drug therapy[MeSH] OR Alcohol drinking/drug therapy[MeSH] OR "Disulfiram"[Mesh] OR "Alcohol Deterrents" [Pharmacological Action] OR "acamprosate" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "topiramate" [Supplementary Concept] OR "nalmefene" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone/analogs and derivatives"[Mesh] OR "varenicline" [Supplementary Concept] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh]) OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR varenicline[tiab] OR champix[tiab] OR disulfiram[tiab] OR acamprosate[tiab] OR topiramate[tiab] OR topimax[tiab] OR nalmefene[tiab] OR acupunctur*[tiab]	98023
55.		3 AND 14 AND severity[tiab] AND Treatment Outcome[MeSH]	41 **(1 utvald)**
Uppdateringssökning 2014-03-27			

56.		9 Filters: Publication date from 2012/08/20	**7**
57.		10 Filters: Publication date from 2012/08/20	**4**
58.		8 AND in process[sb] Filters: Publication date from 2012/08/20	**11**
59.		13 Filters: Publication date from 2012/08/20	4 (ej human-studier)
60.		15 Filters: Publication date from 2012/08/20	**7**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er
Tiab= söker i title- och abstractfälten

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-08-20
Ämne: Alkoholberoende **-** disulfiram vid behov
Ämne: Alkoholberoende - disulfiram utan övervakning
Ämne: Alkoholberoende - disulfiram med övervakning
Ämne: Alkoholberoende - implantat av disulfiram
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
29.	MeSH	Alcoholism *explode* OR Alcohol drinking *explode* OR Alcohol-related disorders *explode*	CDSR: 39 DARE: 131 Central:4149 HTA:46
30.	FT/TI, AB, KW	(harmful OR hazardous):ti and (alcohol* OR drink*):ti OR "hazardous drinkers" OR "hazardous drinking":ti,ab,kw OR (alcohol* OR drinker OR drinkers OR drinking):ti and (abuse OR abuser OR addiction OR consum* OR depende* OR problem* OR habits OR hazardous OR harmful OR misuse):ti OR "alcohol dependence" OR "alcohol dependent" OR "alcohol dependency" OR "alcohol addiction" OR alcoholism OR "chronic alcohol misuse" OR "chronic excessive alcohol" OR "chronic alcoholic" OR alcoholics:ti,ab,kw	CDSR: 68 DARE: 111 Central: 5243 HTA: 37
31.		1 OR 2	CDSR: 421 DARE: 155 Central: 6212 HTA: 38
32.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Disulfiram *explode* OR Alcohol deterrents *explode* OR disulfiram OR antabus OR antabuse:ti, ab, kw	CDSR: 5 DARE: 10 Central: 270 HTA: 5
33.	FT/TI, AB, KW	acamprosate:ti, ab, kw	CDSR: 2 DARE: 6 Central: 146 HTA: 3

34.	FT/TI, AB, KW	Naltrexone*explode* OR naltrexone:ti, ab, kw	CDSR: 16 DARE: 15 Central: 940 HTA:11
35.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Medication Adherence *explode* OR supervised OR supervision OR unsupervised OR "non supervised" OR monitoring OR adherence OR "un supervised" OR supervising:ti,ab,kw	CDSR: 402 DARE: 263 Central: 35450 HTA: 272
36.		3 AND (4 OR 5 OR 6) AND 7	CDSR: 3 (endast om opiat-missbruk) DARE: 0 Central: **60** HTA: 0
37.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Injections, Subcutaneous *explode* OR (Implant* OR subcutan* OR depot):ti,ab,kw	CDSR: 211 DARE: 421 Central: 20754 HTA: 366
38.		4 AND 9	CDSR: 0 DARE: 0 Central: **11** HTA: 0
39.		3 AND Treatment Outcome *explode* AND severity: ti	CDSR:0 DARE:0 Central:**8** HTA:0
Uppdateringssökning 2014-03-27			
40.		8 from 2012 to 2014	CDSR: 1 (ej alkohol) DARE:0 Central: **15** HTA:0
41.		10 from 2012 to 2014	CDSR:0 DARE:0 Central:0 HTA:0
42.		11 from 2012 to 2014	CDSR:0 DARE:0 Central:0 HTA:0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
FT = Fritextterm/er
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Only this term = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Rad: C17

Tillstånd: Alkoholberoende

Åtgärd: Akamprosat (Campral) och naltrexon

Granskare: Jonas Berge

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopu-lation	Beskrivning av behandling i kontroll- & inter-ventions-grupp/erna	Återgång till drickande (ACAM+NTX vs ACAM)	Andel nyktra dagar i procent (ACAM+NTX vs ACAM)	Återgång till tungt drick-ande (ACAM+NTX vs ACAM)	Återgång till tungt drick-ande (ACAM+NTX vs NTX)	Återgång till drickande (ACAM+NTX vs NTX)	Övrigt
1	Rösner et al, 2010, Acamprosate for alcohol dependence	SÖ, sökt till januari 2009, 24 RCT, 6894 patienter	Subgruppsanalys baserad på 2 RCT, 688 patienter. Patienter med alkoholmissbruk eller –beroende, 18 år eller äldre, genomsnitt 42 år, 70% män	K: Acamprosat peroralt, 1998-3000 mg/d I: Acamprosat peroralt, 1998-3000 mg/d + Naltrexon peroralt, 50-100 mg/d	K: 79,9% (n=343) I: 75,1% (n=345) RR=0,80 (0,49-1,30) p=0,36	K: 79,0 (n=303) I: 76,9 (n=305) WMD 2,10 (-2,03, 6,23) p=0,32	K: 68,8% (n=343) I: 65,8% (n=345) RR=0,81 (0,50-1,34) p=0,42			
2	Rösner et al, 2010, Opioid antagonists for alcohol dependence	SÖ, sökt till januari 2010, 50 RCT, 7593 patienter Rösner et al, 2010	Subgruppsanalys baserad på 2 RCT, 694 patienter. Patienter med alkoholmissbruk eller –beroende,	K: Naltrexon peroralt, 50-100 mg/d (n=349) I: Acamprosat peroralt, 1998-3000 mg/d +				K: 65,0% I: 65,8% RR=0,97 (0,75-1,26) p=0,82	K: 76,5% I: 75,1% RR=0,88 (0,61-1,28) p=0,51	

			18 år eller äldre, genomsnitt 42 år, 70% män	Naltrexon peroralt, 50-100 mg/d (n=345)						

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)**	**Kommentarer**
Återgång till drickande (ACAM+NTX vs ACAM)	688 (2) #1	79,9%	4,8 procentenheter	RR=0,80 (0,49-1,30) p=0,36	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	
Andel nyktra dagar i procent (ACAM+NTX vs ACAM)	608 (1) #1	79,6	2,10 (95 % KI -2,03-6,23)	2,64 % p=0,32	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	
Återgång till tungt drickande (ACAM+NTX vs ACAM)	688 (2) #1	68,8%	3,0 procentenheter	RR=0,81 (0,50-1,34) p=0,42	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	
Återgång till tungt drickande (ACAM+NTX vs NTX)	694 (2) #2	65,0%	-0,8 procentenheter	RR=0,97 (0,75-1,26) p=0,82	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	
Återgång till drickande (ACAM+NTX vs NTX)	694 (2) #2	76,5%	1,4 procentenheter	RR=0,88 (0,61-1,28) p=0,51	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Återgång till drickande (ACAM+NTX vs ACAM)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	688	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		

		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	Ingen eller liten risk för bias
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Enligt meta-analyserna problem med heterogenitet (I2 över 0,5), men det beror på skillnader i behandling, populationer och studiedesign.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		KI inkluderar 1 (ingen effekt) samt möjlig gynnsam eller ogynnsam effekt (RR <0,75 och RR > 1,25)
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	

Effektmåttet:	**Andel nyktra dagar i procent (ACAM+NTX vs ACAM)**			
	Antal	Kommentarer		
Antal studier	1			
Antal personer	608			
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja			
			Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		++++	
	Observationsstudie (++)			
			Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		X	Ingen eller liten risk för bias
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)			
	Allvarliga begränsningar (-1)			
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)			
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		X	Endast en studie, dock stor välgjord multicenter studie.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)			
	Osäkerhet (-1)			
	Påtaglig osäkerhet (-2)			
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		X	Ej relevant
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)			
	Bekymmersam heterogenitet (-1)			
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)			Vida KI
	Vissa problem (eventuellt avdrag)			
	Oprecisa data (-1)		X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)			
	Klar risk för publikationsbias (-1)			
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		X	
	Ja (-1)			
Övriga kommentarer				
			Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant			
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)			
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)			
Övriga kommentarer				
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	

Effektmåttet:	**Återgång till tungt drickande (ACAM+NTX vs ACAM))**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	688	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	Ingen eller liten risk för bias
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		KI inkluderar 1 (ingen effekt) samt möjlig gynnsam eller ogynnsam effekt (RR <0,75 och RR > 1,25)
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	

Effektmåttet:	**Återgång till tungt drickande (ACAM+NTX vs NTX)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	694	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		KI inkluderar 1 (ingen effekt) samt möjlig gynnsam eller ogynnsam effekt (RR <0,75 och RR > 1,25)
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	

Effektmåttet:	**Återgång till drickande (ACAM+NTX vs NTX)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	694	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		KI inkluderar 1 (ingen effekt) samt möjlig gynnsam eller ogynnsam effekt (RR <0,75 och RR > 1,25)
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 120508

Ämne: Nationella riktlinjer missbruk och beroende: Alkoholberoende – läkemedels-behandling, akupunktur (rad 35b, 36, 37, 38a-f, 39)

Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson

På uppdrag av: Göran Nordström

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Termer för alkoholberoende			
23.	MeSH	"Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH]	99138
24.	FT/TI, TIAB	((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]	39589
25.		1 OR 2	105284
Termer för läkemedelsbehandling och akupunkturbehandling av alkoholberoende			
26.	MeSH	Alcoholism/drug therapy[MeSH] OR Alcohol drinking/drug therapy[MeSH] OR "Disulfiram"[Mesh] OR "Alcohol Deterrents" [Pharmacological Action] OR "acamprosate" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "topiramate" [Supplementary Concept] OR "nalmefene" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone/analogs and derivatives"[Mesh] OR "varenicline" [Supplementary Concept] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh]	28799
27.	FT/TIAB	pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR varenicline[tiab] OR champix[tiab] OR disulfiram[tiab] OR acamprosate[tiab] OR topiramate[tiab] OR topimax[tiab] OR nalmefene[tiab] OR acupunctur*[tiab]	82408
28.		4 OR 5	96308
Resultat			
29.		3 AND 6	4773
30.		7 Limits: Humans, English, Danish, Norwegian, Swedish, Systematic Reviews	**103**
31.		7 Limits: Humans, Meta-Analysis, English, Danish, Norwegian, Swedish	**34**
32.		7 Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, English, Danish, Norwegian, Swedish	**479**

33.		7 AND (in process[sb] OR pubmednotmedline[sb] OR publisher[sb])	**92**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

Tiab= söker i title- och abstractfälten, TI = titelfält, AB=abstractfält

Söksträng: ((((Alcoholism/drug therapy[MeSH] OR Alcohol drinking/drug therapy[MeSH] OR "Disulfiram"[Mesh] OR "Alcohol Deterrents"[Pharmacological Action] OR "acamprosate"[Supplementary Concept] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "topiramate"[Supplementary Concept] OR "nalmefene"[Supplementary Concept] OR Naltrexone/analogs and derivatives"[Mesh] OR "varenicline"[Supplementary Concept] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh])) OR (pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR varenicline[tiab] OR champix[tiab] OR disulfiram[tiab] OR acamprosate[tiab] OR topiramate[tiab] OR topimax[tiab] OR nalmefene[tiab] OR acupunctur*[tiab]))) AND ((("Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH])) OR (((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]))

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-08-13

Ämne: Nationella riktlinjer missbruk och beroende: Alkoholberoende – läkemedels-behandling, akupunktur (rad 35b, 36, 37, 38a-f, 39)

Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson

På uppdrag av: Göran Nordström, Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	Alcoholism *explode* OR Alcohol Drinking *explode*	CDSR: 25 DARE: 112 Central: 3454 HTA: 37
2.	FT/TI, AB, KW	(harmful OR hazardous):ti and (alcohol* OR drink*):ti OR "hazardous drinkers" OR "hazardous drinking":ti,ab,kw OR (alcohol* OR drinker OR drinkers OR drinking):ti and (abuse OR abuser OR addiction OR consum* OR depende* OR problem* OR habits OR hazardous OR harmful OR misuse):ti OR "alcohol dependence" OR "alcohol dependent" OR "alcohol dependency" OR "alcohol addiction" OR alcoholism OR "chronic alcohol misuse" OR "chronic excessive alcohol" OR "chronic alcoholic" OR alcoholics:ti,ab,kw	CDSR: 68 DARE: 111 Central: 5238 HTA: 37
3.		1 OR 2	CDSR: 76 DARE: 132 Central: 6183 HTA: 42
4.	MeSH	Alcoholism *explode all trees with qualifier: DT (drug therapy)* OR Alcohol Drinking *explode all trees with qualifier: DT (drug therapy)* OR Disulfiram *explode*	CDSR: 65 DARE: 250 Central: 3298 HTA: 55

		OR Alcohol Deterrents *explode* OR Naltrexone *explode* OR Acupuncture *explode* OR Acupuncture Therapy *explode*	
5.	FT/TI, AB, KW	"pharmacological treatment" OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological therapies" OR "pharmacological intervention" OR "pharmacological interventions" OR "pharmacologic treatment" OR "pharmacologic therapy" OR "pharmacologic therapies" OR "pharmacologic intervention" OR "pharmacologic interventions" OR pharmacotherapy OR "drug therapy" OR varenicline OR champix OR disulfiram OR acamprosate OR topiramate OR topimax OR nalmefene OR acupunctur*:ti, ab, kw	CDSR: 2337 DARE: 5204 Central: 189277 HTA: 1308
6.		4 OR 5	CDSR: 2338 DARE: 5216 Central: 189568 HTA: 1315
7.		3 AND 6	CDSR: **30** DARE: **31** Central: 1629 HTA: **13**
8.	FT/TI	"pharmacological treatment" OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological therapies" OR "pharmacological intervention" OR "pharmacological interventions" OR "pharmacologic treatment" OR "pharmacologic therapy" OR "pharmacologic therapies" OR "pharmacologic intervention" OR "pharmacologic interventions" OR pharmacotherapy OR "drug therapy" OR varenicline OR champix OR disulfiram OR acamprosate OR topiramate OR topimax OR nalmefene OR acupunctur*:ti	CDSR: 205 DARE: 318 Central: 6035 HTA: 85
9.		2 AND 8	CDSR: 5 DARE: 13 Central: **263** HTA: 5

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
FT = Fritextterm/er
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Only this term = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central= Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-08-20
Ämne: Alkoholberoende**-** disulfiram vid behov
Ämne: Alkoholberoende disulfiram utan övervakning
Ämne: Alkoholberoende disulfiram med övervakning

Ämne: Alkoholberoende implantat av disulfiram **Sökning gjord av:** Maja Kärrman Fredriksson **På uppdrag av:** Sven Andreasson			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
61.	MeSH	"Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH] OR alcohol-related disorders[MeSH]	123937
62.	FT/TIAB	((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]	40029
63.		1 OR 2	128583
64.	MeSH, FT/TIAB	Disulfiram[MeSH] OR Alcohol deterrents[Pharmacological action] OR disulfiram OR antabus OR antabuse	4584
65.	MeSH, FT/TIAB	"acamprosate" [Supplementary Concept] OR acamprosate	590
66.	MeSH, FT/TIAB	"Naltrexone"[Mesh] OR naltrexone	7453
67.	MeSH, FT/TIAB	Medication Adherence[MeSH] OR Supervised[tiab] OR supervision[tiab] OR unsupervised[tiab] OR non supervised[tiab] OR monitoring[tiab] OR adherence[tiab] OR un supervised[tiab] OR supervising[tiab]	351958
68.		(4 OR 5 OR 6) AND 7	302
69.		8 Filters: Randomized Controlled Trial	**55**
70.		8 Filters: Systematic Reviews	**27**
71.	MeSH, FT/TIAB	Implant*[tiab] OR subcutan*[tiab] OR depot[tiab] OR Injections, Subcutaneous[MeSH]	370592
72.		4 AND 11	137
73.		12 Filters: Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial	**7**
74.	MeSH, FT/TIAB	(Alcoholism/drug therapy[MeSH] OR Alcohol drinking/drug therapy[MeSH] OR "Disulfiram"[Mesh] OR "Alcohol Deterrents" [Pharmacological Action] OR "acamprosate" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "topiramate" [Supplementary Concept] OR "nalmefene" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone/analogs and derivatives"[Mesh] OR "varenicline" [Supplementary Concept] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh]) OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR varenicline[tiab] OR	98023

		champix[tiab] OR disulfiram[tiab] OR acamprosate[tiab] OR topiramate[tiab] OR topimax[tiab] OR nalmefene[tiab] OR acupunctur*[tiab]	
75.		3 AND 14 AND severity[tiab] AND Treatment Outcome[MeSH]	41 **(1 utvald)**
Uppdateringssökning 2014-03-27			
76.		9 Filters: Publication date from 2012/08/20	**7**
77.		10 Filters: Publication date from 2012/08/20	**4**
78.		8 AND in process[sb] Filters: Publication date from 2012/08/20	**11**
79.		13 Filters: Publication date from 2012/08/20	4 (ej human-studier)
80.		15 Filters: Publication date from 2012/08/20	**7**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er
Tiab= söker i title- och abstractfälten

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-08-20
Ämne: Alkoholberoende **-** disulfiram vid behov
Ämne: Alkoholberoende - disulfiram utan övervakning
Ämne: Alkoholberoende - disulfiram med övervakning
Ämne: Alkoholberoende - implantat av disulfiram
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
43.	MeSH	Alcoholism *explode* OR Alcohol drinking *explode* OR Alcohol-related disorders *explode*	CDSR: 39 DARE: 131 Central:4149 HTA:46
44.	FT/TI, AB, KW	(harmful OR hazardous):ti and (alcohol* OR drink*):ti OR "hazardous drinkers" OR "hazardous drinking":ti,ab,kw OR (alcohol* OR drinker OR drinkers OR drinking):ti and (abuse OR abuser OR addiction OR consum* OR depende* OR problem* OR habits OR hazardous OR harmful OR misuse):ti OR "alcohol dependence" OR "alcohol dependent" OR "alcohol dependency" OR "alcohol addiction" OR alcoholism OR "chronic alcohol misuse" OR "chronic excessive alcohol" OR "chronic alcoholic" OR alcoholics:ti,ab,kw	CDSR: 68 DARE: 111 Central: 5243 HTA: 37
45.		1 OR 2	CDSR: 421 DARE: 155 Central: 6212 HTA: 38
46.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Disulfiram *explode* OR	CDSR: 5 DARE: 10

		Alcohol deterrents *explode* OR disulfiram OR antabus OR antabuse:ti, ab, kw	Central: 270 HTA: 5
47.	FT/TI, AB, KW	acamprosate:ti, ab, kw	CDSR: 2 DARE: 6 Central: 146 HTA: 3
48.	FT/TI, AB, KW	Naltrexone*explode* OR naltrexone:ti, ab, kw	CDSR: 16 DARE: 15 Central: 940 HTA:11
49.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Medication Adherence *explode* OR supervised OR supervision OR unsupervised OR "non supervised" OR monitoring OR adherence OR "un supervised" OR supervising:ti,ab,kw	CDSR: 402 DARE: 263 Central: 35450 HTA: 272
50.		3 AND (4 OR 5 OR 6) AND 7	CDSR: 3 (endast om opiat-missbruk) DARE: 0 Central: **60** HTA: 0
51.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Injections, Subcutaneous *explode* OR (Implant* OR subcutan* OR depot):ti,ab,kw	CDSR: 211 DARE: 421 Central: 20754 HTA: 366
52.		4 AND 9	CDSR: 0 DARE: 0 Central: **11** HTA: 0
53.		3 AND Treatment Outcome *explode* AND severity: ti	CDSR:0 DARE:0 Central:**8** HTA:0
Uppdateringssökning 2014-03-27			
54.		8 from 2012 to 2014	CDSR: 1 (ej alkohol) DARE:0 Central: **15** HTA:0
55.		10 from 2012 to 2014	CDSR:0 DARE:0 Central:0 HTA:0
56.		11 from 2012 to 2014	CDSR:0 DARE:0 Central:0 HTA:0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
FT = Fritextterm/er
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Only this term = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews; DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database; Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Rad: C18
Tillstånd: Alkoholberoende
Åtgärd: Nalmefen

Granskare: Jonas Berge

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Återgång till tungt drickande	Mängd konsumerad alkohol per dag (g)	Andel dagar med tungt dryckande i procent	Övrigt
1	Rösner et al, 2010	SÖ, sökt till januari 2010, 47 RCT, 7793 patienter	Subgruppsanalys baserad på 3 RCT, 396 patienter. Patienter med alkoholmissbruk eller –beroende, 18 år eller äldre, genomsnitt 44 år, 31% kvinnor.	K: Placebo I: Nalmefen peroralt, 5-80 mg/d	K: 74,5% (n=110) I: 67,5% (n=286) RR=0,85 (0,67-1,08) p=0,2	K: (n=42) I: (n=84) WMD -4,16 (-32,7, 24,37) p=0,78		
2	Mann et al, 2012	RCT, 604 patienter	Alkoholberoende, ej behandlingskrävande abstinenssymtom, 18 år eller äldre, genomsnitt 51,5 år, 32,8% kvinnor.	K: Placebo (n = 289) I: Nalmefen peroralt, 18 mg vid behov. (n = 290)		K: Baseline 85, 6 månader 45, MD 40 = -47,1% I: Baseline 84, 6 månader 33, MD 51 = -60,7% p < 0,05 för skillnaden	K: Baseline 66,7, 6 månader 36,7, MD 9 dagar per mån = -45,0% I: Baseline 63,3, 6 månader 26,7,	Obs: andel dagar med tungt drickande är angivet i dagar/månad i studien. I effektmåttet här avser siffrorna utan procenttecken detta, och siffrorna med procenttecken anger minskningen i antalet dryckesdagar per må-

							MD 11 dagar per mån = -57,9% p < 0,05 för skillnaden	nad. I analysen är endast 579 patienter (604 randomiserade). Endast patienter som tagit studieläkemedlet (nalmefen eller placebo) vid minst ett tillfälle är inkluderade i analysen, vilket enligt min bedömning är likvärdigt med ITT.
3	Gual et al, 2013	RCT, 718 patienter	Alkoholberoende enligt DSM-IV-TR. Patienter från 57 sites. 18 år eller äldre, genomsnitt 44,7 år, 27,3% kvinnor.	K: Placebo (n = 360) I: Nalmefen, 18 mg vid behov (n = 358)		K: 89, 6 månader 33, MD 56 = -62,9% I: 93, 6 månader 30, MD 63 = 67,7% p = 0,088 för skillnaden	K: 61,0, 6 månader 25,0, MD = 10,8 dagar per mån = -59% I: 66,0, 6 månader 22,0, MD = 13,2 dagar per mån = -66,7% p = 0,012 för skillnaden	Obs: andel dagar med tungt drickande är angivet i dagar/månad i studien. I effektmåttet här avser siffrorna utan procenttecken detta, och siffrorna med procenttecken anger minskningen i antalet dryckesdagar per månad. p-värdena här avser resultat från en mixed model-analys där man tar hänsyn till upprepade mätningar över studietiden och inte bara baseline och slutvärdet. Använder inte ITT utan en modell som inkluderar alla patienter med minst ett giltigt mätvärde efter baseline.

4	van den Brink, 2014	RCT, 675 patienter	Alkoholberoende enligt DSM-IV-TR. Patienter från 60 sites. 18 år eller äldre, genomsnitt 44,3 år, 23,0% kvinnor.	K: Placebo (n = 166) I: Nalmefen, 18 mg vid behov (n = 509)		K: 75, 6 månader 29,4, MD = 45,6 = -60,8% I: 75, 6 månader 25,9, MD = 49,1 = -65,5% p = 0,232 för skillnaden	K = 49, 6 månader 19,3, MD = 8,9 dagar per mån = -60,5% I: 50,7, 6 månader 18%, MD = 9,8 dagar per mån = -64,5% p = 0,160 för skillnaden	Obs: andel dagar med tungt drickande är angivet i dagar/månad i studien. I effektmåttet här avser siffrorna utan procenttecken detta, och siffrorna med procenttecken anger minskningen i antalet dryckesdagar per månad. Använder inte ITT utan en modell som inkluderar alla patienter med minst ett giltigt mätvärde efter baseline.

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka**	**Kommentarer**
Återgång till tungt dricka-nde	396 (3) #1	74,5%	7,0 procentenheter	RR=0,85 (0,67-1,08) p=0,2	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	Ingen effekt har påvisats.
Mängd konsumerad alkohol per dag	2123 (6) #1-4	#1: 42-74,2 #2: 45 g/d #3: 33 g/d #4: 26,4 g/d	#1: WMD -4,16 (-32,7, 24,37) g/d #2: -11 g/d #3: -7 g/d #4: -3,5 g/d	#1: -7,3 % p = 0,78 #2: -27,5 %, p < 0,05 #3: -12,5 %, p = 0,088	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	Resultaten från studierna pekar i samma riktning men är inte signifikant i #1. #3 och #4.

				#4: -7,7 %, p = 0,232		
Andel dagar med tungt drickande i procent	1997 (3) #2 #3 #4	#2: 36,7 (11 d/månad) #3: 25 (7,5 d/månad) #4: 19,3 (5,8 d/månad)	#2: -2 d/månad #3: -2,4 d/månad #4: -0,9 d/månad	#2: -18,2 %, p < 0,05 #3: -22,2 %, p = 0,012 #4: -10,1%, p = 0,160	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	Resultaten från studierna pekar i samma riktning men är inte signifikanta i #4.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	***Återgång till tungt drickande***		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	3		
Antal personer	396		
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Oklart hur randomisering och allokering genomförts i samtliga studier. Oklart om blindning gjorts i två studier. Oklart hur bortfall hanterats i två studier.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Viss, I2=35%
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		KI inkluderar 1 och möjlig gynnsam effekt (RR < 0,75)
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	-1	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Effektmåttet:	***Mängd konsumerad alkohol per dag***	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	6	
Antal personer	2123	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	Två av studierna är sammanfattade i en SÖ (1)

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Studie 2-4 är välgjorda men använder inte ITT utan en modell som inkluderar alla patienter med minst ett giltigt mätvärde efter baslinjen, vilket är något mer osäkert.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Patienter som behöver läkemedelsbehandling för abstinens är exkluderade i studierna 2-4, vilket inte är helt överförbart till patienter med svårare problematik
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Studierna pekar i samma riktning men visar ett brett intervall för den relativa effekten (7-27%)
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Tre studier visar ingen statiskt säkerställd effekt.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller	++	

	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag		

Effektmåttet:	***Andel dagar med tungt drickande i procent***	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	
Antal personer	1997	
Är studierna sammanfattade i SÖ	nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Välgjorda studier men som inte använder ITT utan en modell som inkluderar alla patienter med minst ett giltigt mätvärde efter baslinjen, vilket är något mer osäkert än ITT.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Patienter som behöver läkemedelsbehandling för abstinens är exkluderade så det är ju inte överförbart på de riktigt tunga patienterna
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	Resultaten pekar i samma riktning.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		En studie visar trendsignifikans p=0,16. Relativa effekterna ligger på 10-22 %.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 121002

Ämne: Nationella riktlinjer missbruk och beroende: Alkoholberoende – läkemedels-behandling med nalmefen

Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson

På uppdrag av: Göran Nordström

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Termer för alkoholberoende			
1.	MeSH	"Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH] OR Alcohol-Related Disorders[MeSH]	124482
2.	FT/TI, TIAB	((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]	40219
3.		1 OR 2	129173
Termer för läkemedelsbehandling med nalmefen			
4.	FT/TIAB	"nalmefene" [Supplementary Concept] OR nalmefen* OR revex OR selincro[tiab]	242
5.		4 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])	152
Resultat			
6.		3 AND 5 Limits: English	42
7.		3 AND 5 Limits: In process	2
8.		6 OR 7	**42**
Uppdateringssökning 2014-03-25			
9.		8 Filters: Publication date from 2012/10/01	**17**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

Tiab= söker i title- och abstractfälten, TI = titelfält, AB=abstractfält

Fetmarkerade resultat är nedsparade

Söksträng: ((("nalmefene"[Supplementary Concept] OR nalmefen* OR revex OR selincro[tiab]) NOT (("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]))) AND ((("Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH] OR Alcohol-related disorders[MeSH])) OR (((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol

dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]))

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-10-02
Ämne: Nationella riktlinjer missbruk och beroende: Alkoholberoende – läkemedels-behandling –nalmefen
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	Alcoholism *explode* OR Alcohol Drinking *explode* OR Alcohol Related- Disorders *explode*	CDSR: 39 DARE: 131 Central: 4149 HTA: 46
2.	FT/TI, AB, KW	(harmful OR hazardous):ti and (alcohol* OR drink*):ti OR "hazardous drinkers" OR "hazardous drinking":ti,ab,kw OR (alcohol* OR drinker OR drinkers OR drinking):ti and (abuse OR abuser OR addiction OR consum* OR depende* OR problem* OR habits OR hazardous OR harmful OR misuse):ti OR "alcohol dependence" OR "alcohol dependent" OR "alcohol dependency" OR "alcohol addiction" OR alcoholism OR "chronic alcohol misuse" OR "chronic excessive alcohol" OR "chronic alcoholic" OR alcoholics:ti,ab,kw	CDSR: 68 DARE: 111 Central: 5238 HTA: 37
3.		1 OR 2	CDSR: 80 DARE: 139Central: 6258 HTA: 47
4.	FT/TI, AB, KW	nalmefen* OR revex OR selincro	CDSR: 1 DARE: 0 Central: 66 HTA: 0
5.		3 AND 4	CDSR: **1** DARE: 0 Central: **16** HTA: 0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
FT = Fritextterm/er
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central= Cochrane Central Register of Controlled Trials

Rad: C19

Tillstånd: Alkoholberoende

Åtgärd: Topiramat (Topimax)

Granskare: Jonas Berge

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Andel dagar med tungt drickande (%)	Andel nyktra dagar (%)	Andel veckor med tungt drickande (%)	Andel nyktra veckor (%)	Övrigt
1	Johnson, 2003	RCT, 150 patienter	Alkoholberoende, 21-65 år, genomsnitt 42 år, 71,3% män	K: Placebo (n=75) I: Topiramat peroralt, upptrappning från 25-300 mg under 8 veckor(n=75)	K: Baseline 60,8, 12 veckor 28,1 I:Baseline 68,34, 12 veckor 8,0 p=0,0003 för skillnaden	K: Baseline 26,0, 12 veckor 18,0 I: Baseline 21,7, 12 veckor 44,2 p=0,0003 för skillnaden			
2	Johnson, 2007	RCT, 371 patienter	Alkoholberoende, 18-65 år, genomsnitt 47 år, 73,1% män	K: Placebo (n=185) I: Topiramat peroralt, upptrappning från 25-300 mg under 6 veckor (n=179)	K: Baseline 81,97, 14 veckor 51,8 I:Baseline 81,91, 14 veckor, 43,8 p=0,02 för skillnaden	K: Baseline 9,4, 14 veckor 29,1 I: Baseline 9,6, 14 veckor 37,6			Intention-to-treat

						p=0,02 för skillnaden			
3	Baltieri, 2008	RCT, 155 patienter	Alkoholberoende, 18-60 år, genomsnitt 43 år, endast män	K: Placebo (n=54) I: Topiramat peroralt, upptrappning från 25-300 mg (n=52)			K: 49,2 I: 28,3 p=0,02 för skillnaden	K: 46,7 I: 68,3 p=0,02 för skillnaden	Baselinedata för effektmåtten finns inte tillgängliga. Intention-to-treat.

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)**	**Kommentarer**
Andel dagar med tungt drickande (%)	514 (2) #1 #2	1: 28,1 2: 51,8	20,1 8,0	-71,5%, p = 0,0003 -15,4%, p = 0,02	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	I en av studierna råder oklarhet kring randomisering. I den andra studien har man ett högt bortfall i interventionsgruppen vilket beror på att man i den studien har titrerat upp dosen för fort, och detta ger biverkningar som får patienterna att sluta med medicineringen. Vidare är ju båda dessa studier genomförda av samma forskargrupp (men det finns ytterligare en studie genomförd av en annan forskargrupp, som tar upp ett annat effektmått).

Andel nyktra dagar (%)	514 (2) #1 #2	1: 18,0 2: 29,1	26,2 8,5	146%, p = 0,0003 29,2%, p = 0,02	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Se ovan
Andel veckor med tungt drickande (%)	106 (1) #3	3: 49,2	20,9	-42,5%, p = 0,02	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	En poängs avdrag då resultatet baseras på endast en RCT. Stort bortfall, avsaknad av i förväg publicerat protokoll, i viss mån avsaknad av relevant baselinedata. Bortfallet gör väl i och för sig snarare att resultatet blir starkare i och med att det är ITT.
Andel nyktra veckor (%)	106 (1) #3	3: 46,7	21,6	46,3%, p = 0,02	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Se ovan

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Andel dagar med tungt drickande (%)	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	514	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	SÖ ej använd pga dålig kvalitet

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		I en av studierna ffa oklarhet kring randomisering, i den andra studien högt bortfall i interventionsgruppen, dock ej oförklarat.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Stora skillnader i effektstorlek mellan studierna.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	Två studier av samma forskargrupp.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	

Effektmåttet:	Andel nyktra dagar (%)			
	Antal	Kommentarer		
Antal studier	2			
Antal personer	514			
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	SÖ ej använd pga dålig kvalitet		
			Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		++++	
	Observationsstudie (++)			
			Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)			I en av studierna ffa oklarhet kring randomisering, i den andra studien högt bortfall i interventionsgruppen, dock ej oförklarat.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		X	
	Allvarliga begränsningar (-1)			
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)			
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)			
	Osäkerhet (-1)			
	Påtaglig osäkerhet (-2)			
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)			Mycket stora skillnader i effektstorlek mellan studierna.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)			
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)			
	Oprecisa data (-1)			
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)			Två studier av samma forskargrupp.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)			
	Klar risk för publikationsbias (-1)		X	
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)			
	Ja (-1)		X	
Övriga kommentarer				
			Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant			
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)			
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)			
Övriga kommentarer				
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag		+++	.

Effektmåttet:	Andel veckor med tungt drickande (%)		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1		
Antal personer	106		
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	SÖ ej använd pga dålig kvalitet	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa begränsningar ffa pga högt bortfall
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en RCT, single site, vilket ger en poängs avdrag.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Kan ej bedömas pga endast en RCT
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Hittar inte något i förväg publicerat protokoll
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	

Effektmåttet:	Andel nyktra veckor (%)		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1		
Antal personer	106		
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	SÖ ej använd pga dålig kvalitet	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa begränsningar ffa pga högt bortfall
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en RCT, single site, vilket ger en poängs avdrag.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	-1	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Kan ej bedömas pga endast en RCT
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Hittar inte något i förväg publicerat protokoll
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	.

Effektmåttet:				
	Antal	Kommentarer		
Antal studier				
Antal personer				
Är studierna sammanfattade i SÖ				
			Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)			
	Observationsstudie (++)			
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)			
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)			
	Allvarliga begränsningar (-1)			
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)			
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)			
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)			
	Osäkerhet (-1)			
	Påtaglig osäkerhet (-2)			
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)			
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)			
	Bekymmersam heterogenitet (-1)			
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)			
	Vissa problem (eventuellt avdrag)			
	Oprecisa data (-1)			
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)			
	Vissa problem (eventuellt avdrag)			
	Klar risk för publikationsbias (-1)			
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)			
	Ja (-1)			
Övriga kommentarer				
			Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant			
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)			
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)			
Övriga kommentarer				
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)			

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 120508

Ämne: Nationella riktlinjer missbruk och beroende: Alkoholberoende – läkemedels-behandling, akupunktur (rad 35b, 36, 37, 38a-f, 39)

Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson

På uppdrag av: Göran Nordström

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Termer för alkoholberoende			
34.	MeSH	"Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH]	99138
35.	FT/TI, TIAB	((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]	39589
36.		1 OR 2	105284
Termer för läkemedelsbehandling och akupunkturbehandling av alkoholberoende			
37.	MeSH	Alcoholism/drug therapy[MeSH] OR Alcohol drinking/drug therapy[MeSH] OR "Disulfiram"[Mesh] OR "Alcohol Deterrents" [Pharmacological Action] OR "acamprosate" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "topiramate" [Supplementary Concept] OR "nalmefene" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone/analogs and derivatives"[Mesh] OR "varenicline" [Supplementary Concept] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh]	28799
38.	FT/TIAB	pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR varenicline[tiab] OR champix[tiab] OR disulfiram[tiab] OR acamprosate[tiab] OR topiramate[tiab] OR topimax[tiab] OR nalmefene[tiab] OR acupunctur*[tiab]	82408
39.		4 OR 5	96308
Resultat			
40.		3 AND 6	4773
41.		7 Limits: Humans, English, Danish, Norwegian, Swedish, Systematic Reviews	**103**
42.		7 Limits: Humans, Meta-Analysis, English, Danish, Norwegian, Swedish	**34**
43.		7 Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, English, Danish, Norwegian, Swedish	**479**

44.		7 AND (in process[sb] OR pubmednotmedline[sb] OR publisher[sb])	**92**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

Tiab= söker i title- och abstractfälten, TI = titelfält, AB=abstractfält

Sökstäng: ((((Alcoholism/drug therapy[MeSH] OR Alcohol drinking/drug therapy[MeSH] OR "Disulfiram"[Mesh] OR "Alcohol Deterrents"[Pharmacological Action] OR "acamprosate"[Supplementary Concept] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "topiramate"[Supplementary Concept] OR "nalmefene"[Supplementary Concept] OR Naltrexone/analogs and derivatives"[Mesh] OR "varenicline"[Supplementary Concept] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh])) OR (pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR varenicline[tiab] OR champix[tiab] OR disulfiram[tiab] OR acamprosate[tiab] OR topiramate[tiab] OR topimax[tiab] OR nalmefene[tiab] OR acupunctur*[tiab]))) AND ((("Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH])) OR (((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]))

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-08-13

Ämne: Nationella riktlinjer missbruk och beroende: Alkoholberoende – läkemedels-behandling, akupunktur (rad 35b, 36, 37, 38a-f, 39)

Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson

På uppdrag av: Göran Nordström, Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
10.	MeSH	Alcoholism *explode* OR Alcohol Drinking *explode*	CDSR: 25 DARE: 112 Central: 3454 HTA: 37
11.	FT/TI, AB, KW	(harmful OR hazardous):ti and (alcohol* OR drink*):ti OR "hazardous drinkers" OR "hazardous drinking":ti,ab,kw OR (alcohol* OR drinker OR drinkers OR drinking):ti and (abuse OR abuser OR addiction OR consum* OR depende* OR problem* OR habits OR hazardous OR harmful OR misuse):ti OR "alcohol dependence" OR "alcohol dependent" OR "alcohol dependency" OR "alcohol addiction" OR alcoholism OR "chronic alcohol misuse" OR "chronic excessive alcohol" OR "chronic alcoholic" OR alcoholics:ti,ab,kw	CDSR: 68 DARE: 111 Central: 5238 HTA: 37
12.		1 OR 2	CDSR: 76 DARE: 132 Central: 6183 HTA: 42
13.	MeSH	Alcoholism *explode all trees with qualifier: DT (drug therapy)* OR Alcohol Drinking *explode all trees with qualifier: DT (drug therapy)* OR Disulfiram *explode*	CDSR: 65 DARE: 250 Central: 3298 HTA: 55

		OR Alcohol Deterrents *explode* OR Naltrexone *explode* OR Acupuncture *explode* OR Acupuncture Therapy *explode*	
14.	FT/TI, AB, KW	"pharmacological treatment" OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological therapies" OR "pharmacological intervention" OR "pharmacological interventions" OR "pharmacologic treatment" OR "pharmacologic therapy" OR "pharmacologic therapies" OR "pharmacologic intervention" OR "pharmacologic interventions" OR pharmacotherapy OR "drug therapy" OR varenicline OR champix OR disulfiram OR acamprosate OR topiramate OR topimax OR nalmefene OR acupunctur*:ti, ab, kw	CDSR: 2337 DARE: 5204 Central: 189277 HTA: 1308
15.		4 OR 5	CDSR: 2338 DARE: 5216 Central: 189568 HTA: 1315
16.		3 AND 6	CDSR: **30** DARE: **31** Central: 1629 HTA: **13**
17.	FT/TI	"pharmacological treatment" OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological therapies" OR "pharmacological intervention" OR "pharmacological interventions" OR "pharmacologic treatment" OR "pharmacologic therapy" OR "pharmacologic therapies" OR "pharmacologic intervention" OR "pharmacologic interventions" OR pharmacotherapy OR "drug therapy" OR varenicline OR champix OR disulfiram OR acamprosate OR topiramate OR topimax OR nalmefene OR acupunctur*:ti	CDSR: 205 DARE: 318 Central: 6035 HTA: 85
18.		2 AND 8	CDSR: 5 DARE: 13 Central: **263** HTA: 5

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
FT = Fritextterm/er
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Only this term = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central= Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-08-20
Ämne: Alkoholberoende**-** disulfiram vid behov
Ämne: Alkoholberoende disulfiram utan övervakning
Ämne: Alkoholberoende disulfiram med övervakning
Ämne: Alkoholberoende implantat av disulfiram
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
81.	MeSH	"Alcoholism"[Mesh] OR Alcohol drinking[MeSH] OR alcohol-related disorders[MeSH]	123937
82.	FT/TIAB	((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]	40029
83.		1 OR 2	128583
84.	MeSH, FT/TIAB	Disulfiram[MeSH] OR Alcohol deterrents[Pharmacological action] OR disulfiram OR antabus OR antabuse	4584
85.	MeSH, FT/TIAB	"acamprosate" [Supplementary Concept] OR acamprosate	590
86.	MeSH, FT/TIAB	"Naltrexone"[Mesh] OR naltrexone	7453
87.	MeSH, FT/TIAB	Medication Adherence[MeSH] OR Supervised[tiab] OR supervision[tiab] OR unsupervised[tiab] OR non supervised[tiab] OR monitoring[tiab] OR adherence[tiab] OR un supervised[tiab] OR supervising[tiab]	351958
88.		(4 OR 5 OR 6) AND 7	302
89.		8 Filters: Randomized Controlled Trial	**55**
90.		8 Filters: Systematic Reviews	**27**
91.	MeSH, FT/TIAB	Implant*[tiab] OR subcutan*[tiab] OR depot[tiab] OR Injections, Subcutaneous[MeSH]	370592
92.		4 AND 11	137
93.		12 Filters: Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial	**7**
94.	MeSH, FT/TIAB	(Alcoholism/drug therapy[MeSH] OR Alcohol drinking/drug therapy[MeSH] OR "Disulfiram"[Mesh] OR "Alcohol Deterrents" [Pharmacological Action] OR "acamprosate" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "topiramate" [Supplementary Concept] OR "nalmefene" [Supplementary Concept] OR "Naltrexone/analogs and derivatives"[Mesh] OR "varenicline" [Supplementary Concept] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh]) OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR varenicline[tiab] OR champix[tiab] OR disulfiram[tiab] OR acamprosate[tiab] OR topiramate[tiab] OR topimax[tiab] OR nalmefene[tiab] OR acupunctur*[tiab]	98023

95.		3 AND 14 AND severity[tiab] AND Treatment Outcome[MeSH]	41 **(1 utvald)**
Uppdateringssökning 2014-03-27			
96.		9 Filters: Publication date from 2012/08/20	**7**
97.		10 Filters: Publication date from 2012/08/20	**4**
98.		8 AND in process[sb] Filters: Publication date from 2012/08/20	**11**
99.		13 Filters: Publication date from 2012/08/20	4 (ej human-studier)
100.		15 Filters: Publication date from 2012/08/20	**7**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er
Tiab= söker i title- och abstractfälten

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-08-20
Ämne: Alkoholberoende **-** disulfiram vid behov
Ämne: Alkoholberoende - disulfiram utan övervakning
Ämne: Alkoholberoende - disulfiram med övervakning
Ämne: Alkoholberoende - implantat av disulfiram
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
57.	MeSH	Alcoholism *explode* OR Alcohol drinking *explode* OR Alcohol-related disorders *explode*	CDSR: 39 DARE: 131 Central:4149 HTA:46
58.	FT/TI, AB, KW	(harmful OR hazardous):ti and (alcohol* OR drink*):ti OR "hazardous drinkers" OR "hazardous drinking":ti,ab,kw OR (alcohol* OR drinker OR drinkers OR drinking):ti and (abuse OR abuser OR addiction OR consum* OR depende* OR problem* OR habits OR hazardous OR harmful OR misuse):ti OR "alcohol dependence" OR "alcohol dependent" OR "alcohol dependency" OR "alcohol addiction" OR alcoholism OR "chronic alcohol misuse" OR "chronic excessive alcohol" OR "chronic alcoholic" OR alcoholics:ti,ab,kw	CDSR: 68 DARE: 111 Central: 5243 HTA: 37
59.		1 OR 2	CDSR: 421 DARE: 155 Central: 6212 HTA: 38
60.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Disulfiram *explode* OR Alcohol deterrents *explode* OR disulfiram OR antabus OR antabuse:ti, ab, kw	CDSR: 5 DARE: 10 Central: 270 HTA: 5

61.	FT/TI, AB, KW	acamprosate:ti, ab, kw	CDSR: 2 DARE: 6 Central: 146 HTA: 3
62.	FT/TI, AB, KW	Naltrexone*explode* OR naltrexone:ti, ab, kw	CDSR: 16 DARE: 15 Central: 940 HTA:11
63.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Medication Adherence *explode* OR supervised OR supervision OR unsupervised OR "non supervised" OR monitoring OR adherence OR "un supervised" OR supervising:ti,ab,kw	CDSR: 402 DARE: 263 Central: 35450 HTA: 272
64.		3 AND (4 OR 5 OR 6) AND 7	CDSR: 3 (endast om opiat-missbruk) DARE: 0 Central: **60** HTA: 0
65.	MeSH, FT/TI, AB, KW	Injections, Subcutaneous *explode* OR (Implant* OR subcutan* OR depot):ti,ab,kw	CDSR: 211 DARE: 421 Central: 20754 HTA: 366
66.		4 AND 9	CDSR: 0 DARE: 0 Central: **11** HTA: 0
67.		3 AND Treatment Outcome *explode* AND severity: ti	CDSR:0 DARE:0 Central:**8** HTA:0
Uppdateringssökning 2014-03-27			
68.		8 from 2012 to 2014	CDSR: 1 (ej alkohol) DARE:0 Central: **15** HTA:0
69.		10 from 2012 to 2014	CDSR:0 DARE:0 Central:0 HTA:0
70.		11 from 2012 to 2014	CDSR:0 DARE:0 Central:0 HTA:0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
FT = Fritextterm/er
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Only this term = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Rad: C20

Tillstånd: Alkoholberoende

Åtgärd: Baklofen

Granskare: Jonas Berge

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studie-design	Patientpop-ulation	Beskrivning av behandling i kon-troll- & interven-tionsgrupp/erna	Nykterhet under hela studieperi-oden	Fri från tungt drickande hela studie-perioden	Andel nyk-tra dagar (%)	Andel da-gar med tungt drick-ande (%)	Dagar till åter-fall (d)	Dagar till återfall I tungt drick-ande (d)	Övrigt
Addolo-rato et al, 2002	RCT, 39 patien-ter	Alkoholbe-roende, 18-70 år, ge-nomsnitt 47,3 år. Uppgift om könsfördel-ning saknas.	K: Placebo (19) i 30 dagar. I: Baklofen, 30 mg/d (20) i 30 da-gar.	K: 21,1% (4/19) I 70,0% (14/20) RR 3,26 (1,33-8,32) p=0,004		K: 21,0 (5,0-37,3) I: 65,3 (48-82,7) p<0,005				
Addolo-rato et al, 2007	RCT, 84 patien-ter	Alkoholbe-roende pa-tienter med levercirrhos, 18-75 år, medelålder 49,3 år, 72,5% män.	K: Placebo I: Baklofen, 30 mg/d	K: 28,6% (12/42) I: 71,4% (30/42) RR 2,14 (1,34-3,42) p=0,001		K: 36,7 (23,6-49,8) I: 74,8 (61,9-87,6) p=0,001				
Garbutt et al, 2010	RCT, 80 patien-ter	Alkoholbe-roende, 18-60 år, me-delålder 48,9 år, 55% män.	K: Placebo I: Baklofen, 30 mg/d			K: 50,6 (24,7-76,5) I: 49,9 (22,0-77,8)	K: 25,5 (1,9-49,1) I: 25,9 (2,7-49,1)			

						p=0,61	p=0,56			
Morley et al, 2014	RCT, 42 patienter	Alkoholberoende, 18-60 år, 64% män	K: Placebo i 12 veckor (14) I1: Baklofen, 30 mg/d i 12 veckor (14) I2: Baklofen, 60 mg/d i 12 veckor (14)				K: 19,4 (4,6-43,4) I1: 29,6 (3,7-55,4) I2: 27,0 (6,1-47,4) p = 0,26	K: 3,1 (1,9-4,4) I1: 13,1 (2,9–23,5) I2: 17,6 (3,5-31,2) ej signifikant	K: 7,1 (2,4-11,8) I1: 13,1 (2.8-23.5) I2: 19,2 (4,9-34,5) ej signifikant	
Ponikovsky et al, 2015	RCT, 64 patienter	Alkoholberoende, 18-60 år, 75% män	K: Placebo 12 veckor (32) I: Baklofen, 50 mg/d i 12 veckor (32)			K: 47,5 (32,8-62,2) I: 46,1 (35,7-56,5) p=0,39	K: 19,9 (13,0-26,8) I: 20,1 (14,8-25,4) p=0,79			
Müller et al, 2015	RCT, 56 patienter	Alkoholberoende, 18-24 år, 70% män	K: placebo i 20 veckor (28) I: baklofen max 270 mg/d (genomsnitt 192 mg/d) i 12 veckors högdosfas, med 4 veckors titreringsfas inledningsvis och 4 veckors utsättningsfas efteråt	K: 14,3% (4/28) I: 42,9% (12/28) P=0,037		K: 47,7 I: 59,5 P=0,241				Analyserna i artikeln avser högdosfasen specifikt. Eftersom studieprotokoll saknas är utfallsmåtten analyserade under hela behand-

										lingsfa-sen (20 veckor).
Beraha et al, 2016	RCT, 151 patienter	Alkoholberoende, 18-70 år, 69% män	K: placebo, 16 veckor (62) I1: Baklofen 30 mg/d, 16 veckor (31) I2: Baklofen, max 150 mg/d, genomsnitt 94 mg/d (58)		K: 53% (33/62) I1: 52% (16/31) I2: 50% (29/58) P=0,94					Kaplan-Meier P=0,98

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens #**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka**	**Kommentarer**
Nykterhet under hela studieperioden	179 (3) #1 #2 #6	21,1% (#1) 28,6% (#2) 14,3% (#6)	48,9 procentenheter (#1) 42,8 procentenheter (#2) 28,6 procentenheter (#6)	RR 3,26 (1,33-8,32) p=0,004 RR 2,14 (1,34-3,42) p=0,001 RR 3,00 (1,10-8,18) p = 0,037	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Minskad evidensstyrka på grund av ett flertal mindre brister i de tre ingående studierna.
Fri från tungt drickande hela studieperioden	151 (1) #3	53%	-1,6 procentenheter (I1) -3,2 procentenheter (I2)	RR 0,97 (0,64-1,47) p = 0,884 RR0,94 (0,66-1,33) p = 0,724	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	
Andel nyktra dagar (%)	323 (5) #1 #2 #4 #6 #7	21,0 (#1) 36,7 (#2) 50,6 (#4) 47,5 (#7) 47,7 (#6)	44,3 (#1) p<0,005 38,1 (#2) p=0,001 -0,7 (#4) p=0,61 -1,4 (#7) p=0,39 11,8 (#6) p=0,241		Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Minskad evidensstyrka på grund av ett flertal mindre brister i de två

						studier som visar effekt, och den tredje studien som är utförd av annan forskargrupp är visserligen utan betydande brister men den visar ingen effekt.
Andel dagar med tungt drickande (%)	186 (3) #4 #5 #7	25,5 (#4) 19,4 (#5) 19,9 (#7)	-0,4 (#4) p=0,56 10,2 (I1, #5) 6,6 (I2, #5), p=0,26 0,2 (#7), p=0,79		Begränsat vetenskapligt underlag (++)	
Dagar till återfall (d)	42 (1) #5	3,1	10,0 (I1) 14,5 (I2), p=ej signifikant		Begränsat vetenskapligt underlag (++)	
Dagar till återfall i tungt drickande (d)	193 (2) #5 #3	7,1 (#5) Ej redovisat (#3)	6,0 (I1, #5) 12,1 (I2, #5), p=ej signifikant	Kaplan-Meier ej signifikant (#3)	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Nykterhet under hela studieperioden	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	
Antal personer	179	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja, för två av studierna	Översikten dock ej använd

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Lite oklarheter kring baslinjevärden och skillnader i dessa mellan grupperna, dock inga större begränsningar
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Den ena studien tittar bara på levercirrhospatienter, båda studier kräver en anhörig som förser patienten med läkemedel.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Den studie som är publicerad 2002 har inget protokoll publicerat på clinicaltrials.gov, båda studier är utförda av samma forskargrupp. Ingen uppgift om studieprotokoll i studien från 2015.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)	X	
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		

	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	
Effektmåttet:	Fri från tungt drickande under hela studierperioden		

	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	151	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Möjlig bortfallsbias
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en studie
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Studieprotokollet går inte att hitta.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++)	++	

	Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag		

Effektmåttet:	Andel nyktra dagar (%)	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	5	
Antal personer	323	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja, för de tre första tre studierna	Översikten dock ej använd

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		

		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Lite oklarheter kring baslinjevärden och skillnader mellan I/K avs. detta i två av studierna, dock inga större begränsningar. Inga begränsningar i den tredje studien. I fjärde studien viss risk för bortfallsbias och behandlingsbias.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Två av studierna av samma forskargrupp med 123 patienter visar effekt, de tre andra studierna visar ingen effekt.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	X	
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Oprecisa data i tre studier.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Den studie som är publicerad 2002 har inget protokoll publicerat på clinicaltrials.gov. Den fjärde studien (Muller et al, 2015) saknar uppgift om studieprotokoll och studien av Ponizovsky redovisar primära utfallsmått
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)	X	

			som inte är inkluderade i studieprotokollet.
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+	

Effektmåttet:	Andel dagar med tungt drickande (%)	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	
Antal personer	186	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja, för den första studien	Översikten dock ej använd

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Viss risk för bortfallsbias i Ponizovsky
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		I Ponizovsky redovisas primära utfallsmått som inte är inkluderade i studieprotokollet.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat ++	Evidensgradering avser avsaknad av effekt
Effektmåttet:	Dagar till återfall		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1		
Antal personer	42		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa mindre skillnader mellan interventions- och kontrollgrupp
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en studie
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Utfallsmåtten är inte fullständigt redovisade.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			

		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	Evidensgradering avser avsaknad av effekt
Effektmåttet:	Dagar till återfall i tungt drickande		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	2		
Antal personer	193		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa mindre skillnader mellan interventions- och kontrollgrupp i studien av Morley.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		KI överlappar gräns för ingen effekt
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Man har inte fullständigt redovisat alla utfallsmått i Morley och studieprotokoll går inte att få tag på i Beraha.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer

Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	Evidensgradering avser avsaknad av effekt.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 121114 (sökningen uppdaterad 170228, nya resultat inom parantes.)
Ämne: Alkoholberoende - Baclofen

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
5.	MeSH	"Alcohol-Related Disorders"[Mesh:NoExp] OR "Alcoholism"[Mesh] OR "Alcohol Drinking"[Mesh]	102 406
6.	FT	(((alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti])) OR alcoholism[ti] OR alcoholics[ti] OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab])	40 405
7.		1. OR 2.	108 382
8.	MeSH/FT	((((("Baclofen"[Mesh]) OR "GABA-B Receptor Agonists" [Pharmacological Action]) OR "gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR "gamma-Aminobutyric Acid/analogs and derivatives"[Mesh]) OR "GABA-B Receptor Agonists"[Mesh] OR GABAB receptor agonist[tiab] OR GABAB receptor agonists[tiab] OR GABA-B receptor agonist[tiab] OR GABA-B receptor agonists[tiab] OR baclofen[tiab]	37 001
9.		3 AND 4	398 (584)
Uppdatering 2017-02-21:			
10.		5. AND Filters: Publication date from 2012/10/01; English; Swedish	148
11.		Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2012/10/01; English; Swedish	**12**
12.		Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2012/10/01; English; Swedish	**11**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-02-20
Ämne: Alkoholberoende - Baclofen

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)

1.	Mesh	MeSH descriptor: [Alcohol-Related Disorders] this term only	314
2.	Mesh	MeSH descriptor: [Alcoholism] explode all trees	2725
3.	Mesh	MeSH descriptor: [Alcohol Drinking] explode all trees	2986
4.	Mesh	((alcohol* or drinker or drinkers or drinking) and (abuse or abuser or addiction or consum* or depende* or problem* or habits or hazardous or harmful or misuse)) or alcoholism or alcoholics:ti (Word variations have been searched)	4522
5.	Mesh	"hazardous drinkers" or "hazardous drinking" or "alcohol dependence" or "alcohol dependent" or "alcohol dependency" or "alcohol addiction" or "chronic alcohol misuse" or "chronic excessive alcohol" or "chronic alcoholic":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2015
6.		1 OR 2 OR 4 OR 4 OR 5	7946
7.	Mesh	MeSH descriptor: [Baclofen] explode all trees	217
8.	Mesh	MeSH descriptor: [GABA-B Receptor Agonists] explode all trees	22
9.	Mesh	MeSH descriptor: [gamma-Aminobutyric Acid] explode all trees	1361
10.	FT/ti, ab, kw	"GABAB receptor agonist" or "GABAB receptor agonists" or "GABA-B receptor agonist" or "GABA-B receptor agonists" or baclofen:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	442
11.		7 OR 8 OR 9 OR 10	1584
12.		6 AND 11	69
13.		24 AND Publication Year from 2014	**28:** CDSR: 0 **DARE: 1** **CENTRAL: 27** HTA:0

Cochrane library:
*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

Rad: C21
Tillstånd: Alkoholberoende
Åtgärd: GHB

Granskare: Jonas Berge

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Återgång till drickande	Återgång till tungt drickande	Övrigt
1	Leone et al, 2010	SÖ, sökt till september 2008, 13 RCT, 648 patienter	2 studier med totalt 99 patienter används för de relevanta effektmåtten. Alkoholberoende patienter, men i dessa studier anges inte köns- eller åldersfördelning.	K: placebo I: GHB 50 mg/kg per dag.	K: 86,0% I: 62,2% RR = 0,72 (0,56-0,94) p = 0,015	K: 67,4% I: 24,4% RR = 0,36 (0,21-0,63) p < 0,0001	Båda effektmåtten redovisas i översiktsartikeln separat för de två studierna eftersom den ena studien har uppföljningstid på 3 månader och den andra 6 månader. Jag har valt att slå ihop dem här. Beräkningarna av signifikans och relativ risk har gjorts i SPSS 20.

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)	Kommentarer

Återgång till drickande	88 (2) #1	86,0%	23,8 procentenheter	RR = 0,72 (0,56-0,94) p = 0,015	Begränsat vetenskapligt stöd (++)	2 poängs avdrag gjort på grund av • att inga av artiklarna redovisar baseline-data och eventuella skillnader • ingen analys av publikations/rapporteringsbias eller omnämnande av studieprotokoll • litet antal patienter (88) som ingår i analyserna • Inte ITT-analys i en av de två studierna • heterogenitet: tittar man på de två studierna för sig så uppvisar en av dem signifikanta resultat och den andra inte, de har ju dessutom olika studielängd (3 resp 6 mån) och jag har valt att lägga ihop dem. Man hade kunnat överväga att endast ge en poängs avdrag, men med tanke på ovanstående samt det faktum att man i Cochraneöversikten #1 gjort GRADE-gradering och gett ++ väljer jag att hålla med om detta och ge två poängs avdrag.

Återgång till tungt drick-ande	88 (2) #1	67,4%	43,0 procen-tenheter	RR = 0,36 (0,21-0,63) p < 0,0001	Begränsat vetenskapligt stöd (++)	Se ovan.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Återgång till drickande			
	Antal	Kommentarer		
Antal studier	2			
Antal personer	88			
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja			
			Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		++++	
	Observationsstudie (++)			
			Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)			Ingen av artiklarna redovisar baseline-data och eventuella skillnader mellan grupperna avseende detta. En av studierna använder inte ITT-analys.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)			
	Allvarliga begränsningar (-1)		X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)			
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)			
	Osäkerhet (-1)			
	Påtaglig osäkerhet (-2)			
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)			
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)			
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)			Få studiedeltagare sammanlagt.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		X	
	Oprecisa data (-1)			
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)			Inte analyserat i översikten. Studieprotokoll ej omnämnda i artiklarna.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)			
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)			
	Ja (-1)		X	
Övriga kommentarer				
			Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant			
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)			
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)			
Övriga kommentarer				

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Effektmåttet:	Återgång till tungt drickande			
	Antal	Kommentarer		
Antal studier	2			
Antal personer	88			
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja			
			Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		++++	
	Observationsstudie (++)			
			Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)			Ingen av artiklarna redovisar baseline-data och eventuella skillnader mellan grupperna avseende detta. En av studierna använder inte ITT-analys.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)			
	Allvarliga begränsningar (-1)		X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)			
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)			
	Osäkerhet (-1)			
	Påtaglig osäkerhet (-2)			
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)			
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)			
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)			Få studiedeltagare sammalagt.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		X	
	Oprecisa data (-1)			
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)			Inte analyserat i översikten. Studieprotokoll ej omnämnda i artiklarna.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)			
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)			
	Ja (-1)		X	
Övriga kommentarer				
			Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant			
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)			
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)			
Övriga kommentarer				

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-11-14

Ämne: NR Missbruk (Läkemedelsbehandling) Alkoholabstinens - GHB/sodium oxybate

Ämne: NR Missbruk (Läkemedelsbehandling) Alkoholberoende - GHB/sodium oxybate

Ämne: NR Missbruk (Läkemedelsbehandling) Alkoholberoende - Baclofen

Ämne: NR Missbruk (Läkemedelsbehandling) Alkoholberoende – Antidepressiva läkemedel/SSRI/SNRI

Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson

På uppdrag av: Göran Nordström

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholabstinens- läkemedelsbehandling med GHB/sodium oxybate **Alkoholberoende- läkemedelsbehandling med GHB/sodium oxybate**			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108958
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab] OR (alcohol[ti] AND withdraw*[ti])	21629
3.		1 AND 2	4992
4.		"Sodium Oxybate"[Mesh] OR "4-Butyrolactone"[Mesh] OR (GHB[tiab] OR γ-hydroxybutyrate[tiab] OR gamma hydroxybutyrate[tiab] OR gamma-butyrolactone[tiab] OR butanediol[tiab] OR sodium oxybate[tiab])	7062
5.		3 AND 4	**37**
6.		(("Alcohol-Related Disorders"[Mesh:NoExp]) OR "Alcoholism"[Mesh]) OR "Alcohol Drinking"[Mesh]	102406
7.		((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR	40405

		hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]	
8.		6 OR 7	108382
9.		4 AND 8	**127**
Alkoholberoende- läkemedelsbehanlding med baklofen			
10.		((((("Baclofen"[Mesh]) OR "GABA-B Receptor Agonists" [Pharmacological Action]) OR "gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR "gamma-Aminobutyric Acid/analogs and derivatives"[Mesh]) OR "GABA-B Receptor Agonists"[Mesh] OR GABAB receptor agonist[tiab] OR GABAB receptor agonists[tiab] OR GABA-B receptor agonist[tiab] OR GABA-B receptor agonists[tiab] OR baclofen[tiab]	37001
11.		8 AND 10	398
12.		11 Filters: Meta-analysis, Systematic Reviews	**8**
13.		11 Filters: Randomized Controlled Trial	**29**
Antidepressiva / antidepressants / tricyclic antidepressants / ssri / snri / vid behandling av alkoholberoende utan samsjuklighet med depression			
14.		(((((("Antidepressive Agents"[Mesh]) OR "Antidepressive Agents" [Pharmacological Action]) OR "Antidepressive Agents, Second-Generation" [Pharmacological Action]) OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors" [Pharmacological Action]	127174
15.		desipramine OR metapramine OR clomipramine OR anafranil OR amitriptyline OR tryptizol OR saroten OR nortriptyline OR trimipramine OR surmontil OR venlafaxine OR efexor OR duloxetine OR cymbalta OR doxepin OR noradrenaline uptake inhibitor[tiab] OR noradrenaline uptake inhibitors[tiab] OR noradrenaline reuptake inhibitor[tiab] OR noradrenaline reuptake inhibitors[tiab] OR SSRI[tiab] OR SNRI[tiab] OR antidepressant[tiab] OR antidepressants[tiab] OR antidepressive[tiab]	59928
16.		14 OR 15	143890
17.		8 AND 16	1385
18.		17 Filters: Meta-analysis, Systematic Reviews	**27**
19.		17 Filters: Randomized Controlled Trial	**154**
Uppdateringssökning 2014-03-27			
20.		5 Filters: Publication date from 2012/11/14	**3**
21.		9 Filters: Publication date from 2012/11/14	**12**
22.		12	0

		Filters: Publication date from 2012/11/14	
23.		13 Filters: Publication date from 2012/11/14	**4**
24.		18 Filters: Publication date from 2012/11/14	**1**
25.		19 Filters: Publication date from 2012/11/14	**2**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter
för systematiska översikter (systematic[sb])
för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: C22

Tillstånd: Alkoholberoende

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel

Granskare: Jonas Berge

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopu-lation	Beskrivning av behandling i kontroll- & inter-ventions-grupp/erna	Minskning av alko-holkonsumtion med SSRI	Minskning av alko-holkonsumtion med övriga anti-depressiva läke-medel	Övrigt
1	Torrens et al 2005	SÖ, sökt till maj 2004, 57 RCT, 1669 pa-tienter.	Subgruppsa-nalys base-rad på 7 RCT (373 patien-ter). Patient-data för denna grupp inte redovi-sat.	K: Placebo I: SSRI eller övriga antidepressiva läkemedel	K: 27,4% (n=106) I: 38,5% (n=122) 1,83 (0,75-4,46) p = 0,18	K: 31,1% (n=71) I: 33,8% (n=74) OR= 1,85 (0,26-13.19) p = 0,54	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut ef-fekt/risk (K – I)	Relativ effekt/riskreduk-tion ((K – I) / K)	Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)	Kommentarer
Minskning av al-koholkonsumt-ion (SSRI)	228 (5) #1	27,4%	-11,1 procen-tenheter	OR = 1,83 (0,75-4,46) p = 0,18	Begränsat vetenskapligt un-derlag (++)	

Minskning av alkoholkonsumtion (övriga antidepressiva läkemedel)	145 (2) #1	31,1%	-2,7 procentenheter	OR = 1,85 (0,26-13.19) p = 0,54	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Minskning av alkoholkonsumtion (SSRI)		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	5		
Antal personer	228		
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	Information om studiekvalitet för varje enskild studie saknas i översikten, men endast studier av ”hög” kvalitet har inkluderats (Jarad score >3)
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		En studie gäller bara en vecka. Många olika läkemedel som klumpats ihop.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Effekterna pekar åt olika håll med delvis överlappande KI
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		KI inkluderar 1 (ingen effekt) samt möjlig gynnsam eller ogynnsam effekt (OR <0,75 och OR > 1,25)
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++)	(++)Begränsat	

	Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag		

Effektmåttet:	Minskning av alkoholkonsumtion (övriga antidepressiva läkemedel)	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	145	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	Information om studiekvalitet för varje enskild studie saknas i översikten, men endast studier av ”hög” kvalitet har inkluderats (Jarad score ≥3)
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Tre olika substanser med olika verkningsmekanismer.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Effekterna pekar åt olika håll med delvis överlappande KI
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		KI inkluderar 1 (ingen effekt) samt möjlig gynnsam eller ogynnsam effekt (OR <0,75 och OR > 1,25)
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av	Starkt (++++)	Begränsat (++)	

evidensstyrka	Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag		

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-11-14

Ämne: NR Missbruk (Läkemedelsbehandling) Alkoholabstinens - GHB/sodium oxybate

Ämne: NR Missbruk (Läkemedelsbehandling) Alkoholberoende - GHB/sodium oxybate

Ämne: NR Missbruk (Läkemedelsbehandling) Alkoholberoende - Baclofen

Ämne: NR Missbruk (Läkemedelsbehandling) Alkoholberoende – Antidepressiva läkemedel/SSRI/SNRI

Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson

På uppdrag av: Göran Nordström

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholabstinens- läkemedelsbehandling med GHB/sodium oxybate Alkoholberoende- läkemedelsbehandling med GHB/sodium oxybate			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108958
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab] OR (alcohol[ti] AND withdraw*[ti])	21629
3.		1 AND 2	4992
4.		"Sodium Oxybate"[Mesh] OR "4-Butyrolactone"[Mesh] OR (GHB[tiab] OR γ-hydroxybutyrate[tiab] OR gamma hydroxybutyrate[tiab] OR gamma-butyrolactone[tiab] OR butanediol[tiab] OR sodium oxybate[tiab])	7062
5.		3 AND 4	**37**
6.		(("Alcohol-Related Disorders"[Mesh:NoExp]) OR "Alcoholism"[Mesh]) OR "Alcohol Drinking"[Mesh]	102406
7.		((harmful[ti] OR hazardous[ti]) AND (alcohol*[ti] OR drink*[ti])) OR hazardous drinkers[tiab] OR hazardous drinking[tiab] OR (alcohol*[ti] OR drinker[ti] OR drinkers[ti] OR drinking[ti]) AND (abuse[ti] OR abuser[ti] OR addiction[ti] OR consum*[ti] OR depende*[ti] OR problem*[ti] OR	40405

		habits[ti] OR hazardous[ti] OR harmful[ti] OR misuse[ti]) OR alcohol dependence[tiab] OR alcohol dependent[tiab] OR alcohol dependency[tiab] OR alcohol addiction[tiab] OR alcoholism[ti] OR chronic alcohol misuse[tiab] OR chronic excessive alcohol[tiab] OR chronic alcoholic[tiab] OR alcoholics[ti]	
8.		6 OR 7	108382
9.		4 AND 8	**127**
Alkoholberoende- läkemedelsbehanlding med baklofen			
10.		((((("Baclofen"[Mesh]) OR "GABA-B Receptor Agonists" [Pharmacological Action]) OR "gamma-Aminobutyric Acid"[Mesh]) OR "gamma-Aminobutyric Acid/analogs and derivatives"[Mesh]) OR "GABA-B Receptor Agonists"[Mesh] OR GABAB receptor agonist[tiab] OR GABAB receptor agonists[tiab] OR GABA-B receptor agonist[tiab] OR GABA-B receptor agonists[tiab] OR baclofen[tiab]	37001
11.		8 AND 10	398
12.		11 Filters: Meta-analysis, Systematic Reviews	**8**
13.		11 Filters: Randomized Controlled Trial	**29**
Antidepressiva / antidepressants / tricyclic antidepressants / ssri / snri / vid behandling av alkoholberoende utan samsjuklighet med depression			
14.		(((((("Antidepressive Agents"[Mesh]) OR "Antidepressive Agents" [Pharmacological Action]) OR "Antidepressive Agents, Second-Generation" [Pharmacological Action]) OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors" [Pharmacological Action]	127174
15.		desipramine OR metapramine OR clomipramine OR anafranil OR amitriptyline OR tryptizol OR saroten OR nortriptyline OR trimipramine OR surmontil OR venlafaxine OR efexor OR duloxetine OR cymbalta OR doxepin OR noradrenaline uptake inhibitor[tiab] OR noradrenaline uptake inhibitors[tiab] OR noradrenaline reuptake inhibitor[tiab] OR noradrenaline reuptake inhibitors[tiab] OR SSRI[tiab] OR SNRI[tiab] OR antidepressant[tiab] OR antidepressants[tiab] OR antidepressive[tiab]	59928
16.		14 OR 15	143890
17.		8 AND 16	1385
18.		17 Filters: Meta-analysis, Systematic Reviews	**27**
19.		17 Filters: Randomized Controlled Trial	**154**
Uppdateringssökning 2014-03-27			
20.		5 Filters: Publication date from 2012/11/14	**3**
21.		9 Filters: Publication date from 2012/11/14	**12**
22.		12 Filters: Publication date from 2012/11/14	0
23.		13 Filters: Publication date from 2012/11/14	**4**

24.		18 Filters: Publication date from 2012/11/14	**1**
25.		19 Filters: Publication date from 2012/11/14	**2**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter
för systematiska översikter (systematic[sb])
för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: C23

Tillstånd: Alkoholberoende

Åtgärd: Gabapentin

Granskare: Jonas Berge

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	A: Antal glas per dag	B: Antal glas per dryckesdag	C: Tid till första tunga dryckesdagen under läkemedelsfasen (6 veckor)	D: Tid till första tunga dryckesdagen under hela studieperioden (12 alt. 16 veckor)	E: Nykterhet under hela studieperioden (%)	F: Inget tungt dricksande under hela studieperioden (%)	Övrigt
1	Furieri et al, 2007	RCT, 60 patienter	Patienter med alkoholberoende (DSM-IV). Endast män. 18-65 år, genomsnitt 44 år. Studieperiod 4 veckor.	K: Placebo (n = 30) I: Gabapentin 600 mg per dag (n = 30)	Siffror redovisas inte. Klart lägre nivå i interventionsgruppen. p = 0.02 för skillnaden	Siffror redovisas inte. Klart lägre nivå i interventionsgruppen. Skillnaden uppnår inte statistisk signifikans på 0,05-nivån.					Ingen ITT. Kort studieperiod på endast 4 veckor.
2	Brower et al, 2008	RCT, 21 patienter	Patienter med alkoholberoende (DSM-IV) och	K: Placebo (n = 11) I: 1500 mg Gabapentin innan			K: 82% återfallit efter 6 veckor I: 30% återfallit efter 6 veckor	K: 100% återfallit efter 12 veckor	K: I1:	K: I1:	Siffrorna för de två första effektmåtten avser andel som

			sömnstörning som kvarstod efter abstinensfas. 18 år eller äldre, 45,0 år i genomsnitt. 52,4% män. 6 veckors läkemedelsbehandling och 6 veckors läkemedelsfri uppföljning.	sänggående (n = 10)			p = 0,03 för skillnaden i tid till första återfall i tungt dryckande	I: 60% återfallit efter 12 veckor p = 0,003 för skillnaden i tid till första återfall i tungt drickande			återfallit i tungt drickande vid respektive tidpunkt, men signifikansprövningen avser log-rank-test som testar tiden till första återfallet. Kaplan-Meier-kurvor finns i artikeln.
3	Anton et al, 2011	RCT, 150 patienter	Patienter med alkoholberoende (DSM-IV). 18-70 år, genomsnitt 44,7 år, 81,5 % män. 6 veckors behandling med Gabapentin och Naltrexon (eller placebo) följt av 10 veckors behandling med endast	K: Dubbel placebo (n = 50) I1: Naltrexon 50 mg + placebo (n = 50) I2: Naltrexon 50 mg + Gabapentin 1200 mg per dag (n = 50)			I2 hade längre tid till första dryckesdagen än K och I1. p = 0,04 för skillnaden i tid till första återfall i tungt dryckande	Ingen signifikant skillnad i tid till första återfall i tungt drickande	K: I1:	K: I1:	

			Naltrexon eller placebo.								
4	Mason et al, 2014	RCT, 150 patienter	Patienter med alkoholberoende (DSM-IV). 18 år eller mer, genomsnitt 44,5 år. 56,7 % män. Veckolig 20 minuter lång motivationshöjande rådgivning. 12 veckors studieperiod.	K: Placebo (n = 49) I1: Gabapentin 900 mg per dag (n = 54) I2: Gabapentin 1800 mg per dag (n = 47)					K: 4,1 I1: 11,1 I2: 17,0 p = 0.04 för en dosberoende effekt	K: 22,5 I1: 29,6 I2: 44,7 p = 0.02 för en dosberoende effekt	Mantel-Haenzel χ^2-test för linjär association

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)**	**Kommentarer**
A: Antal glas per dag	60 (1) #1	-	-	Siffror redovisas inte. Klart lägre nivå i interventionsgruppen. p = 0.02 för skillnaden	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Utöver dessa effektmått finns två andra primära effektmått: andel tunga dryckesdagar och andel nyktra dagar. Gabapentin har god, statistiskt signifikant, effekt på båda dessa effektmått, men av utrymmesskäl utelämnas
B: Antal glas per dryckesdag	60 (1) #1	-	-	Siffror redovisas inte. Klart lägre nivå i interventionsgruppen.	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	

				Skillnaden uppnår inte statistisk signifikans på 0,05-nivån.		de från detta arbetsdokument. Studien har brister i att ingen ITT-analys har gjorts, endast män, endast 4 veckors studieperiod och avsaknad av i förväg publicerat forskningsprotokoll.
C: Tid till första tunga dryckesdagen under läkemedelsfasen (6 veckor)	171 (2) #2-3	-	-	2. p = 0,03 för skillnaden i tid till första återfall i tungt drickande 3. p = 0,04 för skillnaden i tid till första återfall i tungt drickande	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Går inte att föra in siffror i tabellen eftersom de inte presenterar data på ett sätt som möjliggör detta.
D: Tid till första tunga dryckesdagen under hela studieperioden (12 alt. 16 veckor)	171 (2) #2-3	-	-	2. p = 0,003 för skillnaden i tid till första återfall i tungt drickande 3. Ingen signifikant skillnad i tid till första återfall i tungt drickande	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Går inte att föra in siffror i tabellen eftersom de inte presenterar data på ett sätt som möjliggör detta.
E: Nykterhet under hela studieperioden (%)	150 (1) #4	-	-	p = 0.04 för en positiv, dosberoende effekt	Måttligt vetenskapligt underlag (+++)	Går inte att föra in siffror i tabell på ett rättvisande sätt eftersom man har tre grupper och effekten är dosberoende.
F: Inget tungt drickande under hela studieperioden (%)	150 (1) #4	-	-	p = 0.02 för en positivt, dosberoende effekt	Måttligt vetenskapligt underlag (+++)	Går inte att föra in siffror i tabell på ett rättvisande sätt eftersom man har tre grupper och effekten är dosberoende.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**A: Antal glas per dag**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1		
Antal personer	60		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Ingen ITT-analys, kort uppföljningstid (4 veckor), randomisering vagt beskriven
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en single-site RCT med rätt så få patienter. Endast män.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Data presenteras i diagramform och med p-värde, men inte numeriskt. Således svårvärderat, men visuellt en stor skillnad mellan grupperna och p-värdet på 0,008 indikerar väldigt hög säkerhet i resultatet.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Inget studieprotokoll publicerat i förväg.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Effektmåttet:	**B: Antal glas per dryckesdag**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1		
Antal personer	60		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Ingen ITT-analys, kort uppföljningstid (4 veckor), randomisering vagt beskriven
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en single-site RCT med rätt så få patienter. Endast män.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Data presenteras i diagramform och med p-värde, men inte numeriskt. Således svårvärderat, och eftersom diagrammet visar en stor skillnad mellan grupperna, som dock inte är signifikant, kan det inte uteslutas att konfidensintervallen överlappar gränsen för effekt.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Inget studieprotokoll publicerat i förväg.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+	

Effektmåttet:	**C: Tid till första tunga dryckesdagen under läkemedelsfasen (6 veckor)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	171	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	**Kommentarer**
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Båda studier rätt så välgjorda. I den ena (#3) har man inte gjort fullt ITT-analys, men det är bara 4/150 patienter som inte inkluderas i analyserna.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Den ena studien är väldigt liten (21 patienter) och undersöker patienter som har alkoholberoende och sömnstörning, vilket visserligen en stor andel av alkoholberoende patienter har. Den andra utgår från Gabapentin som tillägg till Naltrexon snarare än Gabapentin som monoterapi.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	Studiernas resultat överensstämmer väl.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		

Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Svårvärderat då numeriska data inte presenteras på ett sätt som gör att detta går att bedöma.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		En av studierna saknar i förväg publicerat studieprotokoll.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Effektmåttet:	**D: Tid till första tunga dryckesdagen under hela studieperioden (12 veckor)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	171	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Båda studier rätt så välgjorda. I den ena (#3) har man inte gjort fullt ITT-analys, men det är bara 4/150 patienter som inte inkluderas i analyserna.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Den ena studien är väldigt liten (21 patienter) och undersöker patienter som har alkoholbero-
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		

			ende och sömnstörning, vilket visserligen en stor andel av alkoholberoende patienter har. Den andra utgår från Gabapentin som tilllägg till Naltrexon snarare än Gabapentin som monoterapi.
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Studierna visar olika resultat. Den mindre av studierna, med 21 patienter, visar effekt av Gabapentin även vid läkemedelsfri uppföljning, medan den betydligt större studien med 150 patienter, där patienterna får en kombination av Gabapentin och Naltrexon, inte lyckas reproducera detta fynd.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	X	
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Svårvärderat då numeriska data inte presenteras på ett sätt som gör att detta går att bedöma.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		En av studierna saknar i förväg publicerat studieprotokoll.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+	

Effektmåttet:	**E: Nykterhet under hela studieperioden**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	150	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	ITT. Randomisering, blindning osv OK. Välgjord studie.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en single-site RCT. I övrigt inga problem.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Oklart då metoden bygger på test för linjärt samband, och då går det inte att mäta konfidensintervall på det sättet. Men om man jämför placebo med den grupp som fick 1800 mg/d så är skillnaden signifikant, men KI överlappar gränsen för ingen effekt.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Vissa avsteg från det i förväg publicerade studieprotokollet, dock redovisat och motiverat i artikeln.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	Avstegen från studieprotokollet motiveras på ett bra sätt, och de oprecisa data är svåra att värdera med anledning av testmetod.
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	

Effektmåttet:	**F: Inget tungt drickande under hela studieperioden**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	150	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	ITT. Randomisering, blindning osv OK. Välgjord studie.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en single-site RCT. I övrigt inga problem.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	Oklart då metoden bygger på test för linjärt samband, och då går det inte att mäta konfidensintervall på det sättet. Men om man jämför placebo med den grupp som fick 1800 mg/d så är skillnaden signifikant, och KI överlappar i detta fall inte gränsen för ingen effekt.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		

Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Vissa avsteg från det i förväg publicerade studieprotokollet, dock redovisat och motiverat i artikeln.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	Avstegen från studieprotokollet motiveras på ett bra sätt.
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	

Litteratursökning

Kompletterande manuell litteratursökning i Pubmed samt via referenslistor i systematiska översikter.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-04-23
Ämne: NR Missbruks- och beroendevård – Alkoholabstinens
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Göran Nordström/Sven Andreasson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Alkoholberoende			
1.		Alcoholism[Mesh] OR alcohol dependence[Ti] OR alcohol dependent[Ti] OR alcohol dependency[Ti] OR alcohol addiction[Ti] OR alcoholism[Ti] OR chronic alcohol misuse[Tiab] OR Chronic excessive alcohol[Tiab] OR alcohol abuse[Ti] OR Chronic Alcoholic[Ti] OR Chronic Alcoholic Intoxication[Tiab] OR chronic excessive alcohol consumption[Tiab] OR alcoholics[Ti] OR alcohol[Ti]	108340
Abstinens			
2.		(("Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR alcohol cessation[Tiab] OR alcohol withdrawal[Tiab]) OR (delirium[ti] AND alcohol*[ti]) OR alcohol withdrawal delirium[tiab] OR delirium tremens[ti] OR "Alcohol Withdrawal Delirium"[Mesh] OR alcoholic seizures[tiab] OR (withdrawal seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (withdrawal-induced seizure*[tiab] AND alcohol*[tiab]) OR (alcohol*[ti] AND seizure*[ti]) OR ("Seizures"[MAJR] AND "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] AND ("Ethanol"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh])) OR "Alcohol Withdrawal Seizures"[Mesh] OR acute alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR severe	21503

		alcohol withdrawal syndrome[tiab] OR ((severe withdrawal[tiab]) AND (alcohol*[tiab] OR ethanol*[tiab])) OR "Korsakoff Syndrome"[Mesh] OR wernicke-korsakoff[tiab] OR wernicke korsakoff[tiab] OR korsakoff[tiab]	
Läkemedelsbehandling och läkemedel mot abstinens			
3.		(Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Seizures/drug therapy[MeSH] OR Anticonvulsants/therapeutic use[MeSH] OR Alcohol Withdrawal Delirium/drug therapy[MeSH] OR "Chlormethiazole/therapeutic use"[Mesh] OR Clomethiazole[tiab] OR Benzodiazepines/therapeutic use[MeSH] OR benzodiazepine*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab]) OR ((pharmacologic*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention*[tiab])) OR (Antipsychotic*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab]))	160811
4.		1 AND 2 AND 3 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish	**34**
Uppdateringssökning 2014-03-27			
5.		4 Filters: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Swedish, Norwegian, English, Danish, Publication date from 2012/04/23	**10**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er, Tiab= söker i title- och abstractfälten
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Rad: C24

Tillstånd: Långvarigt bruk av bensodiazepiner där utsättning på sedvanligt sätt inte varit möjligt

Åtgärd: Bensodiazepinnedtrappning

Granskare: Tove Abrahamsson

Tabellering av inkluderade studier

#	Förf, år	Studie-design	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A: Andel som avslutat sin bensodiazepin-konsumtion, uppföljningstid 12 mån från avslutande av intervention (%). (Kontrollgrupp: placebo)	Effektmått B: Andel som avslutat sin bensodiazepin-konsumtion, uppföljningstid 12 mån el mer från start av intervention (%). (Kontrollgrupp: ingen åtgärd/ sedvanlig vård)	Effektmått C: Andel som avslutat sin bensodiazepin-konsumtion, uppföljningstid 6 mån el mindre från start av intervention (%). (Kontrollgrupp: ingen åtgärd/ sedvanlig vård)	Övrigt
1	Vicens et al, 2006	RCT 139 pat	Patienter från tre primärvårdsenheter i urbana områden. Bensodiazepinbehandling, minst 5 dagar/vecka, under minst ett års tid. 78% hade en bensodiazepindos på max 10 mg diazepam- ekvi-	K: Sedvanlig vård. (Information om fördelar med att avsluta bzd- behandling) (66) I: Intervju med standardiserad information samt nedtrappning av bensodiazepiner med 10-25% var 14:e dag. (73)		K: 9,1% I1: 45,2% p <0,001 (chi-square) RR: 4,97 (95% CI: 2,22-11,10)	K: 3,1% I1: 39,7% p <0,001 (chi-square)	Mallorca, Spanien. Exklusions-kriterier: Svår depressions el ångestsjukdom, psykos, symptomatisk personlighetstörning, intag av illegala droger, grav alkoholkonsumtion, följs av psykiater, ökad ångest el insomni vid tid för rekrytering, inneliggande patienter, kognitiv nedsättning, avancerad sjukdom. Bortfall: 2 pat i var grupp. Blockrandomisering. Dold allokering, ej blindning under behandling. Analys enl ITT. Effektmått: andel som avslutat sin bensodiazepinkonsumtion (=max en

2	Voshaar et al, 2003	RCT 180 pat	Patienter från 30 primärvårdsenheter i urbana samt rurala områden. Regelbunden bensodiazepinkonsumtion i minst 3 månader, samt oförmåga att sluta på egen hand efter brevledes rekommendation från läkare. 19% hade en bzd- konsumtion på minst 10 mg diazepam- ekviva-lenter/dag. Medel-ålder: 63 år. 70% kvinnor.	K: Ingen intervention. (34) I1: Nedtrappning med diazepam, 25% per vecka. Uppföljning 1g/vecka i 6 veckor. (73) I2: Som I1 + 5 x 2h grupp-KBT. (73)		K: 15% I1: 36% p = 0,03 (chi-square)	K: 15% I1: 51% p = 0,002 (chi-square)	Nederländerna. Exklusionskriterier: pågående psykiatrisk behandling eller behandling för alkohol- eller narkotikaberoende, psykosanamnes, epilepsi, otillräcklig språkförmåga (holländska), terminal sjukdom samt önskemål om exklusion från ansvarig primärvårdsläkare pga allvarlig komorbiditet eller psykosociala orsaker. Datoriserad blockrandomisering. Oklart om dold allokering. Ej blindning. Effektmått: Andel som avslutat sin bensodiazepinkonsumtion 3 mån efter påbörjad nedtrappning, mätt genom anamnes. Bortfall: 39 pat (10 från K, 13 från I1, 16 från I2). Analys enl ITT. En uppföljning publicerades år 2006 (Oude Voshaar et al, 2006). Effektmått: Andel som avslutat sin bensodiazepinkonsumtion 15 mån efter påbörjad nedtrappning, mätt genom re-ceptregister. Bortfall: 5 pat. Endast analys av de patienter för vilka man kunde få fram receptdata.

3	Sanchez-Craig et al, 1987	RCT, 42 pat	Patienter som sökt vård pga svårigheter att avsluta sin bensodiazepinkonsumtion, genom egenremiss, remiss från läkare eller som svarat på annons. Daglig bensodiazepinkonsumtion i minst tre månader. Medeldos/dag: 15 mg diazepam- ekvivalenter (range: 5-45). Medelålder: 41 år. 50% kvinnor.	K: Nedtrappning med placebo i individuellt anpassad takt (19) I1: Nedtrappning med diazepam i individuellt anpassad takt. (23) Båda grupper erhöll grupp-KBT 1h/vecka.	K: 42% I1: 22% p >0,10 (chi-square)			Canada. Exklusionskriterier: graviditet, allvarlig psykiatrisk, hepatisk, renal, kardivaskulär el pulmonell sjukdom, multipelt drogmissbruk under en sexmånadersperiod innan studiestart, samt användning av centralt aktiva substanser utöver kaffe, tobak och alkohol i moderata mängder under en 30-dagarsperiod innan studiestart. Randomiseringsmetod framgår ej. Dubbelblindad studie. Pat informerades ej om att deras medicinering ev skulle bli ersatt av placebo. Analys enligt ITT. Effektmått: andel som avslutat sin bensodiazepinkonsumtion vid 3, 6 resp 12 mån efter avslutad intervention, mätt genom blod- och urinprov. Högt bortfall: 10 pat vid behandlingens slut, 19 pat vid 12 mån uppföljning.

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens #**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (I - K)**	**Relativ effekt/riskreduktion**	**Evidensstyrka**	**Kommentarer**
A: Andel som avslutat sin bensodiazepinkonsumtion vid 12 mån från avslutande av intervention. (Kontrollgrupp: placebo) (%)	42 (1) #3	42%	-20 procentenheter	RR: 0,52 (95% CI = 0,20-1,32) p = 0,17	+	RR ej angivet i artikel, beräknad av TA i SPSS v 21. Ej signifikant effekt.

B: Andel som avslutat sin bensodiazepin-konsumtion, uppföljningstid 12 mån el mer från start av intervention. (Kontrollgrupp: ingen åtgärd/ sedvanlig vård) (%)	246 (2) #1 #2	9-15%	+21-36 procentenheter	RR: 2,39 (95% CI 1,01-5,69) p = 0,037 RR: 4,97 (95% CI: 2,22-11,10) p <0,001	++	RR ej angivet i artikel #3, beräknad av TA i SPSS v 21.
C: Andel som avslutat sin bensodiazepin-konsumtion, uppföljningstid 6 mån el mindre från start av intervention. (Kontrollgrupp: ingen åtgärd/ sedvanlig vård) (%)	246 (2) #1 #2	3-15%	+36-37 procentenheter	RR: 3,45 (95% CI: 1,49-7,99) p = 0,001 RR: 13,1 (95% CI: 3,25-52,83) p <0,001	++	RR ej angivet i artiklar, beräknade av TA i SPSS v 21.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	A: Andel som avslutat sin bensodiazepin-konsumtion vid 12 mån från avslutande av intervention. (Kontrollgrupp: placebo) (%)	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	42	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		

		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Randomiseringsmetod framgår ej. Stort bortfall.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast lågdoskonsumtion. Ej patienter med allvarlig psykiatrisk samsjuklighet eller annat beroende/missbruk.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej relevant, endast en studie.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie med få deltagare, konfidensintervall som överlappar negativ effekt och positiv effekt.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	Svårbedömt. Dock ej hittat några opublicerade studier vid sökning i clinicaltrials.gov och controlled-trials.com.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	+	

Effektmåttet:	B: Andel som avslutat sin bensodiazepin-konsumtion, uppföljningstid 12 mån el mer från start av intervention. (Kontrollgrupp: ingen åtgärd/sedvanlig vård) (%)start av intervention. (Kontrollgrupp: ingen åtgärd/sedvanlig vård) (%)

	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	246	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		

		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Blockrandomisering (båda), ej blindning (båda), ej placebo-kontroll (båda), ingen bra kontroll av följsamhet (båda)
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast patienter med lågdoskonsumtion samt exklusion av pat med svår psykiatrisk samsjuklighet och annat missbruk/beroende (båda).
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	Svårbedömt. Dock ej hittat några opublicerade studier vid sökning i clinicaltrials.gov och controlled-trials.com.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

		Ange ev. uppgra-	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		

Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	++	

Effektmåttet:	C: Andel som avslutat sin bensodiazepin-konsumtion, uppföljningstid 6 mån el mindre från		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	2		
Antal personer	246		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++) Observationsstudie (++)	++++	
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag) Vissa begränsningar (eventuellt avdrag) Allvarliga begränsningar (-1) Mycket allvarliga begränsningar (-2)	 X 	Blockrandomisering (båda), ej blindning (båda), ej placebo-kontroll (båda), ingen bra kontroll av följsamhet (båda)
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag) Viss osäkerhet (eventuellt avdrag) Osäkerhet (-1) Påtaglig osäkerhet (-2)	 X 	Endast patienter med lågdoskonsumtion samt exklusion av pat med svår psykiatrisk samsjuklighet och annat missbruk/bero-
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag) Viss heterogenitet (eventuellt avdrag) Bekymmersam heterogenitet (-1)	X 	
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag) Vissa problem (eventuellt avdrag) Oprecisa data (-1)	X 	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag) Vissa problem (eventuellt avdrag) Klar risk för publikationsbias (-1)	X 	Svårbedömt. Dock ej hittat några opublicerade studier vid sökning i clinicaltrials.gov och controlled tri
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag) Ja (-1)	X 	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgra-	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant Stor effekt (RR< 0,5 > 2) Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)	X 	
Övriga kommentarer			
	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++)		

Summering av evi-	Otillräckligt (+)	++	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2012-05-25

Ämne: Bensodiazepinabstinens- Bensodiazepinnedtrappning (50P)

Ämne: Bensodiazepinabstinens med befarade abstinenskramper - Bensodiazepinnedtrappning med tillägg av karbamazepin (50Q)

Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson

På uppdrag av: Tove Abrahamsson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		Benzodiazepines/adverse effects[Majr] AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH]) OR benzodiazepine discontinuation[tiab] OR (benzodiazepine[ti] AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti]) OR benzodiazepine withdrawal[tiab] OR benzodiazepine dependence[tiab] OR ((benzodiazepine[ti] OR benzodiazepines[ti]) AND (dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti]))	1758
2.		Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[Mesh] OR Substance Withdrawal Syndrome/therapy[Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR Taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR "Carbamazepine"[Mesh OR carbamazepine[tiab] OR "Anticonvulsants"[Mesh]) OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab]	213280
3.		1 AND 2 Filters activated: Humans, Randomized Controlled Trial, English, Danish, Norwegian, Swedish	**78**
4.		1 AND 2 Filters activated: Humans, Systematic Reviews, English, Danish, Norwegian, Swedish	**10**
Uppdateringssökning 2014-04-01			
5.		3 Filters: Publication date from 2012/05/25	0
6.		1 AND 2 Filters: Publication date from 2012/05/25, Reviews,Systematic Reviews, Meta-Analysis, English, Danish, Norwegian, Swedish	**4**
7.		1 AND 2 AND inprocess[sb] Filters: Publication date from 2012/05/25	**1**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

Tiab= söker i title- och abstractfälten

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Sökstring: (((((("Anticonvulsants"[Mesh]) OR "Anticonvulsants"[Pharmacological Action] AND (Humans[Mesh])))) OR ("Carbamazepine"[Mesh] OR carbamazepine[tiab]))) OR (((pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] AND (Humans[Mesh]))) OR (Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[Mesh] OR Substance Withdrawal Syndrome/therapy[Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR Taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab])))) AND ((((Benzodiazepines/adverse effects[Majr] AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH]))) OR (benzodiazepine discontinuation[tiab] OR benzodiazepine[ti] AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti]) OR benzodiazepine withdrawal[tiab])) OR (benzodiazepine dependence[tiab] OR ((benzodiazepine[ti] OR benzodiazepines[ti]) AND (dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti]))))

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2012-05-28
Ämne: Bensodiazepinabstinens Bensodiazepinnedtrappning (50P)
Ämne: Bensodiazepinabstinens med befarade abstinenskramper - Bensodiazepinnedtrappning med tillägg av karbamazepin (50Q)
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Tove Abrahamsson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		Benzodiazepines *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)*	CDSR: 11 DARE: 26 Central: 1559 HTA: 0
2.		Substance Withdrawal Syndrome *explode* OR Substance-Related Disorders	CDSR:124 DARE:364 Central: 9404 HTA: 104
3.		(discontinuing OR discontinuation OR discontinue OR withdrawal):ti	CDSR: 33 DARE: 44 Central: 2497 HTA: 2
4.		1 AND (2 OR 3)	CDSR: 1 DARE:2 Central: 202 HTA:0
5.		"benzodiazepine discontinuation" :ti,ab,kw OR (benzodiazepine):ti and (discontinuation OR discontinuing):ti OR "benzodiazepine withdrawal" OR "benzodiazepine dependence":ti,ab,kw OR (benzodiazepine OR benzodiazepines):ti and (dependence OR depending OR addiction):ti	CDSR: 2 DARE: 3 Central: 118 HTA: 1
6.		4 OR 5	CDSR: 3 DARE: 4 Central: 285 HTA: 1
7.		Substance Withdrawal Syndrome *explode all trees with qualifiers: DT,TH (drug therapy, therapy)* OR Drug Administration Schedule *explode*	CDSR: 139 DARE: 404 Central: 19689 HTA: 35

	OR Carbamazepine *explode* OR Anticonvulsants *explode*	
8.	(taper OR tapering OR "gradual dose reduction" OR carbamazepine):ti,ab,kw or "pharmacological treatment" OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological therapies" OR "pharmacological intervention" OR "pharmacological interventions" OR "pharmacologic treatment" OR "pharmacologic therapy" OR "pharmacologic therapies" OR "pharmacologic intervention" OR "pharmacologic interventions" OR pharmacotherapy OR "drug therapy":ti	CDSR: 174 DARE: 152 Central: 3904 HTA: 40
9.	7 OR 8	CDSR: 282 DARE: 525 Central: 22600 HTA: 74
10.	6 AND 9	CDSR: **2** DARE:**1** Central: **128** HTA: 0
Uppdateringssökning 2014-04-01		
11.	10 From 2012 to 2014	CDSR: **1** DARE:0 Central:**1** HTA:0

Rad: C25
Tillstånd: Långvarigt bruk av bensodiazepiner i hög dos där utsättning på sedvanligt sätt inte varit möjligt
Åtgärd: Flumazenil

Granskare: Tove Abrahamsson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A: Benzodiazepinfrihet 22 dagar efter avslutad behandling (%).	Övrigt
1	Gerra et al, 2002	RCT, 50 pat	Pat med bensodiazepinberoende enl DSM IV. Högdosanvändning av flunitrazepam, lormetazepam el bromazepam, 88% använde minst 50 mg diazepamekvivalenter per dag (range 18-180 mg/dag). Duration minst 3 år. Nio pat (18%) hade ett tidigare heroin- beroende och 8 pat (16%) ett tidigare alkoholberoende. Arton pat (36%) uppfyllde kriterierna för GAD. Medelålder 36,5, range 19-44. 48% kvinnor. Dagsjukvård.	K1: Behandling med oxazepam 120 mg/dag under en vecka, därefter placebotabletter och placeboinfusion under 8 dagar. (10 pat) K2: Behandling med oxazepam 120 mg/dag under en vecka, därefter nedtrappning av oxazepam med 15 mg/dag och placeboinfusion under 8 dagar. (20 pat) I1: Behandling med oxazepam 120 mg/dag under en vecka, därefter oxazepam 30 mg dag 1, 15 mg dag 2 och 7,5 mg dag 3 och infusion av flunitrazepam 2 mg/dag under 8 dagar. (20 pat)	K2: 30% I1: 60% p <0,05 OBS: Författarna har använt ANOVA för signifikanstest, vilket ter sig olämpligt, då variabeln ej är kontinuerlig. Signifikanstest med chi-square: p = 0,11	Parma, Italien. Exklusionskriterier: Kronisk somatisk sjukdom, endokrinopatier, neurologiska sjukdomar, immunologiska sjukdomar (särskilt HIV), signifikant viktuppgång el -nedgång under den senaste tiden, hereditet för hjärt- kärlsjukdom el hypertoni. Effektmått A mättes genom självrapportering komb. m urinprov. Singelblindad, placebokontrollerad studie. Ingen tydlig uppgift om randomiseringsmetod el ev bortfall. Mätning även av abstinensbesvär (självskattning samt bedömarskattning) och craving (VAS-skala). Interventionsgruppen hade signifikant lägre medelvärden för både självskattade och bedömarskattade abstinensbesvär samt craving jämfört med kontrollgruppen. Signifikanstest med chi-square utfört av TA i SPSS v 21.

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I – K)	Relativ effekt/-riskreduktion	Evidensstyrka	Kommentarer

A: Bensodiazepin-frihet 3 veckor efter avslutad behandling (%).	40 pat (1 RCT), #1	30%	+30 procenten-heter	RR: 2,0 (95% CI: 0,94-4,27) p = 0,11	+	RR ej angivet i artikeln, beräknat av TA i SPSS v 21. Ej signifikant effekt

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	A: Bensodiazepin-frihet 3 veckor efter avslutad behandling (%).		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1		
Antal personer	40		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Singelblindad studie. Ingen tydlig uppgift om randomiseringsmetod el ev bortfall, kort uppföljningstid.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en studie. Exklusion av pat med flertalet kroniska sjukdomar, samt hereditet för hjärtkärlsjukdom el hypertoni. Inga pat äldre än 44 år.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej relevant, endast en studie.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Konfidensintervall som överlappar ingen effekt och stor effekt
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	Svårbedömt. Dock hittades inga opublicerade studier vid sökning i clinicaltrials.gov och controlled-trials.com.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgra-	Kommentarer
	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		

Effektstorlek	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	+	

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2012-05-25
Ämne: Bensodiazepinabstinens- Bensodiazepinnedtrappning (50P)
Ämne: Bensodiazepinabstinens med befarade abstinenskramper - Bensodiazepinnedtrappning med tillägg av karbamazepin (50Q)
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Tove Abrahamsson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
8.		Benzodiazepines/adverse effects[Majr] AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH]) OR benzodiazepine discontinuation[tiab] OR (benzodiazepine[ti] AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti]) OR benzodiazepine withdrawal[tiab] OR benzodiazepine dependence[tiab] OR ((benzodiazepine[ti] OR benzodiazepines[ti]) AND (dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti]))	1758
9.		Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[Mesh] OR Substance Withdrawal Syndrome/therapy[Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR Taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR "Carbamazepine"[Mesh OR carbamazepine[tiab] OR "Anticonvulsants"[Mesh]) OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab]	213280
10.		1 AND 2 Filters activated: Humans, Randomized Controlled Trial, English, Danish, Norwegian, Swedish	**78**
11.		1 AND 2 Filters activated: Humans, Systematic Reviews, English, Danish, Norwegian, Swedish	**10**
Uppdateringssökning 2014-04-01			
12.		3 Filters: Publication date from 2012/05/25	0
13.		1 AND 2 Filters: Publication date from 2012/05/25, Reviews,Systematic Reviews, Meta-Analysis, English, Danish, Norwegian, Swedish	**4**

14.	1 AND 2 AND inprocess[sb] Filters: Publication date from 2012/05/25	**1**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er
Tiab= söker i title- och abstractfälten
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Sökstäng: (((((("Anticonvulsants"[Mesh]) OR "Anticonvulsants"[Pharmacological Action] AND (Humans[Mesh])) OR ("Carbamazepine"[Mesh] OR carbamazepine[tiab])) OR (((pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] AND (Humans[Mesh])) OR (Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[Mesh] OR Substance Withdrawal Syndrome/therapy[Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR Taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab]))) AND ((((Benzodiazepines/adverse effects[Majr] AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH])) OR (benzodiazepine discontinuation[tiab] OR benzodiazepine[ti] AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti]) OR benzodiazepine withdrawal[tiab])) OR (benzodiazepine dependence[tiab] OR ((benzodiazepine[ti] OR benzodiazepines[ti]) AND (dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti]))))

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2012-05-28
Ämne: Bensodiazepinabstinens Bensodiazepinnedtrappning (50P)
Ämne: Bensodiazepinabstinens med befarade abstinenskramper - Bensodiazepinnedtrappning med tillägg av karbamazepin (50Q)
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson
På uppdrag av: Tove Abrahamsson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
12.		Benzodiazepines *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)*	CDSR: 11 DARE: 26 Central: 1559 HTA: 0
13.		Substance Withdrawal Syndrome *explode* OR Substance-Related Disorders	CDSR:124 DARE:364 Central: 9404 HTA: 104
14.		(discontinuing OR discontinuation OR discontinue OR withdrawal):ti	CDSR: 33 DARE: 44 Central: 2497 HTA: 2
15.		1 AND (2 OR 3)	CDSR: 1 DARE:2 Central: 202 HTA:0
16.		"benzodiazepine discontinuation" :ti,ab,kw OR (benzodiazepine):ti and (discontinuation OR discontinuing):ti OR "benzodiazepine withdrawal" OR "benzodiazepine dependence":ti,ab,kw OR	CDSR: 2 DARE: 3 Central: 118 HTA: 1

	(benzodiazepine OR benzodiazepines):ti and (dependence OR depending OR addiction):ti	
17.	4 OR 5	CDSR: 3 DARE: 4 Central: 285 HTA: 1
18.	Substance Withdrawal Syndrome *explode all trees with qualifiers: DT,TH (drug therapy, therapy)* OR Drug Administration Schedule *explode* OR Carbamazepine *explode* OR Anticonvulsants *explode*	CDSR: 139 DARE: 404 Central: 19689 HTA: 35
19.	(taper OR tapering OR "gradual dose reduction" OR carbamazepine):ti,ab,kw or "pharmacological treatment" OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological therapies" OR "pharmacological intervention" OR "pharmacological interventions" OR "pharmacologic treatment" OR "pharmacologic therapy" OR "pharmacologic therapies" OR "pharmacologic intervention" OR "pharmacologic interventions" OR pharmacotherapy OR "drug therapy":ti	CDSR: 174 DARE: 152 Central: 3904 HTA: 40
20.	7 OR 8	CDSR: 282 DARE: 525 Central: 22600 HTA: 74
21.	6 AND 9	CDSR: **2** DARE:**1** Central: **128** HTA: 0
Uppdateringssökning 2014-04-01		
22.	10 From 2012 to 2014	CDSR: **1** DARE:0 Central:**1** HTA:0

Rad: C26
Tillstånd: Cannabisberoende
Åtgärd: Acetylcystein

Granskare: Jonas Berge

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Andel negativa urinprov under behandlingstiden	Andel negativa urinprov 4 veckor efter behandlingen avslutats	Övrigt
1	Gray et al, 2012	RCT, 116 patienter	Cannabisberoende, 13-21 år, medelålder 18,9 år, 72,4% män.	K: Placebo, 8 veckor. I: 1200 mg Acetylcystein, 2 gånger per dag, under 8 veckor	K: 27,2% I: 40,9% p = 0,029	K: 10,3% I: 19,0% p = 0,131	Intention-to-treat-analys

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka	Kommentarer
Andel negativa urinprov under behandlingstiden	116 (1) #1	27,2%	+ 13,7 procentenheter	+ 50,4% p = 0,029	+++	Inga allvarliga begränsningar som motiverar mer än ett poängs avdrag på grund av att resultaten baseras på endast en RCT med 116 patienter.

Andel negativa urinprov 4 veckor efter att behandlingen avslutats	116 (1) #1	10,3%	+ 8,3 procentenheter	+ 80,6% p = 0,131	++	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Andel negativa urinprov under behandlingstiden	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	116	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	Inga större problem med studiekvalitet.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en studie, vilket begränsar överförbarheten. Ekonomiskt ersättningssystem används, ”contingency management”, dock inget större problem. Snävt åldersspann, 13-21 år, men detta motsvarar rätt så väl den befolkning som söker mest för cannabisberoende.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpligt
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		

Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	+++	Inga allvarligare problem utöver att det är en enda single site-RCT.

Effektmåttet:	Andel negativa urinprov 4 veckor efter att behandlingen avslutats		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	1		
Antal personer	116		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	Inga större problem med studiekvalitet.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en studie, vilket begränsar överförbarheten. Ekonomiskt ersättningssystem används, ”contingency management”, dock inget större problem. Snävt åldersspann, 13-21 år, men detta motsvarar rätt så väl den befolkning som söker mest för cannabisberoende.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	-	Ej tillämpligt
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Vida konfidensintervall som överlappar gränsen för ingen effekt och mycket stor effekt (0,85-5,42)
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		

Publikations- och/eller rapporteringsbias	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) Otillräckligt (+)	++	

Litteratursökning

Sökningar gjorda 130219 i PUBMED:

”cannabis acetylcysteine” gav 3 träffar
”marijuana acetylcysteine” gav 8 träffar

Sammanlagt 8 unika träffar för de 2 sökningarna enligt ovan.

Rad: C27

Tillstånd: Amfetaminberoende

Åtgärd: Mirtazapin

Granskare: Nitya Nitya Jayaram-Lindström

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A – Amfetaminanvändning	Effektmått B – Retention	Övrigt
1	Colfax et al. 2011	RCT	Metamfetamin-beroende män-som-har-sex-med-män	K: Placebo + 30 min psykologisk behandling/rådgivning per vecka I1: Mirtazapin (15 mg/dygn i en vecka, därefter 30 mg/dygn) + 30 min psykologisk behandling/rådgivning per vecka	K: 63% positiva för metamfetamin vid studieslut. I1: 44% positiva för metamfetamin vid studieslut.	K: 95% I1: 94.2%	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)	Kommentarer
A – Amfetamin-användning	60 (1), #1	63%	19 procent-enheter	30 procent	+	Ovanligt mått på primär-variabeln, där man lägger

						stor vikt vid sista urinprovet i studien. GEE-analys pekar dock i samma riktning.
B – Retention	60 (1), #1	95%	0,8 procent-enheter	0.84%	+	Extraordinärt god retention i bägge behandlingsarmarna. Bör noteras att deltagarna erhöll pengar för att komma på återbesöken.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	***Amfetaminanvändning***	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	60	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Något oortodox statistisk analysmetod, redovisar ej resultat av samtliga urinanalyser numeriskt.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en studie med speciell grupp av män-som-har-sex-med-män och uttalat sexuellt riskbeteende. Metamfetamin, oftast ej injektionsmissbruk. Ersättning i pengar för att kvarstanna i studien.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie, ej relevant.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en liten studie, även om effekten är statistiskt signifikant.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Möjlig rapporteringsbias enligt ovan. Publikationsbias går ej att bedöma utifrån endast en studie.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	Nej	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+	

Effektmåttet:	***Retention***

	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	60	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		

		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast en studie med speciell grupp av män-som-har-sex-med-män och uttalat sexuellt risk-beteende. Metamfeta-min, oftast ej injektions-missbruk. Ersättning i pengar för att kvar-stanna i studien.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en liten studie. Bedömning av ev. re-tentionseffekt försvåras av "takeffekt" med ex-tremt god retention i bägge armarna (ev. p.g.a. ekonomisk ersätt-ning?).
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Publikationsbias går ej att bedöma utifrån end-ast en studie.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till ned-gradering?	Nej (inget avdrag)	Nej.	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			

		Ange ev. uppgra-dering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+	

Litteratursökning

Pubmed

Databas: PubMed Databasleverantör:NLM Datum: 2013-02-28			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Kokain 2013-02-28			
1.		((((((((((((((((("Bupropion"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Buspirone"[Mesh]) OR "venlafaxine" [Supplementary Concept]) OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Disulfiram"[Mesh]) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "lamotrigine" [Supplementary Concept]) OR "topiramate" [Supplementary Concept]) OR "Risperidone"[Mesh]) OR "olanzapine" [Supplementary Concept]) OR "Haloperidol"[Mesh]) OR "Fluoxetine"[Mesh]) OR "Paroxetine"[Mesh]) OR "Citalopram"[Mesh]) OR "Sertraline"[Mesh]	72739
2.		Bupropion[ti] OR Serotonin Uptake Inhibitors[ti] OR SSRI[ti] OR Buspirone[ti] OR venlafaxine[ti] OR Methylphenidate[ti] OR Dextroamphetamine[ti] OR modafinil[ti] OR Disulfiram[ti] OR Naltrexone[ti] OR gabapentin[ti] OR lamotrigine[ti] OR topiramate[ti] OR Risperidone[ti] OR olanzapine[ti] OR Haloperidol[ti] OR Fluoxetine[ti] OR Paroxetine[ti] OR Citalopram[ti] OR Sertraline[ti]	33465
3.		1 OR 2	75246
4.		"Cocaine-Related Disorders/drug therapy"[Mesh]	596
5.		cocaine[ti] AND (user*[ti] OR abuse[ti] OR dependenc*[ti] OR addiction[ti])	2265
6.		4 OR 5	2654
7.		3 AND 6	223
8.		Filters activated: Systematic Reviews	**5**
9.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	**67**
Amfetamin 2013-02-27			
10.		((((((((((("Bupropion"[Mesh]) OR "Baclofen"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors" [Pharmacological Action]) OR "aripiprazole" [Supplementary Concept]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "Flumazenil"[Mesh]) OR "topiramate" [Supplementary Concept]) OR "mirtazapine" [Supplementary Concept]	66949
11.		Bupropion[ti] OR Baclofen[ti] OR modafinil[ti] OR Naltrexone[ti] OR Methylphenidate[ti] OR Dextroamphetamine[ti] OR Serotonin Uptake Inhibitors[ti] OR aripiprazole[ti] OR gabapentin[ti] OR Flumazenil[ti] OR topiramate[ti] OR mirtazapine[ti]	15103
12.		10 OR 11	68239
13.		"Amphetamine-Related Disorders/drug therapy"[Mesh]	111
14.		amphetamine*[ti] AND (user*[ti] OR abuse[ti] OR dependenc*[ti] OR addiction[ti])	341
15.		13 OR 14	439

16.		12 AND 15	72
17.		Filters activated: Systematic Reviews	**3**
18.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	**23**
Uppdateringssökning 2014-06-02			
19.		7 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**7**
20.		8 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**2**
21.		9 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**12**
22.		16 AND inprocess[sb]	0
23.		17 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**2**
24.		18 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter
för systematiska översikter (systematic[sb])
för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten

Rad: C28

Tillstånd: Amfetaminberoende

Åtgärd: Naltrexon

Granskare: Nitya Jayaram-Lindström

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A – Amfetaminanvändning	Effektmått B – Retention	Övrigt
1	Jayaram-Lindström et al. 2008a	RCT	Amfetaminberoende patienter. 78% män, de flesta injektions-missbrukare.	K: Placebotablett 1x1 och individuell KBT-baserad återfallsprevention 60 min/vecka I1: T. Naltrexon 50 mg 1x1 och individuell KBT-baserad återfallsprevention 60 min/vecka	K: 52.3% I1: 34.8%	K: 65.0% I1: 72.5%	
2	Grant et al. 2010	RCT	Metamfetaminberoende patienter, 71% män	K: Placebo I1: T. Naltrexon och N-acetylcystein i stegrade doser: 50 resp. 600 mg, vilket fördubblades efter två veckor, och ökades ytterligare efter 4 veckor för att fr.o.m. vecka 6 ligga på 200 mg naltrexon och 2400 mg N-acetylcystein.	K: 18.9% I1: 8.5%	K: 47.1% I1: 64.3%	Primärt effektmått i denna studie var craving, mätt med Penn craving scale.

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)	Kommentarer
A – Amfetamin-användning	110 (2), #1 #2	18,9- 52,3%	10,4-17,5 procentenheter		++	

B – Retention	111 (2), #1 #2	47,1-65%	7,5 till 17,2 procentenheter högre retention i interventions-grupperna		++	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Amfetaminanvändning**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	111	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	**Kommentarer**
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		En välgjord studie och en svag studie, där den senare saknar intention-to-treat och har endast 8 v uppföljning.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Den större studien genomfört i Sverige på relativt representativt patienturval. Amerikanska studien på methanvändare, något oklar fenotyp.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	Liknande resultat i bägge studierna, även om den ena saknade power att se några signifikanta skillnader alls.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Ena studien "underpowered".
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Inga tecken till publikationsbias.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		Ja.
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	**Kommentarer**
Effektstorlek	Ej relevant	x	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Effektmåttet:	**Retention**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	111	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		En välgjord studie och en svag studie, där den senare saknar intention-to-treat och har endast 8 v uppföljning.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Den större studien genomfört i Sverige på relativt representativt patienturval. Amerikanska studien på methanvändare, något oklar fenotyp.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	Liknande resultat i bägge studierna, även om den ena saknade power att se några signifikanta skillnader alls.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Ena studien "underpowered" och saknar ITT-data.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Inga tecken till publikationsbias.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		Ja.
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	x	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		

	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Litteratursökning

Pubmed

Databas: PubMed Databasleverantör:NLM Datum: 2013-02-28			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Kokain 2013-02-28			
1.		((((((((((((((((("Bupropion"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Buspirone"[Mesh]) OR "venlafaxine" [Supplementary Concept]) OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Disulfiram"[Mesh]) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "lamotrigine" [Supplementary Concept]) OR "topiramate" [Supplementary Concept]) OR "Risperidone"[Mesh]) OR "olanzapine" [Supplementary Concept]) OR "Haloperidol"[Mesh]) OR "Fluoxetine"[Mesh]) OR "Paroxetine"[Mesh]) OR "Citalopram"[Mesh]) OR "Sertraline"[Mesh]	72739
2.		Bupropion[ti] OR Serotonin Uptake Inhibitors[ti] OR SSRI[ti] OR Buspirone[ti] OR venlafaxine[ti] OR Methylphenidate[ti] OR Dextroamphetamine[ti] OR modafinil[ti] OR Disulfiram[ti] OR Naltrexone[ti] OR gabapentin[ti] OR lamotrigine[ti] OR topiramate[ti] OR Risperidone[ti] OR olanzapine[ti] OR Haloperidol[ti] OR Fluoxetine[ti] OR Paroxetine[ti] OR Citalopram[ti] OR Sertraline[ti]	33465
3.		1 OR 2	75246
4.		"Cocaine-Related Disorders/drug therapy"[Mesh]	596
5.		cocaine[ti] AND (user*[ti] OR abuse[ti] OR dependenc*[ti] OR addiction[ti])	2265
6.		4 OR 5	2654
7.		3 AND 6	223
8.		Filters activated: Systematic Reviews	**5**
9.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	**67**
Amfetamin 2013-02-27			
10.		((((((((((("Bupropion"[Mesh]) OR "Baclofen"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors" [Pharmacological Action]) OR "aripiprazole" [Supplementary Concept]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "Flumazenil"[Mesh]) OR "topiramate" [Supplementary Concept]) OR "mirtazapine" [Supplementary Concept]	66949
11.		Bupropion[ti] OR Baclofen[ti] OR modafinil[ti] OR Naltrexone[ti] OR Methylphenidate[ti] OR	15103

		Dextroamphetamine[ti] OR Serotonin Uptake Inhibitors[ti] OR aripiprazole[ti] OR gabapentin[ti] OR Flumazenil[ti] OR topiramate[ti] OR mirtazapine[ti]	
12.		10 OR 11	68239
13.		"Amphetamine-Related Disorders/drug therapy"[Mesh]	111
14.		amphetamine*[ti] AND (user*[ti] OR abuse[ti] OR dependenc*[ti] OR addiction[ti])	341
15.		13 OR 14	439
16.		12 AND 15	72
17.		Filters activated: Systematic Reviews	**3**
18.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	**23**
Uppdateringssökning 2014-06-02			
19.		7 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**7**
20.		8 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**2**
21.		9 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**12**
22.		16 AND inprocess[sb]	0
23.		17 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**2**
24.		18 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter
för systematiska översikter (systematic[sb])
för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten

Rad: C29

Tillstånd: Amfetaminberoende

Åtgärd: Metylfenidat

Granskare: Nitya Jayaram-Lindström

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A – Amphetamin Use	Övrigt
1	Tiihonen et al 2007	RCT, 210 patienter 20 veckor, interim analys post n=53.	Individer diagnostiserade med amfetaminberoende (eller metamfetamin) enligt DSM-IV, ålder 18-65, intravenöst användande. Nyligt användande kofirmerat med urinanalys. Kvinnor 17, män 36.	K: Placebo I1:Methylfenidat (MPH) 18 mg/dag första veckan, 36 mg/dag andra veckan, och 54 mg/dag efter det. I2: Aripiprazol (15 mg/dag) + Ostrukturerad psykosocial behandling (psykoedukation 1x per vecka)	K: 82,0% positiv för amfetamin I: 67,3% positiv för amfetamin ITT K: 97,2% I: 93,5% OR 0,42 (95% CI=0,24–0,72)	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)	Kommentarer

A – Ampheta-mine positive urine toxicol-ogy	53 (1) #1	82%	15 procent-enheter	18 procent	+	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Drogfrihet**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	53	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Patienterna skiljer sig åt vid baslinjen, specielt för ålder. Ofullständig rapportering av data. Blindning av personal är oklar.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Resultaten baseras på en interimanalys av en större planerad studie. Data är inte analyserade enligt per protocol. Primär utfallet är andel med positiva amfetaminprover. (ITT), men data är presenterad på flera olika sätt.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast en studie med få deltagare.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Data av primärutfallet är presenterat på flera olika sätt. Ofullständig rapportering av effektmåttet.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+	

Litteratursökning

Pubmed

Databas: PubMed Databasleverantör:NLM Datum: 2013-02-28			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Kokain 2013-02-28			
1.		((((((((((((((((("Bupropion"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Buspirone"[Mesh]) OR "venlafaxine" [Supplementary Concept]) OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Disulfiram"[Mesh]) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "lamotrigine" [Supplementary Concept]) OR "topiramate" [Supplementary Concept]) OR "Risperidone"[Mesh]) OR "olanzapine" [Supplementary Concept]) OR "Haloperidol"[Mesh]) OR "Fluoxetine"[Mesh]) OR "Paroxetine"[Mesh]) OR "Citalopram"[Mesh]) OR "Sertraline"[Mesh]	72739
2.		Bupropion[ti] OR Serotonin Uptake Inhibitors[ti] OR SSRI[ti] OR Buspirone[ti] OR venlafaxine[ti] OR Methylphenidate[ti] OR Dextroamphetamine[ti] OR modafinil[ti] OR Disulfiram[ti] OR Naltrexone[ti] OR gabapentin[ti] OR lamotrigine[ti] OR topiramate[ti] OR Risperidone[ti] OR olanzapine[ti] OR Haloperidol[ti] OR Fluoxetine[ti] OR Paroxetine[ti] OR Citalopram[ti] OR Sertraline[ti]	33465
3.		1 OR 2	75246
4.		"Cocaine-Related Disorders/drug therapy"[Mesh]	596
5.		cocaine[ti] AND (user*[ti] OR abuse[ti] OR dependenc*[ti] OR addiction[ti])	2265
6.		4 OR 5	2654
7.		3 AND 6	223
8.		Filters activated: Systematic Reviews	**5**
9.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	**67**
Amfetamin 2013-02-27			
10.		((((((((((("Bupropion"[Mesh]) OR "Baclofen"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors" [Pharmacological Action]) OR "aripiprazole" [Supplementary Concept]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "Flumazenil"[Mesh]) OR "topiramate" [Supplementary Concept]) OR "mirtazapine" [Supplementary Concept]	66949
11.		Bupropion[ti] OR Baclofen[ti] OR modafinil[ti] OR Naltrexone[ti] OR Methylphenidate[ti] OR Dextroamphetamine[ti] OR Serotonin Uptake Inhibitors[ti] OR aripiprazole[ti] OR gabapentin[ti]	15103

		OR Flumazenil[ti] OR topiramate[ti] OR mirtazapine[ti]	
12.		10 OR 11	68239
13.		"Amphetamine-Related Disorders/drug therapy"[Mesh]	111
14.		amphetamine*[ti] AND (user*[ti] OR abuse[ti] OR dependenc*[ti] OR addiction[ti])	341
15.		13 OR 14	439
16.		12 AND 15	72
17.		Filters activated: Systematic Reviews	**3**
18.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	**23**
Uppdateringssökning 2014-06-02			
19.		7 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**7**
20.		8 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**2**
21.		9 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**12**
22.		16 AND inprocess[sb]	0
23.		17 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**2**
24.		18 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter
för systematiska översikter (systematic[sb])
för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten

Rad: C30

Tillstånd: Kokainberoende

Åtgärd: Antiepileptika

Granskare: Nitya Jayaram-Lindström

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A – Kvarstannande i behandling	Effektmått B – Självrapporterad kokainanvändning	Effektmått C – Biverkningar	Övrigt
1	Minozzi S etl., 2011	SÖ, 15 RCT	1066 patienter med kokainberoende enligt DSM IV. Dessutom inkluderades patienter som har en samtidig diagnos avseende alkohol- och/eller opioidberoende.	K: Placebo + KBT, eller ingen intervention I1: Cabamazepine (6 studier) Tiagabine (3 studier) Gabapentin (3studier) Phenytoin (2 studier) Lamotrigine(1 studie) Topiramate (1 studie) Valporate (1 studie) + KBT eller ingen intervention	RR 1.05 (0.92-1.19)	RR 1.05 (0.88-1.25)	RR 1.30 (0.83-2.04)	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/risk-reduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)	Kommentarer

A – Kvarstannande i behandling	16 studier med 793 deltagare			RR 1.05 (0.92-1.19)	++	
B – Självrapporterad kokainanvändning	8 studier med 468 deltagare			RR 1.05 (0.88-1.25)	++	
C –Biverkningar	8 studier med 550 deltagare			RR 1.30 (0.83-2.04)	++	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Kvarstannade i behandling	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	16 studier	
Antal personer	793	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		2/15 studier var inte blindade och i flera andra var det oklart.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		1) Stor variation i inklusionskriterier gör jämförelser mellan studierna svåra, t.ex. a) annan samtidig beroendediagnos, b) psykiatrisk samsjuklighet 2) Läkemedelsdoser och behandlingslängd varierar (vissa har även psykosocial behandling medan andra inte har det) 3) Typ av utfall varierar mellan studierna, t.ex. används självrapport i vissa studier och urintest i andra.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
	Nej (inget avdrag)	X	

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Effektmåttet:	Självrapporterad kokainanvändning		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	8 studier		
Antal personer	468		
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Några studier var inte blindade och i flera andra var det oklart.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		1) Stor variation i inklusionskriterier gör jämförelser mellan studierna svåra, t.ex. a) annan samtidig beroendediagnos, b) psykiatrisk samsjuklighet 2) Läkemedelsdoser och behandlingslängd varierar (vissa har även psykosocial behandling medan andra inte har det) 3) Typ av utfall varierar mellan studierna, t.ex. används självrapport i
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		

			vissa studier och urintest i andra.
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Effektmåttet:	Biverkningar	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	8 studier	
Antal personer	550	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Några studier var inte blindade och i flera andra var det oklart.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		1) Stor variation i inklusionskriterier gör
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		

	Osäkerhet (-1)	X	jämförelser mellan studierna svåra, t.ex. a) annan samtidig beroendediagnos, b) psykiatrisk samsjuklighet 2) Läkemedelsdoser och behandlingslängd varierar (vissa har även psykosocial behandling medan andra inte har det) 3) Typ av utfall varierar mellan studierna, t.ex. används självrapport i vissa studier och urintest i andra.
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Litteratursökning

Pubmed

Databas: PubMed Databasleverantör:NLM Datum: 2013-02-28			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Kokain 2013-02-28			

1.		((((((((((((((("Bupropion"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Buspirone"[Mesh]) OR "venlafaxine" [Supplementary Concept]) OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Disulfiram"[Mesh]) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "lamotrigine" [Supplementary Concept]) OR "topiramate" [Supplementary Concept]) OR "Risperidone"[Mesh]) OR "olanzapine" [Supplementary Concept]) OR "Haloperidol"[Mesh]) OR "Fluoxetine"[Mesh]) OR "Paroxetine"[Mesh]) OR "Citalopram"[Mesh]) OR "Sertraline"[Mesh]	72739
2.		Bupropion[ti] OR Serotonin Uptake Inhibitors[ti] OR SSRI[ti] OR Buspirone[ti] OR venlafaxine[ti] OR Methylphenidate[ti] OR Dextroamphetamine[ti] OR modafinil[ti] OR Disulfiram[ti] OR Naltrexone[ti] OR gabapentin[ti] OR lamotrigine[ti] OR topiramate[ti] OR Risperidone[ti] OR olanzapine[ti] OR Haloperidol[ti] OR Fluoxetine[ti] OR Paroxetine[ti] OR Citalopram[ti] OR Sertraline[ti]	33465
3.		1 OR 2	75246
4.		"Cocaine-Related Disorders/drug therapy"[Mesh]	596
5.		cocaine[ti] AND (user*[ti] OR abuse[ti] OR dependenc*[ti] OR addiction[ti])	2265
6.		4 OR 5	2654
7.		3 AND 6	223
8.		Filters activated: Systematic Reviews	**5**
9.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	**67**
Amfetamin 2013-02-27			
10.		((((((((((("Bupropion"[Mesh]) OR "Baclofen"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors" [Pharmacological Action]) OR "aripiprazole" [Supplementary Concept]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "Flumazenil"[Mesh]) OR "topiramate" [Supplementary Concept]) OR "mirtazapine" [Supplementary Concept]	66949
11.		Bupropion[ti] OR Baclofen[ti] OR modafinil[ti] OR Naltrexone[ti] OR Methylphenidate[ti] OR Dextroamphetamine[ti] OR Serotonin Uptake Inhibitors[ti] OR aripiprazole[ti] OR gabapentin[ti] OR Flumazenil[ti] OR topiramate[ti] OR mirtazapine[ti]	15103
12.		10 OR 11	68239
13.		"Amphetamine-Related Disorders/drug therapy"[Mesh]	111
14.		amphetamine*[ti] AND (user*[ti] OR abuse[ti] OR dependenc*[ti] OR addiction[ti])	341
15.		13 OR 14	439
16.		12 AND 15	72
17.		Filters activated: Systematic Reviews	**3**
18.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	**23**
Uppdateringssökning 2014-06-02			
19.		7 AND inprocess[sb]	**7**

		Filters activated: Publication date from 2013/01/01	
20.		8 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**2**
21.		9 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**12**
22.		16 AND inprocess[sb]	0
23.		17 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**2**
24.		18 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter
för systematiska översikter (systematic[sb])
för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten

Rad: C31

Tillstånd: Kokainberoende

Åtgärd: Antidepressiva

Granskare: Nitya Jayaram-Lindström

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A – Kvarstannande i behandling	Effektmått B – Drogfrihet	Övrigt
1	Pani PP et al., 2011	Cochrane SÖ, 37 RCT	Individer med diagnosticerat kokainberoende samt individer med riskbruk. 10 studier inkluderade patienter med pågående metadonbehandling för opioidberoende. 1-2 studier inkluderade patienter som samtidigt behandlades med buprenorfin och bromocriptine.	K: Placeo + KBT (14 studier) Contingency management (3 studier) Interpersonell Psykoterapi (3 studier) Counselling (12 studier) I1:Antidepressiv medicinering: Desipramine (17 studier), Fluoxetine (5 studier), Bupropion (3 studier), Nefazodone (2 studier) Ritanserin (2 studier) Buspirone (1 studie) Gepirone (1 studie) Paroxetine (1 studie) Citalopram (1 studie) Venlanfaxine (1 studie) Selegiline (1 studie) Tryptophan (1 studie) Sertraline (1 studie) Imipramine (1 studie) + KBT : (14 studier) Contingency management: (3 studier)	WMD 0.34 (0.22, 0.47)	RR 1,22 (0.99, 1.51)	

				Interpersonell Psykoterapi: (3 studier) Counselling: (12 studier)			

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/risk-reduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)**	**Kommentarer**
A – Kvarstannande i behandling	705 deltagare (8 studier) Cornish et al., 2001, Gawin et al., 1989, Hall et al., 1994, Jenkins et al., 1992, Kolar et al., 1992, Lambert Passos et al., 2005, Shoptaw et al., 2008, Winstanley et al., 2011)			WMD 0.34 (0.22, 0.47)	++	
B – Kontinuerlig abstinens	942 deltagare (8 studier) Campbell et al., 2003 Elkashef et al., 2008 Gawin et al., 1989 Giannini et al., 1987 a Lambert Passos et al., 2005 Nunes et al., 1995 Shoptaw et al., 2008			RR 1,22 (0.99, 1.51)	++	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Kvarstannande i behandling		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	8		
Antal personer	705		
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Missing data har inte hanterats på ett tillfredsställande sätt. Risk för bias föreligger.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		1) I vissa studier inkluderas patienter med komorbiditet vilket gör överförbarheten osäker. 2) Patienter med riskbruk kan inte likställas med patienter med diagnosticerat beroende av kokain. 3) Olika skattningsskalor har använts. 4) Längden på behandlingen varierar (2 veckor -25 veckor)
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	Majoriteten av studierna visar på ingen effekt av behandlingen.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
	Nej (inget avdrag)	X	

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Effektmåttet:	Kontinuerlig abstinens	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	8	
Antal personer	942	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Missing data har inte hanterats på ett tillfredsställande sätt. Risk för bias föreligger.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		1) I vissa studier inkluderas patienter med komorbiditet vilket gör överförbarheten osäker. 2) Patienter med riskbruk kan inte likställas med patienter med diagnosticerat beroende av kokain. 3) Olika skattningsskalor har använts. 4) Längden på behandlingen varierar
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	

			(2 veckor -25 veckor)
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	Majoriteten av studierna visar på ingen effekt av behandlingen.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Litteratursökning

Pubmed

Databas: PubMed Databasleverantör:NLM Datum: 2013-02-28			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Kokain 2013-02-28			
1.		((((((((((((((((("Bupropion"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Buspirone"[Mesh]) OR "venlafaxine" [Supplementary Concept]) OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Disulfiram"[Mesh]) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "lamotrigine" [Supplementary Concept]) OR "topiramate" [Supplementary Concept]) OR "Risperidone"[Mesh]) OR "olanzapine" [Supplementary Concept]) OR "Haloperidol"[Mesh]) OR "Fluoxetine"[Mesh]) OR "Paroxetine"[Mesh]) OR "Citalopram"[Mesh]) OR "Sertraline"[Mesh]	72739
2.		Bupropion[ti] OR Serotonin Uptake Inhibitors[ti] OR SSRI[ti] OR Buspirone[ti] OR venlafaxine[ti] OR Methylphenidate[ti] OR Dextroamphetamine[ti] OR modafinil[ti] OR Disulfiram[ti] OR Naltrexone[ti] OR	33465

		gabapentin[ti] OR lamotrigine[ti] OR topiramate[ti] OR Risperidone[ti] OR olanzapine[ti] OR Haloperidol[ti] OR Fluoxetine[ti] OR Paroxetine[ti] OR Citalopram[ti] OR Sertraline[ti]	
3.		1 OR 2	75246
4.		"Cocaine-Related Disorders/drug therapy"[Mesh]	596
5.		cocaine[ti] AND (user*[ti] OR abuse[ti] OR dependenc*[ti] OR addiction[ti])	2265
6.		4 OR 5	2654
7.		3 AND 6	223
8.		Filters activated: Systematic Reviews	**5**
9.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	**67**
Amfetamin 2013-02-27			
10.		((((((((((("Bupropion"[Mesh]) OR "Baclofen"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors" [Pharmacological Action]) OR "aripiprazole" [Supplementary Concept]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "Flumazenil"[Mesh]) OR "topiramate" [Supplementary Concept]) OR "mirtazapine" [Supplementary Concept]	66949
11.		Bupropion[ti] OR Baclofen[ti] OR modafinil[ti] OR Naltrexone[ti] OR Methylphenidate[ti] OR Dextroamphetamine[ti] OR Serotonin Uptake Inhibitors[ti] OR aripiprazole[ti] OR gabapentin[ti] OR Flumazenil[ti] OR topiramate[ti] OR mirtazapine[ti]	15103
12.		10 OR 11	68239
13.		"Amphetamine-Related Disorders/drug therapy"[Mesh]	111
14.		amphetamine*[ti] AND (user*[ti] OR abuse[ti] OR dependenc*[ti] OR addiction[ti])	341
15.		13 OR 14	439
16.		12 AND 15	72
17.		Filters activated: Systematic Reviews	**3**
18.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	**23**
Uppdateringssökning 2014-06-02			
19.		7 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**7**
20.		8 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**2**
21.		9 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**12**
22.		16 AND inprocess[sb]	0
23.		17 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**2**
24.		18 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**4**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter
för systematiska översikter (systematic[sb])
för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten

Rad: C32

Tillstånd: Kokainberoende

Åtgärd: Centralstimulerande

Granskare: Nitya Jayaram-Lindström

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A – kokainanvändning (urinprov)	Effektmått B – Kvarstannande i behandling	Effektmått C –Drogfrihet	Övrigt
1	Castells X et al., 2010	Cochrane SÖ, 16 RCT Majoriteten single site, 4 multiple site-studier.	Totalt 1345 patienter med diagnoserna kokainberoende eller kokainmissbruk. Även patienter med komorbiditet inkluderades (t.ex. opioidberoende och ADHD).	K: Placeo + Psykoterapi. KBT: 6 studier Counselling: 5 studier CM+KBT- 1 studie I1:Centralstimulerande preparat: Bupropion (3 studier), Dexamphetamine (3 studier), Methylphenidate (3 studier), Modafinil (1 studie) Methamphetamine (1 studie) Selegiline (1 studie) + KBT: 6 studier Counselling: 5 studier CM+KBT- 1 studie	SMD 0.11 (-0.07-0.29)	RR 0.97 (0.89-1.07)	RR 1.41 (0.98-2.02)	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)**	**Kommentarer**
A – Kokainanvändning (urinprov)	469 deltagare			SMD 0.11 (-0.07-0.29)	++	
B – Kvarstannande i behandling	1345 deltagare (alla studier inkluderade)			RR 0.97 (0.89-1.07)	++	
C – Drogfrihet	811 deltagare Dackis et al., 2005 Elkashef et al., 2006, Grabowski et al., 2004 Levin et al., 2007, Polling et al., 2006 Shearer et al., 2003 Shoptaw et al., 2008 Stine et al., 1995			RR 1.41 (0.98-2.02)	++	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Kokainanvändning			
	Antal	Kommentarer		
Antal studier	12			
Antal personer	469			
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja			
			Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		++++	
	Observationsstudie (++)			
			Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)			
	Allvarliga begränsningar (-1)			
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)			
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)			1) Studierna inkluderar patienter med såväl kokainberoende och kokainmissbruk som komorbida tillstånd såsom opioidberoende och ADHD. 2) Centralstimulerande preparat är inte jämförbara avs klinisk effekt och missbruksptential (effekt vs risk)
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)			
	Osäkerhet (-1)			
	Påtaglig osäkerhet (-2)		X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		X	Majoriteten av studierna pekar mot resultatet ingen effekt
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)			
	Bekymmersam heterogenitet (-1)			
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)			
	Oprecisa data (-1)			
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)			
	Klar risk för publikationsbias (-1)			
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		X	
	Ja (-1)			
Övriga kommentarer				
			Ange ev. uppgradering	Kommentarer

Effektstorlek	Ej relevant	x	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	Preparaten dexamphetamin och bupropion visade effekt på drogfrihet men denna gick förlorad i sammanslagningen med effekten av de övriga preparaten

Effektmåttet:	Kvarstannande i behandling		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	16		
Antal personer	1345		
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		1) Studierna inkluderar patienter med såväl kokainberoende och kokainmissbruk som komorbida tillstånd såsom opioidberoende och ADHD. 2) Centralstimulerande preparat är inte jämförbara avs klinisk effekt och missbrukspotential (effekt vs risk)
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	Majoriteten av studierna pekar mot resultatet ingen effekt
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		

Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	x	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	Preparaten dexamphetamin och bupropion visade effekt på drogfrihet men denna gick förlorad i sammanslagningen med effekten av de övriga preparaten

Effektmåttet:	Drogfrihet	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	8	
Antal personer	811	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		1) Studierna inkluderar patienter med såväl kokainberoende och kokainmissbruk som komorbida tillstånd
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	

			såsom opioidberoende och ADHD. 2) Centralstimulerande preparat är inte jämförbara avs klinisk effekt och missbrukspotential (effekt vs risk)
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	Majoriteten av studierna pekar mot resultatet ingen effekt
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	x	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	Preparaten dexamphetamin och bupropion visade effekt på drogfrihet men denna gick förlorad i sammanslagningen med effekten av de övriga preparaten

Litteratursökning

Pubmed

Databas: PubMed Databasleverantör:NLM Datum: 2013-02-28			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Kokain 2013-02-28			
1.		((((((((((((((((("Bupropion"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Buspirone"[Mesh]) OR "venlafaxine" [Supplementary Concept]) OR	72739

		"Methylphenidate"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Disulfiram"[Mesh]) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "lamotrigine" [Supplementary Concept]) OR "topiramate" [Supplementary Concept]) OR "Risperidone"[Mesh]) OR "olanzapine" [Supplementary Concept]) OR "Haloperidol"[Mesh]) OR "Fluoxetine"[Mesh]) OR "Paroxetine"[Mesh]) OR "Citalopram"[Mesh]) OR "Sertraline"[Mesh]	
2.		Bupropion[ti] OR Serotonin Uptake Inhibitors[ti] OR SSRI[ti] OR Buspirone[ti] OR venlafaxine[ti] OR Methylphenidate[ti] OR Dextroamphetamine[ti] OR modafinil[ti] OR Disulfiram[ti] OR Naltrexone[ti] OR gabapentin[ti] OR lamotrigine[ti] OR topiramate[ti] OR Risperidone[ti] OR olanzapine[ti] OR Haloperidol[ti] OR Fluoxetine[ti] OR Paroxetine[ti] OR Citalopram[ti] OR Sertraline[ti]	33465
3.		1 OR 2	75246
4.		"Cocaine-Related Disorders/drug therapy"[Mesh]	596
5.		cocaine[ti] AND (user*[ti] OR abuse[ti] OR dependenc*[ti] OR addiction[ti])	2265
6.		4 OR 5	2654
7.		3 AND 6	223
8.		Filters activated: Systematic Reviews	**5**
9.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	**67**
Amfetamin 2013-02-27			
10.		((((((((((("Bupropion"[Mesh]) OR "Baclofen"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors" [Pharmacological Action]) OR "aripiprazole" [Supplementary Concept]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "Flumazenil"[Mesh]) OR "topiramate" [Supplementary Concept]) OR "mirtazapine" [Supplementary Concept]	66949
11.		Bupropion[ti] OR Baclofen[ti] OR modafinil[ti] OR Naltrexone[ti] OR Methylphenidate[ti] OR Dextroamphetamine[ti] OR Serotonin Uptake Inhibitors[ti] OR aripiprazole[ti] OR gabapentin[ti] OR Flumazenil[ti] OR topiramate[ti] OR mirtazapine[ti]	15103
12.		10 OR 11	68239
13.		"Amphetamine-Related Disorders/drug therapy"[Mesh]	111
14.		amphetamine*[ti] AND (user*[ti] OR abuse[ti] OR dependenc*[ti] OR addiction[ti])	341
15.		13 OR 14	439
16.		12 AND 15	72
17.		Filters activated: Systematic Reviews	**3**
18.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	**23**
Uppdateringssökning 2014-06-02			
19.		7 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**7**
20.		8 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**2**

21.		9 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**12**
22.		16 AND inprocess[sb]	0
23.		17 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**2**
24.		18 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter
för systematiska översikter (systematic[sb])
för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten

Rad: C33

Tillstånd: Kokainberoende

Åtgärd: Disulfiram

Granskare: Lotfi Khemiri

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A – Kokainanvändning	Effektmått B – Kvarstannande i behandling	Övrigt
1	Pani et al., 2010	Cochrane - SÖ, sökt tom januari 2009; 7 RCT med totalt 492 deltagare	Kokainberoende enl DSM. Medelålder 38, 68,4% män (Alla studier hade fp med komorbiditet för alkoholberoende eller opiatberoende)	K1: Placebo (4 studier, 5 armar, n=315) K2: Naltrexon (3 studier, 3 armar n=131) K3: ingen farmakologisk behandling (2 studier, 3 armar, n=103) I1: Disulfiram 250mg – 500mg/dag + ev psykosocial beh	Obs: pga. diskrepans i utfallsmått rapporterades flertalet olika resultat för de enskilda studierna. Förf kunde ej poola data på sedvanligt sätt. K1: Placebo: Kontinuerliga mått: 1) Gram/v 30 d: MD 0.18 (-0.38-0.74) 2) Antal dagar med kokainintag: MD -1.72(-5.64-2.2) 3) Antal kokainfria veckor: MD 4.5 (2.93 – 6.07) Dikotoma: 1) Median % av antal dagar RR 1.02 [0.39 –2.71] Carrol 2004 random effects regression visade signifikant minskning av antalet dagar med kokainintag och positiva urinprov (p<0.01) men publicerade data lät sig ej analyseras enl Cochranes metoder K2: NTX	K1: Placebo Weighted MH – RR: 0.64 [0.35 – 1.2] (K:placebo) K2: Ntx Weighted MH – RR: 0.67 [0.45 – 1.01]	

					1)Fp med pos urinprov MD -23.5(-26.58- -20.42) K3: Ingen farmak beh 1)Max n drogfria veckor MD 2.1 (0.69-3.51) 2) Antal fp med 3+ sammanhållande drogfria veckor RR 1.88 [1.09 – 3.23)		
2	Oliveto et al. 2011	RCT, 161 patienter, 14 veckor	Kokainberoende och opiatberoende enl DSM-IV. Även ca 20% hade alkoholberoende.	K: Placebo I1: Disulfiram 62.5 mg /d I2: Disulfiram 125 mg/d I3: Disulfiram 250 mg/d + Metadon (40-100mg/d) +KBT	Angav ej sammanställning av antalet positiva urinprov. I textform angavs att andelen pos urinprov var lika mellan alla grupper vid baseline (p=0.49) men ökade i I1 (p=0.0002) och I2 (p =<0.0001) jmf med placebo. Ingen skillnad mellan I3 och placebo (p=0.18)	Angav ej antalet kvar i studien, avläst av figur gav: K: 70% I1: 70% I2: 62.5 % I3: 60% Kvarstannande i behandlingen var identisk i alla grupperna (kapl maier chi2 2.82, p=0.42)	
3	Kosten et al., 2012	RCT, 74 patienter, 10 veckor	Kokainberoende och opiatberoende enl DSM-IV	K: Placebo I: Disulfiram 250 mg/d + Metadon 60 mg/d +KBT	K: Baseline 80 % pos Sista 2 v: 75 % I: Baseline 80% Sista 2v: 62% P<0.05	K: 87 % I: 77 % p>0.05	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för**	**Kommentarer**

					att sammanställa evidens-styrka)	
A – Kokainan-vändning					+	Obs. pga olika ut-fallsmått och ej full-ständigt rapporte-rad data kan data ej sammanställas för kokainanvändning. Av 9 studier visar 3 på en fördelaktig effekt av disulfiram, och en visar att di-sulfiram i låg dos ökar kokainanvän-dandet
B- Kvarstannade i behandling					+	d:o

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Kokainanvändning**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	9		
Antal personer	727		
Är studierna sammanfattade i SÖ	7 av dem	I Cochrane-SÖ från 2010	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Flera studier är oblindade/oklar blindning. All data rapporteras inte, samstämmiga utfallsmått används ej, omöjligt att jämföra vissa av resultaten
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Stora problem – alla i studierna är i underhållsbehandling med metadon alternativt alkoholberoende – vilket ej stämmer med svensk population. I vissa studier finns komorbiditet alkoholberoende och andra med opiatberoende
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Betydande heterogenitet studier emellan avseende resultaten
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	X	
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Flera studier har få antal deltagare och för låg power,
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer

Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+	

Effektmåttet:	**Kvarstannande i behandling**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	9	
Antal personer	727	
Är studierna sammanfattade i SÖ	7 av dem	I Cochrane-SÖ från 2010

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	X	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	**Kommentarer**
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Flera studier är oblindade/oklar blindning. All data rapporteras inte, samstämmiga utfallsmått används ej, omöjligt att jämföra vissa av resultaten
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Stora problem – alla i studierna är i underhållsbehandling med metadon alternativt alkoholberoende – vilket ej stämmer med svensk population. I vissa studier finns komorbiditet alkoholberoende och andra med opiatberoende
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Betydande heterogenitet studier emellan avseende resultaten
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	X	
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Flera studier har få antal deltagare och för låg power,
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
	Inga problem (ej avdrag)	X	

Publikations- och/eller rapporteringsbias	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+	

Litteratursökning

Pubmed

Databas: PubMed Databasleverantör:NLM Datum: 2013-02-28			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Kokain 2013-02-28			
1.		((((((((((((((((("Bupropion"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Buspirone"[Mesh]) OR "venlafaxine" [Supplementary Concept]) OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Disulfiram"[Mesh]) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "lamotrigine" [Supplementary Concept]) OR "topiramate" [Supplementary Concept]) OR "Risperidone"[Mesh]) OR "olanzapine" [Supplementary Concept]) OR "Haloperidol"[Mesh]) OR "Fluoxetine"[Mesh]) OR "Paroxetine"[Mesh]) OR "Citalopram"[Mesh]) OR "Sertraline"[Mesh]	72739
2.		Bupropion[ti] OR Serotonin Uptake Inhibitors[ti] OR SSRI[ti] OR Buspirone[ti] OR venlafaxine[ti] OR Methylphenidate[ti] OR Dextroamphetamine[ti] OR modafinil[ti] OR Disulfiram[ti] OR Naltrexone[ti] OR gabapentin[ti] OR lamotrigine[ti] OR topiramate[ti] OR Risperidone[ti] OR olanzapine[ti] OR Haloperidol[ti] OR Fluoxetine[ti] OR Paroxetine[ti] OR Citalopram[ti] OR Sertraline[ti]	33465
3.		1 OR 2	75246
4.		"Cocaine-Related Disorders/drug therapy"[Mesh]	596
5.		cocaine[ti] AND (user*[ti] OR abuse[ti] OR dependenc*[ti] OR addiction[ti])	2265
6.		4 OR 5	2654
7.		3 AND 6	223
8.		Filters activated: Systematic Reviews	**5**
9.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	**67**

Amfetamin 2013-02-27			
10.		((((((((((("Bupropion"[Mesh]) OR "Baclofen"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Naltrexone"[Mesh]) OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors" [Pharmacological Action]) OR "aripiprazole" [Supplementary Concept]) OR "gabapentin" [Supplementary Concept]) OR "Flumazenil"[Mesh]) OR "topiramate" [Supplementary Concept]) OR "mirtazapine" [Supplementary Concept]	66949
11.		Bupropion[ti] OR Baclofen[ti] OR modafinil[ti] OR Naltrexone[ti] OR Methylphenidate[ti] OR Dextroamphetamine[ti] OR Serotonin Uptake Inhibitors[ti] OR aripiprazole[ti] OR gabapentin[ti] OR Flumazenil[ti] OR topiramate[ti] OR mirtazapine[ti]	15103
12.		10 OR 11	68239
13.		"Amphetamine-Related Disorders/drug therapy"[Mesh]	111
14.		amphetamine*[ti] AND (user*[ti] OR abuse[ti] OR dependenc*[ti] OR addiction[ti])	341
15.		13 OR 14	439
16.		12 AND 15	72
17.		Filters activated: Systematic Reviews	**3**
18.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	**23**
Uppdateringssökning 2014-06-02			
19.		7 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**7**
20.		8 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**2**
21.		9 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**12**
22.		16 AND inprocess[sb]	0
23.		17 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**2**
24.		18 Filters activated: Publication date from 2013/01/01	**4**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter
för systematiska översikter (systematic[sb])
för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten

Rad: C34

Tillstånd: Opioidabstinens

Åtgärd: Metadon

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A – Fullgjord behandling	Effektmått B – Andel drogfria vid uppföljning	Effektmått C –Abstinens-symptom	Övrigt
1	Amato et al., 2013 (metadon vs andra farmaka)	Meta-analys (Cochrane-review)	Opiatberoende patienter i abstinensfas (heroinberoende med eller utan föregående stabilisering med metadon eller buprenorfin)	K: samtliga andra prövade preparat I1: metadon	K: 405/740 = 55% I1: 380/641 = 59% RR 1,08 (0,97-1,21)	K: 48/188 = 26% I1: 48/198 = 24% RR 0,98 (0,70-1,37)		
2	Amato et al., 2013 (metadon vs antiadrenerga preparat)	Meta-analys (Cochrane-review)	d:o	K: antiadrenerga substanser (clonidin, lofexidin, guanfacin) I1: metadon	K: 192/326 = 59% I1: 168/251 = 67% RR 1,10 (0,91-1,32)			

3	Amato et al., 2013 (metadon vs andra opioider)	Meta-analys (Cochrane-review)	d:o	K: andra opioider I1: metadon	K: 166/345 = 48% I1: 186/350 = 53% RR 1,10 (0,89-1,37)			
4	Amato et al., 2013 (metadon vs buprenorfin)	Meta-analys (Cochrane-review)	d:o	K: buprenorfin Ï1: metadon	K: 97/191 = 51% I1: 107/199 = 54% RR 0,97 (0,69-1,37)			
5	Amato et al., 2013 (metadon vs placebo)	Meta-analys (Cochrane-review)	d:o	K: placebo I1: metadon	K: 9/19 = 47% I1: 18/19 = 95% RR 1,95 (1,21-3,13)			
6	San et al., 1992	Randomiserad kontrollerad dubbelblind studie	Heroinberoende patienter stabiliserade på buprenorfin (N=22)	K: placebo I1: metadon (åtta dagar, maxdos 12,5 mg)			Andel som krävde preparatbyte pga oacceptabelt hög nivå av symptom: K: 8/11 = 89% I1: 0/11 = 0% P=0,0005	Utöver detta fynd rapporterades också en tydlig förbättring efter byte från placebo till metadon

7	Buydens-Branchey et al., 2005	Randomiserad kontrollerad dubbelblind studie	Heroinberoende patienter behandlade för abstinens i slutenvård (N=16 för aktuell jämförelse). Behandlingen inleds med stabilisering på 30 mg metadon för båda grupperna	K: placebo (i 7 dagar efter stabilisering på 30 mg metadon i fem dagar) I1: metadon i 7 dagar (nedtrappning efter stabilisering i fem dagar på 30 mg)			Signifikant högre symptomnivå med placebo än med metadon (med strukturerade instrument för objektiv och subjektiv abstinens, OOWS och SOWS).	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/-riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)**	**Kommentarer**
A – Fullgjord behandling med metadon vs alla andra farmaka	1381(16) #1			RR 1,08 (0,97-1,21) – ingen signifikant skillnad	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	
B – Andel drogfria vid uppföljning med metadon vs alla andra farmaka	386(3) #1			RR 0,98 (0,70-1,37) – ingen signifikant skillnad	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	
C – Fullgjord behandling med metadon vs antiadrenerga preparat	577(7) #2			RR 1,10 (0,91-1,32) – ingen signifikant skillnad	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	
D – Fullgjord behandling med metadon vs andra opioider	695(7) #3			RR 1,10 (0,89-1,37) – ingen signifikant skillnad	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	

E – Fullgjord behandling med metadon vs buprenorfin	389(4) #4			RR 0,97 (0,69-1,37) – ingen signifikant skillnad	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	
F – Fullgjord behandling med metadon vs placebo	38(2) #5			RR 1,95 (1,21-3,13) – signifikant bättre effekt för metadon än för placebo.	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	
G –Abstinenssymptom med metadon vs placebo	38(2) #6-7			Två studier som redovisar klart förbättrad symptomnivå med metadon jämfört med placebo (andel som behöver preparatbyte respektive symptomnivå). Måtten kan inte sammanföras till en systematisk översikt men har nedan bedömts tillsammans.	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	Samma studier är i den systematiska översikten sammanfattade under effektmått F (med fullgjord behandling som effektmått och inte symptom).

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Fullgjord behandling med metadon vs alla andra farmaka**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	16	
Antal personer	1381	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Amato et al., 2013

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	Merparten av studierna jämför metadon med preparat eller preparatgrupper som förekommer som abstinensbehandling, såsom antiadrenerga substanser och buprenorfin och andra opioider.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Endast tre av de sexton studierna uppvisar signifikant resultat. Övriga visar inga signifikanta skillnader och merparten är inte nära statistisk signifikans. En begränsning är dock att behandlingsresponsen varierar kraftigt mellan studierna (t ex 6/21 i Steinmanns studie men 8/8 i Buydens-Brancheys studie och 43 av 44 i Bearns studie).
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	X	
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
	Inga problem (ej avdrag)	X	

Publikations- och/eller rapporteringsbias	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Andel drogfria vid uppföljning med metadon vs alla andra farmaka**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	
Antal personer	386	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Amato et al., 2013
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Den största av studierna är icke-blind.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		De tre studierna avser jämförelser med tre olika substanser; clonidin, dextropropoxifen och buprenorfin. Den största av studierna är gjord i fängelse. En annan studie avser inte abstinensbehandling från heroinberoende utan patienter som trappas ned från underhållsbehandling med metadon.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		

Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Samtliga tre studier uppvisar frånvaro av signifikant skillnad mellan preparatgrupperna. Ett påtaligt problem är att response rate i två av studierna, framför allt i den i särsklass största studien, är mycket låg i båda grupperna.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	0	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	0	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		Sammantaget görs ett avdrag pga de stora skillnaderna i setting och design, där den största studien dels är öppen och dels genomförd i fängelse.
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Fullgjord behandling med metadon vs antiadrenerga preparat**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	7		
Antal personer	577		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Amato et al., 2013	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		

		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Två av studierna avser nedtrappning från underhållsbehandling med metadon (vilket gör att den ena gruppen alltså fortsätter med underhållspreparatet men i nedtrappning, och den andra gruppen trappas ned med annat preparat), och kan vara svåra att överföra till abstinensbehandling från heroin. Response rate är också anmärkningsvärt hög i två av studierna, som uppvisar i det närmaste signifikanta resultat men i olika riktning (i Klebers studie kvarstannar samtliga 24 i den antiadrenerga gruppen, och i Bearns studie kvarstannar 43 av 44 patienter i metadongruppen). Detta gör resultaten svåra att överföra till klinisk vardag.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Två studier visar signifikant bättre effekt för metadon, och en annan visar nära nog signifikant bättre effekt för det antiadrenerga preparatet. Övriga studier är inte signifikanta.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	X	
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		

	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Fullgjord behandling med metadon vs andra opioider**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	7	
Antal personer	695	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Amato et al., 2013

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Metadon jämförs med varierande preparat (buprenorfin, LAAM och tramadol), vilket gör det sammantagna resultatet svårare att applicera i klinisk praxis.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Samtliga studier utom en uppvisar frånvaro av signifikanta skillnader mellan metadon och övriga opioider; den studie som visar en
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		

			skillnad (till fördel för metadon) är en jämförelse med tramadol publicerad 1975. Väsentligen är heterogeniteten acceptabel.
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		Resultatet är en frånvaro av signifikant skillnad, men eftersom metadon jämförs med olika substanser och en av jämförelserna uppvisar signifikant bättre effekt för metadon, så får heterogeniteten väga över till ett poängavdrag här.
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Fullgjord behandling med metadon vs buprenorfin**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	4	
Antal personer	390	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Amato et al., 2013
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		

		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Enda svårigheterna i överförbarhet är att Wrights studie är gjord i fängelse och att Umbrichts studie inkluderade endast HIV-positiva patienter som vårdades inneliggande pga somatisk sjukdom.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	Ingen av de fyra studierna uppvisade signifikanta skillnader.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Fullgjord behandling med metadon vs placebo**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	38	

Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Amato et al., 2013	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Överförbarheten begränsas något av att den studie som tydligast driver resultatet (San et al., 1992, där retentionen är 10/11 i metadon-gruppen och 3/11 i placebo-gruppen) avser patienter som betraktas som buprenorfinberoende efter att de har bytts över från heroin till buprenorfin.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Studierna är små och i praktiken är det bara den ena studien som driver det signifikanta resultatet, eftersom skillnaden i retention i den andra studien är liten (8/8 vs 6/8), medan skillnaden i den signifikanta studien är stor (10/11 vs 3/11). Eftersom grupperna i studierna också skiljer sig åt, kan det inte uteslutas att detta förklarar skillnaderna i effekt.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Den främsta begränsningen beror på studiernas storlek, med totalt 19 patienter i metadon-gruppen och 19 patienter med placebo.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	

Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		Ja, sammantaget görs avdrag för att studierna skiljer sig åt i design (heroinberoende som kortvarigt stabiliseras på metadon, respektive heroinberoende som byts över till buprenorfinberoende och behandlas därifrån), och för att resultaten skiljer sig.
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Abstinenssymptom med metadon vs placebo**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	San et al., 1992; Buydens-Branchey et al., 2005
Antal personer	38	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Sans studie är liten, men den bristen kompenseras av att resultatet är så entydigt (ingen i metadon-gruppen behövde byta preparat, vilket de flesta i placebogruppen behövde,
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		

			och placebo-patienter som bytte till metadon fick en tydlig förbättring av symptom). Buydens-Brancheys studie är mindre men visar signifikant skillnad i symptomnivå i samma riktning.
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Överförbarheten begränsas något av att Sans studie avser buprenorfin-beroende patienter (tidigare heroinberoende patienter som har stabiliserats på buprenorfin under i genomsnitt åtta månader). I Buydens-Brancheys studie begränsas överförbarheten av att patienterna har stabiliserats i fem dagar på metadon, vilket kan påverka i vilken grad patienterna får god symptomlindring av placebo i förhållande till just metadon.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	Studierna visar resultat i samma riktning.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Den främsta begränsningen beror på studiernas storlek, med totalt 19 patienter i metadon-gruppen och 19 patienter med placebo.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	0	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		Ja, sammantaget görs avdrag pga studiernas design; ingen av studierna avser patienter som behandlas för abstinens direkt efter avslutat heroinintag; i det ena fallet avses
	Ja (-1)	X	

			patienter som under lång tid har underhållsbehandlats med buprenorfin, och i den andra studien erhåller båda grupperna metadon i fem dagar på relativt hög nivå (30 mg), vilket kan bidra till att placebogruppen upplever klart högre symptomnivå än metadon-gruppen.
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Litteratursökning

Pubmed 2012-11-16 & Uppdateringssökning 2014-04-01

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-11-16			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		"Heroin Dependence"[Majr] OR "Opioid-Related Disorders"[Majr]	13083
2.		((((Heroin abuse[tiab] OR heroin dependence[tiab] OR heroin addiction[tiab] OR opioid abuse[tiab] OR opioid dependence[tiab] OR opioid addiction[tiab] OR opiate addiction[tiab] OR opiate dependence[tiab] OR opiate abuse[tiab] OR opiate abusing[tiab] OR ((Addicted[tiab] OR dependence[tiab] OR abusing[tiab] OR abuse[tiab] OR misusing[tiab] OR misuse[tiab] OR substance abuse[tiab] OR substance use[tiab] OR substance addiction[tiab] OR drug use[tiab] OR drug usage[tiab] OR drug abuse[tiab] OR drug addict*[tiab] OR addiction[ti] OR drug dependent[ti]) AND (heroin[tiab] OR opiate[tiab] OR opioid[tiab])))) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	975
3.		1 OR 2	14058
4.		"Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR withdraw*[tiab] OR detoxification[ti]	97097

5.		3 AND 4	3745
Buprenorfin			
6.		"Buprenorphine/therapeutic use"[Mesh] OR subutex OR suboxone OR buprenorphine OR naloxone	31234
7.		5 AND 6	1336
8.		7 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; English; Danish; Norwegian; Swedish	**41**
9.		7 Filters: Randomized Controlled Trial; English; Danish; Norwegian; Swedish	**127**
Klonidin			
10.		"Clonidine"[Mesh] OR clonidine	16329
11.		5 AND 10	359
12.		11 AND Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	**28**
13.		11 AND Filters: Randomized Controlled Trial: English	**53**
Lofexidin			
14.		"lofexidine" [Supplementary Concept] OR "Clonidine/analogs and derivatives"[Mesh] OR lofexidine	1502
15.		5 AND 14	60
16.		15 AND Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	**13**
17.		15 AND Filters: Randomized Controlled Trial: English	**15**
Kodein			
18.		"Codeine"[Mesh] OR codeine	6576
19.		5 AND 18	59
20.		19 AND Filters: English, Danish, Norwegian, Swedish	**50**
Metadon			
21.		"Methadone/therapeutic use"[Majr] OR methadone[ti]	6662
22.		5 AND 21	605
23.		22 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	**13**
24.		22 Filters: Randomized Controlled Trial	**98**
Kombinerad sökning (Buprenorfin, Klonidin, Lofexidin, Kodein)			
25.		7 OR 11 OR 15 OR 19 AND Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; English, Danish, Norwegian, Swedish	**50**
26.		7 OR 11 OR 15 OR 19 AND Filters: Randomized Controlled Trial; English, Danish, Norwegian, Swedish	**150**
Uppdateringssökning 2014-04-01			
27.		23 OR 25 Filters: Publication date from 2012/11/16	**5**
28.		24 OR 26 Filters: Publication date from 2012/11/16	**12**

29.		(7 OR 11 OR 15 OR 19 OR 22) AND inprocess[sb]	**33**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Cochrane 2012-12-18 & Uppdateringssökning 2014-04-01

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-12-18			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		MeSH descriptor: [Heroin Dependence] explode all trees OR MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees	CDSR: 25 DARE: 36 Central: 972 HTA: 15
2.		"Heroin abuse" or "heroin dependence" or "heroin addiction" or "opioid abuse" or "opioid dependence" or "opioid addiction" or "opiate addiction" or "opiate dependence" or "opiate abuse" or "opiate abusing":ti,ab,kw OR ((Addicted or dependence or abusing or abuse or misusing or misuse or "substance abuse" or "substance use" or "substance addiction" or "drug use" or "drug usage" or "drug abuse" or "drug addict" or "drug addicts" or "drug addiciton" or "drug addicted" or addiction or "drug dependent") and (heroin or opiate or opioid)):ti,ab,kw	CDSR: 46 DARE: 21 Central: 1734 HTA: 12
3.		1 OR 2	CDSR: 48 DARE: 40 Central: 1847 HTA: 17
4.		MeSH descriptor: [Substance Withdrawal Syndrome] this term only OR withdraw*:ti,ab,kw or detoxification:ti	CDSR: 482 DARE: 47 Central: 11395 HTA:11
5.		MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR subutex or suboxone or buprenorphine or naloxone:ti or subutex or suboxone or buprenorphine or naloxone:kw or subutex or suboxone or buprenorphine or naloxone:ab	CDSR: 27 DARE: 20 Central: 2361 HTA: 5
6.		3 AND 4 AND 5	CDSR: **11** DARE: **3** Central: **203** HTA: **1**
7.		MeSH descriptor: [Clonidine] explode all trees OR clonidine:ti or clonidine:kw or "clonidine":ab	CDSR: 21 DARE: 21 Central: 2431 HTA: 1
8.		3 AND 4 AND 7	CDSR: **7**

			DARE: **2** Central: **110** HTA: 0
9.		MeSH descriptor: [Clonidine] explode all trees and with qualifiers: [Analogs & derivatives - AA] OR lofexidine:ti or "lofexidine":kw or "lofexidine":ab	CDSR: 5 DARE: 3 Central: 221 HTA: 0
10.		3 AND 4 AND 9	CDSR: **3** DARE: **2** Central: **31** HTA: 0
11.		MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees OR codeine:ti or codeine:kw	CDSR: 6 DARE: 9 Central: 1186 HTA: 0
12.		3 AND 4 AND 11	CDSR: 0 DARE: 0 Central: **9** HTA: 0
13.		6 OR 8 OR 10 OR 12	CDSR: **13** DARE: **4** Central: **286** HTA: **1**
14.		MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	CDSR: 13 DARE: 28 Central:758 HTA: 6
15.		"methadone":ti	CDSR: 8 DARE: 16 Central: 983 HTA: 4
16.		3 AND 4 AND (14 OR 15)	CDSR: **5** DARE: **2** Central: **145** HTA: **1**
Uppdateringssökning 2014-04-01			
17.		13 OR 16 From 2012 to 2014	CDSR: **6** DARE:0 Central:**27** HTA:0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: C35

Tillstånd: Opioidabstinens

Åtgärd: Buprenorfin

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A – Antal dagar i behandling (kvarstannande)	Effektmått B – Fullbordande av abstinensbehandling	Effektmått C – Genomsnittlig maximal abstinens	Effektmått D – Genomsnittlig total abstinens under behandlingen	Effektmått E – Adverse events	Övrigt
1	Gowing et al., 2009	Meta-analys (Cochrane review) – buprenorfin vs metadon		K: metadon I1: buprenorfin	K: I1: 1,38 dagar längre med metadon (KI -4,27-+1,51, icke-sign) (två studier, N = 82)	K: 43/83 = 52% I1: 52/85 = 61% RR 1,18 till fördel för buprenorfin (0,93-1,49, icke-signifikant) (fyra studier, N = 168)	K: I1:	K: I1:	K: I1:	
2	Gowing et al., 2009	Meta-analys (Cochrane review) – buprenorfin vs clonidin		K: clonidin I1: buprenorfin	K: I1: 0,92 fler dagar för buprenorfin (0,57-1,27), p<0,001 (fyra studier, N = 558)	K: 231/540 = 43% I1: 441/666 = 66% RR 1,64 (1,31-2,06, p<0,001), till fördel för buprenorfin	K: I1: Standardized mean difference -0,45 (-0,64—0,25, p<0,001), till fördel för buprenorfin	K: I1: Standardized mean difference -0,59 (-0,39—0,79, p<0,001), till fördel för buprenorfin	Adverse events: K: 51 / 166 = 31% I1: 60/292 = 21%	

						(10 studier, N = 1206)	(fyra studier, N = 432)	(två studier, N = 452)	RR 0,97 (0,76-1,23, icke-signifikant) (två studier N = 458) Avbröt pga adverse events: K: 6/67 = 9% I1: 0/67 = 0% 0,20 (0,04-1,09, p=0,06), icke-signifikant till fördel för buprenorfin (två studier, N = 134)	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/-riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)**	**Kommentarer**
A – Kvarstannande med buprenorfin vs metadon	82(2) #1			Icke-signifikant fler dagar med metadon.	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	
B – Kvarstannande med buprenorfin vs clonidin	558(4) #2			Signifikant längre kvarstannande	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	

				med buprenorfin än med clonidin: 0,92 (0,57-1,27) dagar längre.		
C – Fullbordande av abstinensbehandling med buprenorfin vs metadon	168(4) #1			Inga signfikanta skillnader i andel med full retention.	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	
D - Fullbordande av abstinensbehandling med buprenorfin vs clonidin	1206(10) #2			RR 1,64 (1,31-2,06) till fördel för buprenorfin.	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	
E – Genomsnittlig maximal abstinens med buprenorfin vs clonidin	432(4) #2			Signifikant lägre maximal abstinensnivå med buprenorfin.	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	
F – Genomsnittlig total abstinens under behandlingen med buprenorfin vs clonidin	452(2) #2			Signifikant lägre patientskattat abstinensnivå under behandlingen med buprenorfin.	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	
G – Adverse events med buprenorfin vs clonidin	452(2) #2			Inga signifikanta skillnader i adverse events mellan buprenorfin och clonidin.	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	
H – Behandlingsavbrott pga adverse events med buprenorfin vs clonidin	134(3) #2			Inga signifikanta skillnader mellan buprenorfin och clonidin (dock en ej statistiskt signifikant trend	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

				till fördel för buprenorfin).		

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Kvarstannande med buprenorfin vs metadon**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	Bickel et al., 1988; Petitjean et al., 2002
Antal personer	82	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Gowing et al., 2009

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Petitjeans studie var inte blindad.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Stor skillnad i retention i absoluta tal mellan de två studierna, vårdtiden 11 dagar i den ena studien och över 48 dagar i den andra, vilket gör att den ena studier mäter betydligt mer än den akuta abstinensfasen. Bickel's studie är svår att överföra till behandlingsindikationen abstinensbehandling; i studien ges en stabil dos av buprenorfin eller metadon i tre veckor, därefter trappas substansen ner under fyra veckor och därefter ges placebo i sex veckor. Med ett kvarstannande på över 40 dagar är det svårt att överföra fynden till mer kortvarig behandling av abstinensen.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		

	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Endast två studier med få deltagare.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Kvarstannande med buprenorfin vs clonidin**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	4	Collins et al., 2005; Ling et al., 2005; Oreskovich et al., 2005; Lintzeris et al., 2002
Antal personer	558	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Gowing et al., 2009

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Två av studierna är inte blinda.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Överförbarbarheten för Collins' studie är svår; i buprenorfin-gruppen gavs endast en dos buprenorfin vid ett tillfälle första dagen,
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		

			medan retentionen i genomsnitt var tre veckor (i naltrexon-behandling som följde efter buprenorfin och clonidin). Övriga tre studier utvärderar på ett tydligare sätt kvarstannandet i själva abstinens-fasen.
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		I tre av studierna är buprenorfin signifikant bättre och i en studie erhölls inte ett signifikant sådant resultat; denna senare studie är dock liten och resultaten avseende abstinensbehandling går i samma riktning som i de övriga studierna varför inget avdrag görs.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Fullbordande av abstinensbehandling med buprenorfin vs metadon**	
	Antal	Kommentarer

Antal studier	4	Bickel et al., 1988; Petitjean et al., 2002; Seifert et al., 2002; Steinmann et al., 2008
Antal personer	168	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Gowing et al., 2009

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Petitjeans och Steinmanns studier var inte blindade.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Bickels studie utmärker sig med en design som skiljer sig från typisk abstinensbehandling; man ger stabila doser av buprenorfin respektive metadon i tre veckor och därefter nedtrappning av respektive substans i fyra veckor samt placebo i sex veckor.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Samtliga studier är relativt små och det totala antalet individer därför också begränsat.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		Ja. Studierna är små och två är inte blindade.
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Fullbordande av abstinensbehandling med buprenorfin vs clonidin**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	10	Collins et al., 2005; Cheskin et al., 1994; Ling et al., 2005; Nigam et al., 1993; Ponizowsky et al., 2006; Janiri et al., 1994; Marsch et al., 2005; O'Connor et al., 1997; Lintzeris et al., 2002; Raistrick et al., 2005	
Antal personer	1206		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Gowing et al., 2009	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Lings, Collins', Lintzeris', Ristricks och Ponizovskys studier (fem av tio) är ej blinda.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Överförbarbarheten för en studie är påtagligt problematisk (Collins et al), och detta är en av de två studierna med störst effekt; i buprenorfin-gruppen gavs endast en dos buprenorfin vid ett tillfälle första dagen, medan retentionen i genomsnitt var tre veckor (i naltrexon-behandling som följde efter buprenorfin och clonidin). Marsch' studie avser endast ungdomar i åldrarna 13-18 år. Däremot ses i studierna poolade signifikanta resultat både för slutenvård och för öppenvård.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	

	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		Fem studier visar signifikant bättre effekt för buprenorfin, tre studier visar en trend till fördel för buprenorfin (varav två är mycket nära signifikans), och resterande två (små) studier är inte konklusiva men visar ingen trend i andra riktningen. Signifikanta effekter ses poolat både för öppen och sluten vård.
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		Avdrag framför allt för det faktum att hälften av studierna inte är blinda, samtidigt som blindning kan vara svår i studier av en opiat mot en icke-opiat, samt pga att framför allt en av de tio studierna har en tveksam överfarbarhet till klinisk praxis.
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Genomsnittlig maximal symptomnivå med buprenorfin vs clonidin**	
	Antal	Kommentarer

Antal studier	4	Nigam et al., 1993; O'Connor et al., 1997; Lintzeris et al., 2002; Raistrick et al., 2005	
Antal personer	432		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Gowing et al., 2009	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Lintzeris' och Raistricks studier är ej blinda.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		I en av studierna (O'Connor et al) framgår det inte vilket instrument an har använt (medan övriga tre studier använder samma standardiserade formulär för abstinensbedömning).
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Två av studierna uppvisar signifikant bättre effekt för buprenorfin. Övriga två är inte signifikanta men trenden går i samma riktning och är i den ena av studierna nära statistisk signifikans.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		

Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Genomsnittlig symptomnivå under behandling med buprenorfin vs clonidin**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	2	O'Connor et al., 1997; Ling et al., 2005	
Antal personer	452		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Gowing et al., 2009	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Båda studierna är ej blinda.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Det framgår i O'Connors studie inte framgår vilket instrument man har använt.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		

Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Adverse events med buprenorfin vs clonidin**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	2	Lintzeris et al., 2002; Ling et al., 2005	
Antal personer	458		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Gowing et al., 2009	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Båda studierna är icke-blinda. Dessutom anges adverse events med påtagligt olika frekvenser i de båda studierna; i Lings studie rapporteras adverse events hos i storleksordningen 5-10 procent av patienterna, men hos en klar majoritet av patienterna i Lintzeris studie. Rapporteringen skiljer sig sannolikt på ett sätt som gör den systematiska översikten svår att tolka.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)	X	
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Det finns en bekymmersam heterogenitet; i Lings studie ses tendenser (ej signifikanta resultat) som går i den ena riktningen för öppenvårdspatienter och i
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	X	

			den andra riktningen för slutenvårdspatienter, och således är det svårt att dra slutsatser.
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Behandlingsavbrott pga adverse events med buprenorfin vs clonidin**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	Nigam et al., 1993; Cheskin et al., 1994; Umbricht et al., 2003
Antal personer	458	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Gowing et al., 2009
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		En av studierna (Nigams studie) är inte blind.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Då inga fall inträffar i den ena gruppen
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		

	Osäkerhet (-1)	X	är fynden mycket svåra att överföra till en riskbedömning i klinisk praxis.
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Studierna är även tillsammans för små för att dra slutsatser, då inte någon patient i buprenorfingruppen avbryter behandlingen pga biverkningar. Ett enda fall i buprenorfingruppen skulle påtagligt kunna ändra på signifikansnivån.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Litteratursökning

Pubmed 2012-11-16 & Uppdateringssökning 2014-04-01

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-11-16			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
30.		"Heroin Dependence"[Majr] OR "Opioid-Related Disorders"[Majr]	13083
31.		((((Heroin abuse[tiab] OR heroin dependence[tiab] OR heroin addiction[tiab] OR opioid abuse[tiab] OR opioid dependence[tiab] OR opioid addiction[tiab] OR opiate addiction[tiab] OR opiate	975

		dependence[tiab] OR opiate abuse[tiab] OR opiate abusing[tiab] OR ((Addicted[tiab] OR dependence[tiab] OR abusing[tiab] OR abuse[tiab] OR misusing[tiab] OR misuse[tiab] OR substance abuse[tiab] OR substance use[tiab] OR substance addiction[tiab] OR drug use[tiab] OR drug usage[tiab] OR drug abuse[tiab] OR drug addict*[tiab] OR addiction[ti] OR drug dependent[ti]) AND (heroin[tiab] OR opiate[tiab] OR opioid[tiab]))))) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))))	
32.		1 OR 2	14058
33.		"Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR withdraw*[tiab] OR detoxification[ti]	97097
34.		3 AND 4	3745
Buprenorfin			
35.		"Buprenorphine/therapeutic use"[Mesh] OR subutex OR suboxone OR buprenorphine OR naloxone	31234
36.		5 AND 6	1336
37.		7 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; English; Danish; Norwegian; Swedish	**41**
38.		7 Filters: Randomized Controlled Trial; English; Danish; Norwegian; Swedish	**127**
Klonidin			
39.		"Clonidine"[Mesh] OR clonidine	16329
40.		5 AND 10	359
41.		11 AND Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	**28**
42.		11 AND Filters: Randomized Controlled Trial: English	**53**
Lofexidin			
43.		"lofexidine" [Supplementary Concept] OR "Clonidine/analogs and derivatives"[Mesh] OR lofexidine	1502
44.		5 AND 14	60
45.		15 AND Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	**13**
46.		15 AND Filters: Randomized Controlled Trial: English	**15**
Kodein			
47.		"Codeine"[Mesh] OR codeine	6576
48.		5 AND 18	59
49.		19 AND Filters: English, Danish, Norwegian, Swedish	**50**
Metadon			
50.		"Methadone/therapeutic use"[Majr] OR methadone[ti]	6662
51.		5 AND 21	605
52.		22 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	**13**
53.		22 Filters: Randomized Controlled Trial	**98**

Kombinerad sökning (Buprenorfin, Klonidin, Lofexidin, Kodein)			
54.		7 OR 11 OR 15 OR 19 AND Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; English, Danish, Norwegian, Swedish	**50**
55.		7 OR 11 OR 15 OR 19 AND Filters: Randomized Controlled Trial; English, Danish, Norwegian, Swedish	**150**
Uppdateringssökning 2014-04-01			
56.		23 OR 25 Filters: Publication date from 2012/11/16	**5**
57.		24 OR 26 Filters: Publication date from 2012/11/16	**12**
58.		(7 OR 11 OR 15 OR 19 OR 22) AND inprocess[sb]	**33**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Cochrane 2012-12-18 & Uppdateringssökning 2014-04-01

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-12-18			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
18.		MeSH descriptor: [Heroin Dependence] explode all trees OR MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees	CDSR: 25 DARE: 36 Central: 972 HTA: 15
19.		"Heroin abuse" or "heroin dependence" or "heroin addiction" or "opioid abuse" or "opioid dependence" or "opioid addiction" or "opiate addiction" or "opiate dependence" or "opiate abuse" or "opiate abusing":ti,ab,kw OR ((Addicted or dependence or abusing or abuse or misusing or misuse or "substance abuse" or "substance use" or "substance addiction" or "drug use" or "drug usage" or "drug abuse" or "drug addict" or "drug addicts" or "drug addiciton" or "drug addicted" or addiction or "drug dependent") and (heroin or opiate or opioid)):ti,ab,kw	CDSR: 46 DARE: 21 Central: 1734 HTA: 12
20.		1 OR 2	CDSR: 48 DARE: 40 Central: 1847 HTA: 17
21.		MeSH descriptor: [Substance Withdrawal Syndrome] this term only OR withdraw*:ti,ab,kw or detoxification:ti	CDSR: 482 DARE: 47 Central: 11395 HTA:11
22.		MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR	CDSR: 27 DARE: 20

		subutex or suboxone or buprenorphine or naloxone:ti or subutex or suboxone or buprenorphine or naloxone:kw or subutex or suboxone or buprenorphine or naloxone:ab	Central: 2361 HTA: 5
23.		3 AND 4 AND 5	CDSR: **11** DARE: **3** Central: **203** HTA: **1**
24.		MeSH descriptor: [Clonidine] explode all trees OR clonidine:ti or clonidine:kw or "clonidine":ab	CDSR: 21 DARE: 21 Central: 2431 HTA: 1
25.		3 AND 4 AND 7	CDSR: **7** DARE: **2** Central: **110** HTA: 0
26.		MeSH descriptor: [Clonidine] explode all trees and with qualifiers: [Analogs & derivatives - AA] OR lofexidine:ti or "lofexidine":kw or "lofexidine":ab	CDSR: 5 DARE: 3 Central: 221 HTA: 0
27.		3 AND 4 AND 9	CDSR: **3** DARE: **2** Central: **31** HTA: 0
28.		MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees OR codeine:ti or codeine:kw	CDSR: 6 DARE: 9 Central: 1186 HTA: 0
29.		3 AND 4 AND 11	CDSR: 0 DARE: 0 Central: **9** HTA: 0
30.		6 OR 8 OR 10 OR 12	CDSR: **13** DARE: **4** Central: **286** HTA: **1**
31.		MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	CDSR: 13 DARE: 28 Central:758 HTA: 6
32.		"methadone":ti	CDSR: 8 DARE: 16 Central: 983 HTA: 4
33.		3 AND 4 AND (14 OR 15)	CDSR: **5** DARE: **2** Central: **145** HTA: **1**
Uppdateringssökning 2014-04-01			
34.		13 OR 16 From 2012 to 2014	CDSR: **6** DARE:0 Central:**27** HTA:0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews; DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database; Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: C36

Tillstånd: Opioidabstinens

Åtgärd: Klonidin

Granskare: Anders Håkansson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A – Andel patienter med oacceptabelt hög nivå av abstinens	Effektmått B – Kvarstannande i behandling (antal dygn)	Effektmått C – Kvarstannande i behandling	Effektmått D – Adverse events	Effektmått E – Fullgörande av abstinensbehandling	Effektmått F – Abstinens-symptom
1	Gowing et al., 2009b	Meta-analys (Cochrane review) – clonidin vs metadon		K: metadon I1: clonidin	K: 16/109 I1: 23/136 RR 1,39 (0,82-2,36)	K: I1: 1,07 dygn (0,83-1,31) kortare med clonidin	K: 33/56 I1: 16/55 RR 0,42 (0,13-1,35)	Adverse events: K: 12/91 I1: 28/137 RR 2,02 (1,18-3,46) Signifikant högre andel med adverse events med clonidin.	K: 68/144 I1: 85/201 RR 0,86 (0,66-1,13)	

								Drop-out pga adverse events: K: 0/75 I1: 5/78 RR 3,96 (0,79-19,75) – tendens till högre andel drop-outs pga adverse events med clonidin		
2	Batey et al., 1987	Kontrollerad dubbel-blind studie, clonidin vs placebo			K: I1:	K: I1:	K: I1:	K: I1:	K: 5/15 I1: 7/16 RR 1,31 (0,53-3,25)	K: 13/15 med symptom-nivå över 2 på skala 0-4 I1: 5/16 med symptom-nivå över 2 på skala 0-4
3	Benos et al., 2005	Randomise-rad kontroll-lerad dub-bel-blind studie, cloni-din vs pla-cebo		K: I1:	K: I1:	K: I1:	K: I1:	K: I1:	K: 11/25 I1: 22/25 RR 2,00 (1,26-3,19)	Patientskattning: K: ”god” behand-lingseffekt enligt pati-ent: 21% I1: ”god” behand-lingseffekt enligt pati-ent: 88% Läkares skattning:

										K: ”god” behandlingseffekt enligt läkare: 21% I1: ”god” behandlingseffekt enligt läkare: 92% Ingen signifikans-beräkning framgår
4	Jiang et al., 1993	Randomiserad kontrollerad studie, clonidin vs metadon	Heroinberoende patienter i abstinensbehandling (N=200), 80 respektive 67% i grupperna använde heroin endast per os	K: metadon i nedtrappning, totalt 12 dagar, genomsnittlig maxdos 22 mg I1: clonidin i nedtrappning, totalt 11 dagar, genomsnittlig maxdos 1,05 mg.	K: I1:	K: I1:	K: I1:	K: I1:	K: I1:	Genomsnittliga abstinenssymptom värderades dagligen. Inga signifikanta skillnader mellan clonidin och metadon (exakta data har inte kunnat återfinnas, studien är publicerad på kinesiska i kinesisk tidskrift)
5	Umbricht et al., 2003	Randomsiserad kontrollerad dubbelblind studie, clonidin vs metadon	Opiatberoende HIV-smittade patienter inlagda i slutenvård pga somatisk sjukdom (N=34 för aktuell jämförelse).	K: metadon i nedtrappning i tre dagar, maxdos 30 mg dag 1 I1: clonidin i nedtrappning i tre dagar, maxdos 0,8 mg dag 1						Inga signifikanta skillnader i abstinenssymptom (short opiate withdrawal scale, SOWS, observer-rated withdrawal scale, OOWS, och visual analogue scale, VAS). .
6	Washton et al., 1981	Randomiserad kontrollerad dubbel-blind studie, clonidin vs metadon	Opiatberoende patienter, en majoritet trappades ner från metadon-underhållsbehandling och övriga från heroin- eller metadonmissbruk (N=26), samtliga stabiliserades på metadon i tre veckor	K: metadon, dosen reducerades med 1 mg/dag I1: clonidin beroende på symptom, max 1,2 mg/dygn						Inga signifikanta skillnader i abstinenssymptom mellan grupperna (data rapporteras ej i detalj).

7	Gerra et al., 2000	Randomiserad kontrollerad studie, icke-blind, clonidin vs metadon	Opiatberoende patienter i öppen vård (N=66 för aktuell jämförelse)	K: metadon i nedtrappning under 10 dagar, maxdos 40 mg/dygn I1: clonidin i nedtrappning under 5 dagar, maxdos 0,9 mg/dygn						Signifikant högre abstinenssymptom (antal symptom rapporterade samt VAS-skala) med metadon än med clonidin (p<0,005). .
8	Kleber et al., 1985	Randomiserad kontrollerad dubbel-blind studie, clonidin vs metadon	Opiatberoende patienter som trappas ned från metadonunderhållsbehandling (minst sex veckor före studien), stabiliserade på 20 mg metadon dagligen före studiens start (N=50)	K: metadon, nedtrappning från 20 mg/dygn med 1 mg dagligen i 20 dagar I1: clonidin i nedtrappning i 30 dagar, maxdos 1 mg (medan metadon avslutats abrupt vid studiens start).						Signifikant högre patientskattade abstinenssymptom (egengjord skala) med clonidin, p<0,05. Ingen signifikant skillnad enligt objektiv bedömning av sjuksköterska (egengjord skala).
9	San et al., 1990	Randomiserad kontrollerad dubbel-blind studie, clonidin vs metadon	Heroinberoende patienter i slutenvårdsavgiftning (N=60 för aktuell jämförelse)	K: metadon i nedtrappning under 11 dagar, maxdos i genomsnitt 37 mg I1: clonidin i nedtrappning under 11 dagar, maxdos i genomsnitt 1,05 mg						Lägre antal abstinenssymptom med metadon än med clonidin dag 2-5 (p<0,01).
10	Vilalta et al., 1997	Randomiserad kontrollerad dubbel-blind studie, clonidin vs metadon	Heroinberoende patienter i slutenvårdsacvgiftning (N=32), inlagda pga somatisk sjukdom.	K: metadon, 30 mg/dag, nedtrappat över åtta dagar I1: clonidin, 10 mikrogram/kg,						Inga signifikanta skillnader i antal abstinenssymptom mellan clonidin och metadon.

				nedtrappat över åtta dagar						

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)	Kommentarer
A – Fullbordande av abstinensbehandling med clonidin vs placebo	81(2) #2-3			En studie uppvisar signifikant förbättrad retention med clonidin, medan en annan inte uppvisar några signifikanta skillnader. Resultaten för dessa båda studier är inte sammanfattade i systematisk översikt.	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	
B – Andel patienter med oacceptabelt hög nivå av abstinens med clonidin vs metadon	245(4) #1			Icke-signifikanta resultat RR 1,39 (0,82-2,36)	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	
C – Kvarstannande i behandling (antal dygn) med clonidin vs metadon	311(3) #1			1,07 dygn (0,83-1,31) kortare med clonidin	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	
D – Kvarstannande i behandling med clonidin vs metadon	111(2) #1			Ingen signifikant skillnad mellan metadon och clonidin RR 0,42 (0,13-1,35)	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	
E – Adverse events med clonidin vs metadon	228(4) #1			Signifikant högre andel med adverse events med clonidin. RR 2,02 (1,18-3,46)	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	
F – Drop-out pga adverse events med clonidin vs metadon	153(4) #1			Tendens till högre frekvens av drop-outs pga biverkningar med clonidin än med metadon.	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

G - Fullgörande av abstinensbehandling med clonidin vs metadon	345(7) #1			Ingen signifikant skillnad mellan metadon och clonidin RR 0,86 (0,66-1,13)	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	
H – Abstinenssymptom	468(7)#4-10			Fyra av sju studier visar inga signifikanta skillnader, en studie visar skillnader till fördel för clonidin, och två studier visar skillnader till fördel för metadon.	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Fullbordande av abstinensbehandling med clonidin vs placebo**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	Batey et al., 1987; Benos et al., 1985
Antal personer	71	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej.	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Den ena studien visar klart bättre kvarstannande med clonidin, med den andra inte uppvisar signifikanta resultat avseende detta.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	X	
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Båda studierna är små, och det totala underlaget är därför begränsat.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Andel patienter med oacceptabelt hög nivå av abstinens med clonidin vs metadon**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	4	Kleber et al., 1985; San et al., 1990; Senay et al., 1983; Washton et al., 1981	
Antal personer	245		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Gowing et al., 2009	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		En av studierna avser avgiftning från heroin i slutenvård, men övriga tre studier avser nedtrappning från underhållsbehandling med metadon. I dessa tre studier har kontrollgruppen behandling med deras underhållspreparat (metadon) i sjunkande dos. Överförbarheten av dessa tre studier till abstinensbehandling vid heroinberoende kan betraktas som tveksam.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	Samtliga fyra studier visar frånvaro av signifikanta skillnader mellan clonidin och metadon.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		

Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Kvarstannande i behandling (antal dygn)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	Jiang et al., 1983; Kleber et al., 1985; Senay et al., 1993
Antal personer	312	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Gowing et al., 2009

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Jiang's artikel är publicerad på kinesiska i en kinesisk tidskrift, vilket försvårar tolkningen, och den eventuella blindningen i studien är oklar.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		En av studierna (den största) avser avgiftning från heroinberoende, men övriga två studier avser nedtrappning från underhållsbehandling med metadon. De senare studierna kan vara svåra att överföra till
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	

			abstinensbehandling när heroinanvändande upphör.
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	Samtliga tre studier visar signifikant längre kvarstannande med metadon än med clonidin.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Kvarstannande i behandling (andel)**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	Kleber et al., 1985; Senay et al., 1983
Antal personer	111	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Gowing et al., 2009
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		

Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Båda studierna avser avslutande av metadonunderhållsbehandling, och överförbarheten till abstinensbehandling efter avslutat heroinanvändande kan anses problematisk.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Andelen som fullgör behandling skiljer sig betydligt mellan studierna; i den ena studien fullgörs behandlingen av 2 av 30 clonidin-behandlade, medan siffran är 14 av 25 i den andra studien. I metadon-gruppen kvarstannade en tredjedel i den ena studien och 23 av 25 i den andra. Resultaten torde därför vara svåra att lägga samman.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Studierna är små, vilket gör att det totala statistiska underlaget kan anses otillräckligt. I båda studierna ses signifikanta resultat, medan det sammanlagda resultaten i meta-analysen är icke-signifikant.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			

Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Adverse events med clonidin vs metadon**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	4	Camí et al., 1985; Kleber et al., 1985; San et al., 1990; Senay et al., 1983	
Antal personer	228		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Gowing et al., 2009	
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		En svårighet i överförbarheten får anses vara att två av studierna avser nedtrappning från metadonunderhålls-behandling, där det ju måste förutsättas att patienter i metadon-gruppen har få eller tolerabla biverkningar från det preparat som de redan är stabiliserade på före studien.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	Av de fyra inkluderade studierna är en signifikant till fördel för metadon, medan övriga tre uppvisar icke-signifikant risk ratio till fördel för metadon men med mycket breda konfidensintervall. Ingen studie går i motsatt riktning.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		

	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Begränsat (++) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Drop-out pga adverse events med clonidin vs metadon**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	4	Kleber et al., 1985; Senay et al., 1983; Umbricht et al., 2003; Vilalta et al., 1987
Antal personer	153	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Gowing et al., 2009

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Återigen begränsas överförbarheten av det faktum att vissa av studierna avser patienter som trappas ned från metadonunderhållsb-behandling och som därmed redan torde tolerera metadon (två av studierna här). En tredje
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	

			studie här avser endast HIV-smittade patienter som behandlas inneliggande för somatisk sjukdom.
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	I samtliga fyra studier anges noll drop-outs I metadongruppen och ett eller två fall i clonidingruppen.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Studierna är små, och även det totala antalet patienter får betraktas som otillräckligt för att ge tillräcklig power i studien; här inträffar händelsen (drop-out pga biverkningar) hos 5 av 78 patienter i interventionsgruppen men hos noll av 75 patienter med metadon, vilket gör beräkningarna osäkra och behäftade med ett mycket brett konfidensintervall och stor potentiell effekt om t ex ett enda fall skulle inträffa i metadongruppen.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Fullgörande av abstinensbehandling med clonidin vs metadon**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	7	Camí et al., 1985; Gerra et al., 2000; Kleber et al., 1985; Senay et al., 1983; San et al., 1990; Vilalta et al., 1987; Washton et al., 1981
Antal personer	345	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	Gowing et al., 2009

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)	X	
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Överförbarheten av det faktum att vissa av studierna avser patienter som trappas ned från metadonunderhållsb-behandling och inte från heroinanvändande. Detta gäller tre av de sju studier som ingår här (Klebers, Senays och Washtons studier).
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		En av de sju studierna visar en signifikant effekt till fördel för metadon och en studie visar en tämligen stark tendens i samma riktning. Två andra studier visar en mycket svag tendens i andra riktningen. Sammantaget är den totala effekten icke-signifikant i meta-analysen men relativt heterogen (p=0,14).
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	X	
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		

Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Effektmåttet:	**Abstinenssymptom med clonidin vs metadon**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	7	Jiang et al., 1983; Umbricht et al., 2003; Kleber et al., 1985; Gerra et al., 2000; San et al., 1990; Vilalta et al., 1987; Washton et al., 1981
Antal personer	468	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	Samtliga sju är randomiserade kontrollerade studier.
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		I minst två av studierna är resultatrapporteringen oklar och inte detaljerad. För en av studierna har inga detaljer kunnat granskas, då studien endast är publicerad i en kinesisk tidskrift (den rapporteras i Cochrane-rapporten där man har erhållit engelsk översättning).
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Överförbarheten begränsas av att
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		

	Osäkerhet (-1)		två studier avser patienter som trappas ned från metadonunderhållsb-behandling (och där trappas alltså ena gruppen ner på det preparat som de tidigare har stabiliserats på). Två studier avser patienter som vårdas inneliggande pga somatisk sjukdom, i det ena fallet endast HIV-positiva patienter.
	Påtaglig osäkerhet (-2)	X	
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Fyra studier visar inga signifikanta skillnader mellan clonidin och metadon. Två studier uppvisar signifikanta resultat till fördel för metadon (men i den ena studien gäller detta endast självrapporterade symptom, medan symptom bedöma av sjuksköterska inte skiljer sig mellan grupperna). En studie visar tvärtom signifikanta fynd till fördel för clonidin (resultatrapporteringen är dock något oklar).
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	X	
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	Ej relevant.	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		

Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	

Litteratursökning

Pubmed 2012-11-16 & Uppdateringssökning 2014-04-01

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-11-16			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
59.		"Heroin Dependence"[Majr] OR "Opioid-Related Disorders"[Majr]	13083
60.		((((Heroin abuse[tiab] OR heroin dependence[tiab] OR heroin addiction[tiab] OR opioid abuse[tiab] OR opioid dependence[tiab] OR opioid addiction[tiab] OR opiate addiction[tiab] OR opiate dependence[tiab] OR opiate abuse[tiab] OR opiate abusing[tiab] OR ((Addicted[tiab] OR dependence[tiab] OR abusing[tiab] OR abuse[tiab] OR misusing[tiab] OR misuse[tiab] OR substance abuse[tiab] OR substance use[tiab] OR substance addiction[tiab] OR drug use[tiab] OR drug usage[tiab] OR drug abuse[tiab] OR drug addict*[tiab] OR addiction[ti] OR drug dependent[ti]) AND (heroin[tiab] OR opiate[tiab] OR opioid[tiab])))) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	975
61.		1 OR 2	14058
62.		"Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh:noexp] OR withdraw*[tiab] OR detoxification[ti]	97097
63.		3 AND 4	3745
Buprenorfin			
64.		"Buprenorphine/therapeutic use"[Mesh] OR subutex OR suboxone OR buprenorphine OR naloxone	31234
65.		5 AND 6	1336
66.		7 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; English; Danish; Norwegian; Swedish	**41**
67.		7 Filters: Randomized Controlled Trial; English; Danish; Norwegian; Swedish	**127**
Klonidin			
68.		"Clonidine"[Mesh] OR clonidine	16329
69.		5 AND 10	359
70.		11 AND Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	**28**
71.		11 AND Filters: Randomized Controlled Trial: English	**53**
Lofexidin			

72.		"lofexidine" [Supplementary Concept] OR "Clonidine/analogs and derivatives"[Mesh] OR lofexidine	1502
73.		5 AND 14	60
74.		15 AND Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	**13**
75.		15 AND Filters: Randomized Controlled Trial: English	**15**
Kodein			
76.		"Codeine"[Mesh] OR codeine	6576
77.		5 AND 18	59
78.		19 AND Filters: English, Danish, Norwegian, Swedish	**50**
Metadon			
79.		"Methadone/therapeutic use"[Majr] OR methadone[ti]	6662
80.		5 AND 21	605
81.		22 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	**13**
82.		22 Filters: Randomized Controlled Trial	**98**
Kombinerad sökning (Buprenorfin, Klonidin, Lofexidin, Kodein)			
83.		7 OR 11 OR 15 OR 19 AND Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; English, Danish, Norwegian, Swedish	**50**
84.		7 OR 11 OR 15 OR 19 AND Filters: Randomized Controlled Trial; English, Danish, Norwegian, Swedish	**150**
Uppdateringssökning 2014-04-01			
85.		23 OR 25 Filters: Publication date from 2012/11/16	**5**
86.		24 OR 26 Filters: Publication date from 2012/11/16	**12**
87.		(7 OR 11 OR 15 OR 19 OR 22) AND inprocess[sb]	**33**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Cochrane 2012-12-18 & Uppdateringssökning 2014-04-01

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-12-18			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
35.		MeSH descriptor: [Heroin Dependence] explode all trees OR MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees	CDSR: 25 DARE: 36 Central: 972 HTA: 15

36.		"Heroin abuse" or "heroin dependence" or "heroin addiction" or "opioid abuse" or "opioid dependence" or "opioid addiction" or "opiate addiction" or "opiate dependence" or "opiate abuse" or "opiate abusing":ti,ab,kw OR ((Addicted or dependence or abusing or abuse or misusing or misuse or "substance abuse" or "substance use" or "substance addiction" or "drug use" or "drug usage" or "drug abuse" or "drug addict" or "drug addicts" or "drug addiciton" or "drug addicted" or addiction or "drug dependent") and (heroin or opiate or opioid)):ti,ab,kw	CDSR: 46 DARE: 21 Central: 1734 HTA: 12
37.		1 OR 2	CDSR: 48 DARE: 40 Central: 1847 HTA: 17
38.		MeSH descriptor: [Substance Withdrawal Syndrome] this term only OR withdraw*:ti,ab,kw or detoxification:ti	CDSR: 482 DARE: 47 Central: 11395 HTA:11
39.		MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR subutex or suboxone or buprenorphine or naloxone:ti or subutex or suboxone or buprenorphine or naloxone:kw or subutex or suboxone or buprenorphine or naloxone:ab	CDSR: 27 DARE: 20 Central: 2361 HTA: 5
40.		3 AND 4 AND 5	CDSR: **11** DARE: **3** Central: **203** HTA: **1**
41.		MeSH descriptor: [Clonidine] explode all trees OR clonidine:ti or clonidine:kw or "clonidine":ab	CDSR: 21 DARE: 21 Central: 2431 HTA: 1
42.		3 AND 4 AND 7	CDSR: **7** DARE: **2** Central: **110** HTA: 0
43.		MeSH descriptor: [Clonidine] explode all trees and with qualifiers: [Analogs & derivatives - AA] OR lofexidine:ti or "lofexidine":kw or "lofexidine":ab	CDSR: 5 DARE: 3 Central: 221 HTA: 0
44.		3 AND 4 AND 9	CDSR: **3** DARE: **2** Central: **31** HTA: 0
45.		MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees OR codeine:ti or codeine:kw	CDSR: 6 DARE: 9 Central: 1186 HTA: 0
46.		3 AND 4 AND 11	CDSR: 0 DARE: 0 Central: **9** HTA: 0
47.		6 OR 8 OR 10 OR 12	CDSR: **13** DARE: **4**

			Central: **286** HTA: **1**
48.		MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	CDSR: 13 DARE: 28 Central:758 HTA: 6
49.		"methadone":ti	CDSR: 8 DARE: 16 Central: 983 HTA: 4
50.		3 AND 4 AND (14 OR 15)	CDSR: **5** DARE: **2** Central: **145** HTA: **1**
Uppdateringssökning 2014-04-01			
51.		13 OR 16 From 2012 to 2014	CDSR: **6** DARE:0 Central:**27** HTA:0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: C37

Tillstånd: Opioidberoende

Åtgärd: Läkemedelsassisterad behandling med metadon

Granskare: Leif Grönblad (2015), Jonas Berge (2018)

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A - Kvarstannande i behandling	Effektmått B - Urin- eller håranalys positivt för morfin	Effektmått C - Mortalitet	Övrigt
1	Mattick et al 2009 [1]	SÖ inkl. sammanlagt 11 RCT N= 1 969 Studier från USA, Sverige, Australien, Hong Kong och Thailand.	Opioidberoende (oftast heroin). Större andel män, genomsnittsålder 30-40 år, ofta arbetslösa, anv. andra droger, tidigare erfarenhet av behandling. Inkl. öppen-/slutenvård, samsjuklighet, tidigare metadon-behandling. Tre studier inom kriminalvård, övriga hälso- och sjukvård/forskning.	K: Placebo, abstinensbehandling, läkemedelsfri behandling, ingen behandling eller väntelista I1: MMT (Methadone maintenance treatment) med och utan tillägg av psykosocial behandling. Dos varierade från 35 milligram till 100 milligram per dag. Behandlingstid varierade från 45 dagar till två år.	3 RCT, n=505 Studier publicerade före år 2000 K: 25% I: 68% RR=3,05 (KI 1,75-5,35) 4 RCT, n=750 Studier publicerade efter år 2000 K: 16% I: 73% RR= 4,44 (KI 3,26-6,04)	6 RCT n=1129 K: 67% I: 46% RR= 0,66 (KI 0,56-0,78)	4 RCT n=576 K: 3% I: 1% RR=0,48 (KI 0,10-2,39)	

2	Rich et. al., 2015 [2]	Open-label-RCT, n = 213. Studiedeltagare randomiserades till att tvingas avsluta metadonbehandling eller fortsätta med denna behandling.	Samtliga deltagare har behandling med metadon och är dömda till fängelse i minst 1 vecka och inte mer än 6 månader. 22% kvinnor, medelålder 34 år.	K: Avslutande av metadonbehandling genom nedtrappning över ca 30 dagar (n = 109). I: Fortsätter med metadonbehandling i samma dos som tidigare, med mindre dosjusteringar vid kliniskt behov under tiden (n = 114).	K: 78% I: 96% RR: 1,23 (1,10-1,39) p = 0,0004			

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/-riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)**	**Kommentarer**
A - Kvarstannande i behandling	963 (5)#[1],[2]	25 – 78 %	-18 - -43 %	RR: 1,23-4,44	+++	
B - Urin- eller håranalys positivt för morfin	1129 (6) #[1]	67%	21 procentenheter	RR= 0,66 (KI 0,56-0,78)	++++	

C - Mortalitet	576 (4) #[1]	3%	2 procent-en-heter	RR=0,48 (KI 0,10-2,39)	+++	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Kvarstannande i behandling**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	5	
Antal personer	963	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja, fyra av dem	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	X	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa brister/oklarheter kring blindning. Rich 2015 inte blindad.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		4 amerikanska studier, varierande upplägg på intervention och kontroll.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Relativa risker och konfidensintervall helt olika, sannolikt beroende på att man använt en helt annan metod.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller	+++	På grund av bristerna med överensstämmelse och studiekvalitet samt

	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag		spridning i resultaten sänks evidensstyrkan med ett steg.

Effektmåttet:	**Urin- och håranalys morfin**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	6	
Antal personer	1129	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	X	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa oklarheter kring blindning i tre studier, kring randomisering i en studie, och blindning och randomisering i en studie.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		1 studie från Australien, 1 från Thailand, övriga från USA. Varierande upplägg på intervention och kontroll.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller	++++	

	Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag		

Effektmåttet:	**Mortalitet**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	4		
Antal personer	576		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	X	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa brister/oklarheter kring blindning och randomisering.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		1 studie från Hong Kong, 2 amerikanska och 1 från Sverige. Varierande upplägg på intervention och kontroll.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	

Litteratursökning

Pubmed 2012-10-30 & Uppdateringssökning 2014-05-23 samt 2018-03-15

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2012-10-30			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Opiatberoende			
1.		"Heroin Dependence"[Majr] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Majr] OR "Heroin Dependence/therapy"[Majr] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Majr]	8770
2.		((((Heroin abuse[tiab] OR heroin dependence[tiab] OR heroin addiction[tiab] OR opioid abuse[tiab] OR opioid dependence[tiab] OR opioid addiction[tiab] OR opiate addiction[tiab] OR opiate dependence[tiab] OR opiate abuse[tiab] OR opiate abusing[tiab] OR ((Addicted[tiab] OR dependence[tiab] OR abusing[tiab] OR abuse[tiab] OR misusing[tiab] OR misuse[tiab] OR substance abuse[tiab] OR substance use[tiab] OR substance addiction[tiab] OR drug use[tiab] OR drug usage[tiab] OR drug abuse[tiab] OR drug addict*[tiab] OR addiction[ti] OR drug dependent[ti]) AND (heroin[tiab] OR opiate[tiab] OR opioid[tiab]))))) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))))	972
3.		1 OR 2	9742
Metadon			
4.		"Methadone/therapeutic use"[Majr] OR ((methadone[ti]) AND (publisher[sb] OR inprocess[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	4941
5.		3 AND 4 Filters: Humans	2507
6.		5 Filters: Meta-Analysis	**23**
7.		5 Filters: Systematic Reviews	**52**
8.		5 Filters: Randomized Controlled Trials	**307**
Buprenorfin			
9.		"Buprenorphine/therapeutic use"[Majr] OR ((buprenorphine[ti]) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	1867
10.		3 AND 9	
11.		10 Filters: Meta-Analysis	**15**
12.		10 Filters: Systematic Reviews	**42**
13.		10 Filters: Randomized Controlled Trials	**158**
Buprenorfin och Naloxon (suboxone)			
14.		("suboxone" [Supplementary Concept] OR ("Buprenorphine/therapeutic use"[Mesh] AND "Naloxone/therapeutic use"[Mesh]) OR buprenorphine-naloxone combination[tiab] OR suboxone[tiab] OR (naloxone[tiab] AND buprenorphine[tiab]))	676
15.		3 AND 14	294
16.		15 Filters: Meta-Analysis	**3**

17.	15 Filters: Systematic Reviews	**18**
18.	15 Filters: Randomized Controlled Trials	**47**
Naltrexone		
19.	"Naltrexone/therapeutic use"[Mesh] OR ((naltrexone[ti]) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	2486
20.	3 AND 19 Filters: Humans	473
21.	20 Filters: Meta-Analysis	**11**
22.	20 Filters: Systematic Reviews	**29**
23.	20 Filters: Randomized Controlled Trials	**72**
Heroin		
24.	Heroin/administration and dosage[MeSH] OR Heroin/therapeutic use[MeSH] OR heroin-assisted[tiab] OR heroin maintenance[tiab] OR opioid-maintained[tiab] OR opioid maintenance[tiab] OR diacetylmorphine[tiab] OR diamorphine[tiab] OR prescribed heroin[tiab] OR pharmaceutical heroin[tiab]	2660
25.	3 AND 24	852
26.	25 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; English; Swedish; Norwegian; Danish	**26**
27.	25 Filters: Randomized Controlled Trials, English; Swedish; Norwegian; Danish	**64**
Uppdateringssökning 2014-05-23		
28.	5 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**41**
29.	6 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**2**
30.	7 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**13**
31.	8 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**30**
32.	10 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**41**
33.	11 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
34.	12 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**10**
35.	13 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**36**
36.	15 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**21**
37.	16 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
38.	17 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**11**
39.	18 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**16**
40.	20 AND inprocess[sb]	**14**

		Filters activated: Publication date from 2012/01/01	
41.		21 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
42.		22 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**7**
43.		23 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**17**
44.		25 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**22**
45.		26 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**6**
46.		27 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**8**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-03-15
Ämne: Rad: C37, 38
Läkemedelsassisterad behandling av opioidberoende med metadon, buprenorfin
Sökning gjord av: Natalia Berg

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
13.	Mesh/FT	Opioid-Related Disorders[Mesh] OR opioid-related Disorder*[tiab] OR Opioid Use Disorder*[tiab] OR opioid dependence[tiab] OR opioid dependent[tiab] OR opioid abuse*[tiab] OR opioid addict*[tiab] OR opioid misuse[tiab] OR opiate-related disorder*[tiab] OR opiate use disorder*[tiab] OR opiate addict*[tiab] OR opiate dependen*[tiab] OR opiate abuse*[tiab] OR opiate misuse[tiab] OR ((opioid*[ti] OR opiate[ti] OR morphine[ti] OR opium[ti]) AND (addict*[ti] OR dependen*[ti] OR abus*[ti] OR misuse*[ti] OR illicit[tiab])) OR heroin dependence[tiab] OR heroin dependent[tiab] OR heroin abuse*[tiab] OR heroin addict*[tiab] OR heroin misuse[tiab] OR heroin use*[tiab] OR heroin*[ti]	30630
14.	Mesh	(("Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/rehabilitation" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh]) AND (Methadone[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh])) OR "Methadone/therapeutic use"[Mesh] OR "Buprenorphine/therapeutic use "[Mesh]	11786
15.	FT	((Opiate substitution[tiab] OR opioid substitution[tiab] OR opiate replacement[tiab] OR opioid replacement[tiab] OR medication-assisted[tiab] OR opioid withdrawal[tiab]) AND (methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab])) OR methadone maintenance[tiab] OR MMT[tiab] OR methadone-assisted[tiab] OR buprenorphine maintenance[tiab] OR buprenorphine assisted[tiab] OR methadone[ti] OR buprenorphine[ti]	13226

16.	OR	16928
17.	1 AND 4 Publication date from 2014/01/01	1487
18.	9 AND Filters activated: Systematic Reviews, **Danish, Swedish, Norwegian, English.**	**88**
	9 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Danish, Swedish, Norwegian, English	**144**
19.	9 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] Danish, Swedish, Norwegian, English	**47**

Cochrane 2012-12-19 & Uppdateringssökning 2014-05-27 samt 2018-03-15

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2012-12-19			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		MeSH descriptor: [Heroin Dependence] explode all trees OR MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT] OR MeSH descriptor: [Heroin Dependence] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT, Therapy - TH]	CDSR: 10 DARE: 11 Central: 652 HTA: 10
2.		"Heroin abuse" or "heroin dependence" or "heroin addiction" or "opioid abuse" or "opioid dependence" or "opioid addiction" or "opiate addiction" or "opiate dependence" or "opiate abuse" or "opiate abusing":ti or "Heroin abuse" or "heroin dependence" or "heroin addiction" or "opioid abuse" or "opioid dependence" or "opioid addiction" or "opiate addiction" or "opiate dependence" or "opiate abuse" or "opiate abusing":kw OR (Addicted or dependence or abusing or abuse or misusing or misuse or "substance abuse" or "substance use" or "substance addiction" or "drug use" or "drug usage" or "drug abuse" or "drug addict" or "drug addicts" or "drug addiciton" or "drug addicted" or addiction or "drug dependent"):ti and (heroin or opiate or opioid):ti	CDSR: 15 DARE: 14 Central: 892 HTA: 9
3.		1 OR 2	CDSR: 20 DARE: 19 Central: 1052 HTA: 13
4.		MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees OR "methadone":ti	CDSR: 14 DARE: 28 Central: 1241 HTA: 7
5.		3 AND 4	CDSR: **8** DARE: **9** Central: **458** HTA: **6**
6.		MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR buprenorphine:ti	CDSR: 10 DARE:11 Central: 945 HTA: 5

7.	3 AND 6	CDSR: **4** DARE: **3** Central: **242** HTA: **4**
8.	MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees OR naltrexone:ti	CDSR: 11 DARE: 15 Central: 850 HTA: 12
9.	3 AND 8	CDSR: **4** DARE: **3** Central: **120** HTA: **2**
10.	Heroin/administration & dosage[MeSH] OR Heroin/therapeutic use[MeSH] OR heroin-assisted[tiab] OR heroin maintenance[tiab] OR opioid-maintained[tiab] OR opioid maintenance[tiab] OR diacetylmorphine[tiab] OR diamorphine[tiab] OR prescribed heroin[tiab] OR pharmaceutical heroin[tiab] :ti, kw, ab	CDSR: 3 DARE:3 Central:338 HTA:1
11.	3 AND 10	CDSR:**1** DARE:**2** Central:**97** HTA:**1**
12.	MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees AND MeSH descriptor: [Naloxone] explode all trees	CDSR:4 DARE:0 Central:83 HTA:2
13.	"buprenorphine-naloxone combination" or suboxone:ti,ab,kw or (naloxone N1 buprenorphine):ti,ab,kw	CDSR:0 DARE:0 Central:21 HTA:2
14.	3 AND (12 OR 13)	CDSR:**3** DARE: 0 Central: **60** HTA: **2**
Uppdateringssökning 2014-05-27		
15.	5 From 2012 to 2014	CDSR:**2** DARE: **3** Central: **62** HTA: 0
16.	7 From 2012 to 2014	CDSR:**2** DARE: **2** Central: **47** HTA:0
17.	9 From 2012 to 2014	CDSR:0 DARE: **2** Central: **29** HTA:**1**
18.	11 From 2012 to 2014	CDSR:**1** DARE: **1** Central: **20** HTA:0
19.	14 From 2012 to 2014	CDSR:0 DARE: 0 Central: **7** HTA:0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-03-15
Ämne: Rad: C38, C38 Läkemedelsbehandling med metadon, buprenorfin vid opioidberoende
Sökning gjord av: Natalia Berg
På uppdrag av: Louise von Bahr, NR

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees	1546
2.	FT/ti, ab, kw	"Opioid-Related Disorder*" or "Opioid Use Disorder*" or "opioid addiction" or "opioid dependen*" or "opioid abuse*" or "opioid addict*" or "opiate-related disorder*" or "opiate use disorder*" or "opiate addict*" or "opiate depend*" or "opiate abuse*" or "opiate misuse" or "heroin dependence" or "heroin dependent" or "heroin abuse*" or "heroin addict*" or "heroin use*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2923
3.	FT/ti	heroin* or ((opiate or morphine or opium) and (addict* or dependen* or abus* or misuse* or illicit)):ti (Word variations have been searched)	940
4.		1 OR 2 OR 3	3101
5.	Mesh	MeSH descriptor: [Substance Withdrawal Syndrome] explode all trees OR MeSH descriptor: [Opiate Substitution Treatment] explode all trees	2143
6.		MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	1707
7.		5 AND 6	461
8.	FT/ti, ab, kw	("Opiate substitution" or "opioid substitution" or "opiate replacement" or "opioid replacement" or "medication-assisted" or "opioid withdrawal") and (methadone or buprenorphine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	446
9.	FT/ti, ab, kw	"methadone maintenance" or "methadone-assisted" or "buprenorphine maintenance" or "buprenorphine assisted":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	753
10.		7 OR 8 OR 9	1206
11.		4 AND 10 Publication Year from 2014 to 2018	**210** **CDSR 8** **DARE 2** **CENTRAL 200**

Rad: C38

Tillstånd: Opioidberoende

Åtgärd: Läkemedelsassisterad behandling med buprenorfin och buprenorfin-naloxon

Granskare: Leif Grönblad (2015), Jonas Berge (2018)

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A - Kvarstannande i behandling	Effektmått B - Andel med två urinprov positiva för morfin	Effektmått C - pågående behandling vid uppföljning	Effektmått D - andel med urinprov positiva för opioider vid uppföljning
1	Mattick et al, 2014	SÖ, inkl. 31 RCT, 5430 deltagare Studier från Nordamerika, Europa, Mellanöstern och Australien.	Opioidberoende (oftast heroin). Större andel män, genomsnittsålder 30 år, anv. andra droger, tidigare erfarenhet av behandling.	K1: Placebo (inkl. 1 milligram buprenorfin) K2: Läkemedelsassisterad behandling med metadon (flexibel dos, låg dos 20-35 milligram, medium dos 50-80 milligram, hög dos 120 milligram eller mer) I: Läkemedels-assisterad behandling med buprenorfin (flexibel dos, låg dos 2-6 milligram, medium dos 7-15 milligram, hög dos 16 milligram jämfört med metadon, 2-5, 6-12 och 16 jämfört med placebo). 2-52 veckor.	K: 62% Läkemedels-assisterad behandling med metadon (flexibel dos) I: 52% Läkemedelsassisterad behandling med buprenorfin (flexibel dos) 11 RCT n=1391 RR=0,83 (KI 0,73-0,95) Sig heterogenitet	Avser andelen med två urinprov positiva för morfin K: Läkemedels-assisterad behandling med metadon (flexibel dos) I: Läkemedels-assisterad behandling med buprenorfin (flexibel dos) 8 RCT, n=1027 SMD=-0,121 (-0,23-0,02) p=0,08		

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A - Kvarstannande i behandling	Effektmått B - Andel med två urinprov positiva för morfin	Effektmått C - pågående behandling vid uppföljning	Effektmått D - andel med urinprov positiva för opioider vid uppföljning
					Om endast dubbelblindade studier används 5 RCT, n=788 RR=0,83 (KI 0,72-0,95) Ingen heterogenitet 6 RCT är open-label med n=603			
2	Liebschutz et al, 2014.	Open-label-RCT, 139 deltagare. Studie som undersöker möjligheten att knyta inneliggande patienter till sjukhusets enhet för behandling med buprenorfin. Uppföljning efter 6 månader.	Patienter med opioidberoende (ospecificerat) som vårdas inneliggande på sjukvårdsavdelning 71.2% män, medelålder 40,5 år. 41% med tidigare opioidantagonistbehandling.	K: Avgiftning och nedtrappning med buprenorfin (n = 67) I: Kontinuerlig behandling med 16 mg bupgrenorfin per dygn under hela vårdtiden och fram till första besöket på en mottagning som kan ombesörja behandling med buprenorfin. Innan utskrivning knyts patienten upp till denna mottagning så att hen har en inbokad tid redan vid utskrivning (n = 72).			Avser pågående behandling efter 6 månader K: 3,0% I: 16,7% RR: 5,58 (1,30-24,0), p = 0.010 (Fisher's test)	

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A - Kvarstannande i behandling	Effektmått B - Andel med två urinprov positiva för morfin	Effektmått C - pågående behandling vid uppföljning	Effektmått D - andel med urinprov positiva för opioider vid uppföljning
3	D´Onofrio et al, 2015.	Open label-RCT, 329 deltagare. Studien undersöker möjligheten att initiera behandling med buprenorfin hos patienter som sökt akutsjukvård.	Patienter med opioidberoende som sökte akutsjukvård. 34% sökte för opioidberoendet och 8,8% med överdos. 53% hade injektionsmissbruk, 25% endast läkemedelsmissbruk. 76,2% män, medelålder 31,4 år. 72,9% hade tidigare genomgått behandling för narkotikamissbruk.	K1: Patienterna får kontaktuppgifter till enhet för behandling av opioidberoende (n = 104) K2: Patienterna får en kortintervention för opioidberoende och blir sedan hänvisade till en enhet för behandling inklusive transport dit (n = 111) I: Buprenorfin 16 mg/dygn hos patienter med abstinens (n = 49), hos övriga (n = 65) upptrappning i hemmet (totalt n = 114)			Avser pågående läkemedelsbehandling mot opioidberoende efter 30 dagar K1: 37% K2: 45% I: 78% I vs K1+K2: RR = 1,89 (1,57-2,28), p < 0.001	Avser urinprov positiva för opioider efter 30 dagar K1: 63% lämnade urinprov, 46,2% av dessa positiva. K2: 63% lämnade urinprov, 57,1% av dessa positiva. I: 74,6% lämnade urinprov, 42,4% av dessa positiva. I vs K1+K2: RR = 0,82 (0,61-1,10), p = 0.181

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A - Kvarstannande i behandling	Effektmått B - Andel med två urinprov positiva för morfin	Effektmått C - pågående behandling vid uppföljning	Effektmått D - andel med urinprov positiva för opioider vid uppföljning
								Med en ITT-analys där bortfall räknas som positiva: RR = 0,82 (0,68-0,98), p = 0.030
4	Dunlop et. al., 2017	Open-label-RCT, 50 deltagare. Studien undersöker effektivitet av icke-övervakad buprenorfin-naloxon som behandling för heroinberoende. 12 veckors studieperiod.	Personer med heroinberoend. 56% män, medelålder 36,9 år.	K: Väntelista (n = 25). I: Buprenorfin-naloxon som tas med i hemmet och tages oövervakat. Doserna titrerades kliniskt med måldosen 16-24 mg per dygn (max 32 mg). Genomsnittlig dos vid 12 veckor var 22,7 mg (n = 25).				Avser sammanvägning av andel positiva urinprover efter 28, 56 och 84 dagar. ITT-analys där bortfall räknas som negativa vilket i detta fall ger mer konservativa resultat.

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A - Kvarstannande i behandling	Effektmått B - Andel med två urinprov positiva för morfin	Effektmått C - pågående behandling vid uppföljning	Effektmått D - andel med urinprov positiva för opioider vid uppföljning
								RR = 0,52 (0,35-0,77), p = 0.0013

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)	Kommentarer
A - Kvarstannande i behandling	788 (5) #[1]	62%	10 procentenheter färre	RR=0,83 (KI 0,72-0,95)	+++	
B - Andel med två urinprov positiva för morfin	1027 (8) #[1]			SMD=-0,11 (-0,23-0,02)	+++	p=0,089
C- Pågående behandling vid uppföljning	478 (2) [2, 3]	K: 32,2%	-22,1 procentenheter	Baserat på metaanalys. RR = 2,03 (1,68-2,45) p < 0.001	+++	
D - Andel med urinprov positiva för morfin vid uppföljning	329 (1) #[3]	51,9%	9,5 procentenheter färre	RR = 0,82 (0,61-1,10), p = 0.181	++	

	50 (1) #[4]	81,3%	38,7 procenten-heter färre	RR = 0,52 (0,35-0,77), p = 0.0013		

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet A:	**Kvarstannande i behandling jämfört med metadon**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	5	
Antal personer	788	Fem dubbelblinda studier visade lägre värde för kvarstannande för buprenorfingruppen.
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa brister/oklarheter kring blinding i flera av studierna.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Tre studier från USA, en från Australien och en från Schweiz. Behandlingstid varierade mellan 6 veckor och 6 månader, vilket är en kort behandlingstid. Varierande doser metadon och buprenorfin, och några studier har använt sublinguala tabletter och några lösning
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer

Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	

Effektmåttet 2:	**B: Andel med två urinprov positiva för morfin jämfört med metadon**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	8	
Antal personer	1027	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa brister/oklarheter kring blinding i flera av studierna.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Tre studier från USA, en från Österrike, en från Australien och en från Schweiz. Behandlingstid varierade mellan 6 veckor och 6 månader, vilket är en kort behandlingstid. Varierande doser metadon och buprenorfin, och några studier har använt sublinguala tabletter och några lösning.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Överlappande konfidensintervall
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		

	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	

Effektmåttet:	**C - Pågående behandling vid uppföljning**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	478	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Ej blindade studier
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Väldigt olika nivå på RR i studierna, och olika grundnivåer för intervention kontra kontroll (17% vs 3% i en studie, 78% vs 41% i den andra).
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
	Inga problem (ej avdrag)	X	

Publikations- och/eller rapporteringsbias	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	

Effektmåttet:	**D - Andel med urinprov positiva för morfin vid uppföljning**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	2		
Antal personer	379		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Oblindade studier. Svårigheter med många uteblivna urinprov.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		En av studierna visar signifikanta resultat, den andra inte, kan ha att göra med hur man väljer att tolka uteblivna urinprover (som positiva eller negativa).
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		

	Oprecisa data (-1)	X	Konfidensintervall som överlappar i en av studierna
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Litteratursökning

Pubmed 2012-10-30 & Uppdateringssökning 2014-05-23 samt 2018-03-15

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2012-10-30			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Opiatberoende			
47.		"Heroin Dependence"[Majr] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Majr] OR "Heroin Dependence/therapy"[Majr] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Majr]	8770
48.		((((Heroin abuse[tiab] OR heroin dependence[tiab] OR heroin addiction[tiab] OR opioid abuse[tiab] OR opioid dependence[tiab] OR opioid addiction[tiab] OR opiate addiction[tiab] OR opiate dependence[tiab] OR opiate abuse[tiab] OR opiate abusing[tiab] OR ((Addicted[tiab] OR dependence[tiab] OR abusing[tiab] OR abuse[tiab] OR misusing[tiab] OR misuse[tiab] OR substance abuse[tiab] OR substance use[tiab] OR substance addiction[tiab] OR drug use[tiab] OR drug usage[tiab] OR drug abuse[tiab] OR drug addict*[tiab] OR addiction[ti] OR drug dependent[ti]) AND (heroin[tiab] OR opiate[tiab] OR opioid[tiab])))) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	972
49.		1 OR 2	9742
Metadon			
50.		"Methadone/therapeutic use"[Majr] OR ((methadone[ti]) AND (publisher[sb] OR inprocess[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	4941
51.		3 AND 4 Filters: Humans	2507
52.		5	**23**

	Filters: Meta-Analysis	
53.	5 Filters: Systematic Reviews	**52**
54.	5 Filters: Randomized Controlled Trials	**307**
Buprenorfin		
55.	"Buprenorphine/therapeutic use"[Majr] OR ((buprenorphine[ti]) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	1867
56.	3 AND 9	
57.	10 Filters: Meta-Analysis	**15**
58.	10 Filters: Systematic Reviews	**42**
59.	10 Filters: Randomized Controlled Trials	**158**
Buprenorfin och Naloxon (suboxone)		
60.	("suboxone" [Supplementary Concept] OR ("Buprenorphine/therapeutic use"[Mesh] AND "Naloxone/therapeutic use"[Mesh]) OR buprenorphine-naloxone combination[tiab] OR suboxone[tiab] OR (naloxone[tiab] AND buprenorphine[tiab]))	676
61.	3 AND 14	294
62.	15 Filters: Meta-Analysis	**3**
63.	15 Filters: Systematic Reviews	**18**
64.	15 Filters: Randomized Controlled Trials	**47**
Naltrexone		
65.	"Naltrexone/therapeutic use"[Mesh] OR ((naltrexone[ti]) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	2486
66.	3 AND 19 Filters: Humans	473
67.	20 Filters: Meta-Analysis	**11**
68.	20 Filters: Systematic Reviews	**29**
69.	20 Filters: Randomized Controlled Trials	**72**
Heroin		
70.	Heroin/administration and dosage[MeSH] OR Heroin/therapeutic use[MeSH] OR heroin-assisted[tiab] OR heroin maintenance[tiab] OR opioid-maintained[tiab] OR opioid maintenance[tiab] OR diacetylmorphine[tiab] OR diamorphine[tiab] OR prescribed heroin[tiab] OR pharmaceutical heroin[tiab]	2660
71.	3 AND 24	852
72.	25 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; English; Swedish; Norwegian; Danish	**26**
73.	25 Filters: Randomized Controlled Trials, English; Swedish; Norwegian; Danish	**64**

Uppdateringssökning 2014-05-23

74.	5 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**41**
75.	6 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**2**
76.	7 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**13**
77.	8 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**30**
78.	10 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**41**
79.	11 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
80.	12 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**10**
81.	13 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**36**
82.	15 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**21**
83.	16 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
84.	17 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**11**
85.	18 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**16**
86.	20 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**14**
87.	21 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
88.	22 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**7**
89.	23 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**17**
90.	25 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**22**
91.	26 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**6**
92.	27 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**8**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-03-15
Ämne: Rad: C37, 38
Läkemedelsassisterad behandling av opioidberoende med metadon, buprenorfin
Sökning gjord av: Natalia Berg

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
20.	Mesh/FT	Opioid-Related Disorders[Mesh] OR opioid-related Disorder*[tiab] OR Opioid Use Disorder*[tiab] OR opioid dependence[tiab] OR opioid	30630

		dependent[tiab] OR opioid abuse*[tiab] OR opioid addict*[tiab] OR opioid misuse[tiab] OR opiate-related disorder*[tiab] OR opiate use disorder*[tiab] OR opiate addict*[tiab] OR opiate dependen*[tiab] OR opiate abuse*[tiab] OR opiate misuse[tiab] OR ((opioid*[ti] OR opiate[ti] OR morphine[ti] OR opium[ti]) AND (addict*[ti] OR dependen*[ti] OR abus*[ti] OR misuse*[ti] OR illicit[tiab])) OR heroin dependence[tiab] OR heroin dependent[tiab] OR heroin abuse*[tiab] OR heroin addict*[tiab] OR heroin misuse[tiab] OR heroin use*[tiab] OR heroin*[ti]	
21.	Mesh	(("Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/rehabilitation" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh]) AND (Methadone[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh])) OR "Methadone/therapeutic use"[Mesh] OR "Buprenorphine/therapeutic use "[Mesh]	11786
22.	FT	((Opiate substitution[tiab] OR opioid substitution[tiab] OR opiate replacement[tiab] OR opioid replacement[tiab] OR medication-assisted[tiab] OR opioid withdrawal[tiab]) AND (methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab])) OR methadone maintenance[tiab] OR MMT[tiab] OR methadone-assisted[tiab] OR buprenorphine maintenance[tiab] OR buprenorphine assisted[tiab] OR methadone[ti] OR buprenorphine[ti]	13226
23.		OR	16928
24.		1 AND 4 Publication date from 2014/01/01	1487
25.		9 AND Filters activated: Systematic Reviews, **Danish, Swedish, Norwegian, English.**	**88**
		9 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Danish, Swedish, Norwegian, English	**144**
26.		9 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] Danish, Swedish, Norwegian, English	**47**

Cochrane 2012-12-19 & Uppdateringssökning 2014-05-27 samt 2018-03-15

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2012-12-19			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
20.		MeSH descriptor: [Heroin Dependence] explode all trees OR MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT] OR MeSH descriptor: [Heroin Dependence] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT, Therapy - TH]	CDSR: 10 DARE: 11 Central: 652 HTA: 10
21.		"Heroin abuse" or "heroin dependence" or "heroin addiction" or "opioid abuse" or "opioid dependence" or "opioid addiction" or "opiate addiction" or "opiate dependence" or "opiate abuse" or "opiate abusing":ti or "Heroin abuse" or "heroin dependence" or "heroin addiction" or "opioid abuse" or "opioid dependence" or "opioid addiction" or "opiate addiction" or "opiate dependence" or "opiate abuse" or "opiate abusing":kw OR	CDSR: 15 DARE: 14 Central: 892 HTA: 9

	(Addicted or dependence or abusing or abuse or misusing or misuse or "substance abuse" or "substance use" or "substance addiction" or "drug use" or "drug usage" or "drug abuse" or "drug addict" or "drug addicts" or "drug addiciton" or "drug addicted" or addiction or "drug dependent"):ti and (heroin or opiate or opioid):ti	
22.	1 OR 2	CDSR: 20 DARE: 19 Central: 1052 HTA: 13
23.	MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees OR "methadone":ti	CDSR: 14 DARE: 28 Central: 1241 HTA: 7
24.	3 AND 4	CDSR: **8** DARE: **9** Central: **458** HTA: **6**
25.	MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR buprenorphine:ti	CDSR: 10 DARE:11 Central: 945 HTA: 5
26.	3 AND 6	CDSR: **4** DARE: **3** Central: **242** HTA: **4**
27.	MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees OR naltrexone:ti	CDSR: 11 DARE: 15 Central: 850 HTA: 12
28.	3 AND 8	CDSR: **4** DARE: **3** Central: **120** HTA: **2**
29.	Heroin/administration & dosage[MeSH] OR Heroin/therapeutic use[MeSH] OR heroin-assisted[tiab] OR heroin maintenance[tiab] OR opioid-maintained[tiab] OR opioid maintenance[tiab] OR diacetylmorphine[tiab] OR diamorphine[tiab] OR prescribed heroin[tiab] OR pharmaceutical heroin[tiab] :ti, kw, ab	CDSR: 3 DARE:3 Central:338 HTA:1
30.	3 AND 10	CDSR:**1** DARE:**2** Central:**97** HTA:**1**
31.	MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees AND MeSH descriptor: [Naloxone] explode all trees	CDSR:4 DARE:0 Central:83 HTA:2
32.	"buprenorphine-naloxone combination" or suboxone:ti,ab,kw or (naloxone N1 buprenorphine):ti,ab,kw	CDSR:0 DARE:0 Central:21 HTA:2
33.	3 AND (12 OR 13)	CDSR:**3** DARE: 0 Central: **60** HTA: **2**

Uppdateringssökning 2014-05-27		
34.	5 From 2012 to 2014	CDSR:**2** DARE: **3** Central: **62** HTA: 0
35.	7 From 2012 to 2014	CDSR:**2** DARE: **2** Central: **47** HTA:0
36.	9 From 2012 to 2014	CDSR:0 DARE: **2** Central: **29** HTA:**1**
37.	11 From 2012 to 2014	CDSR:**1** DARE: **1** Central: **20** HTA:0
38.	14 From 2012 to 2014	CDSR:0 DARE: 0 Central: **7** HTA:0

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-03-15
Ämne: Rad: C38, C38 Läkemedelsbehandling med metadon, buprenorfin vid opioidberoende
Sökning gjord av: Natalia Berg

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
12.	Mesh	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees	1546
13.	FT/ti, ab, kw	"Opioid-Related Disorder*" or "Opioid Use Disorder*" or "opioid addiction" or "opioid dependen*" or "opioid abuse*" or "opioid addict*" or "opiate-related disorder*" or "opiate use disorder*" or "opiate addict*" or "opiate depend*" or "opiate abuse*" or "opiate misuse" or "heroin dependence" or "heroin dependent" or "heroin abuse*" or "heroin addict*" or "heroin use*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2923
14.	FT/ti	heroin* or ((opiate or morphine or opium) and (addict* or dependen* or abus* or misuse* or illicit)):ti (Word variations have been searched)	940
15.		1 OR 2 OR 3	3101
16.	Mesh	MeSH descriptor: [Substance Withdrawal Syndrome] explode all trees OR MeSH descriptor: [Opiate Substitution Treatment] explode all trees	2143
17.		MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	1707
18.		5 AND 6	461
19.	FT/ti, ab, kw	("Opiate substitution" or "opioid substitution" or "opiate replacement" or "opioid replacement" or "medication-assisted" or "opioid withdrawal") and (methadone or buprenorphine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	446
20.	FT/ti, ab, kw	"methadone maintenance" or "methadone-assisted" or "buprenorphine maintenance" or "buprenorphine assisted":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	753
21.		7 OR 8 OR 9	1206
22.		4 AND 10 Publication Year from 2014 to 2018	**210** **CDSR 8**

Rad: C39a

Tillstånd: Opioidberoende

Åtgärd: Läkemedelsassisterad behandling med peroralt naltrexon

Granskare: Leif Grönblad (2015), Jonas Berge (2018)

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A - Kvarstannande i behandling	Effektmått B - Kvarstannande i behandling och drogfrihet (heroin)	Effektmått C – Drogfrihet (heroin)	Effektmått D - Drogfrihet (heroin) vid uppföljning
1	Minozzi et al, 2011	SÖ, inkl. 13 RCT, n=1158 Studier från USA, Israel, Ryssland, Italien, Spanien, Kina, Malaysia och Tyskland. 1-10 månader.	Opiatberoende (oftast heroin). Större andel män, ålder 22-39 år. Öppenvård.	K: Placebo, ingen intervention, annan farmakologisk behandling, psykosocial behandling I: Läkemedelsassisterad behandling med peroralt naltrexon med eller utan tillägg av psykosocial behandling. Varierande doser: 3 ggr/vecka (100-100-150 mg, eller 50-50-50 mg), 2 ggr/vecka (100-150 mg), 50 mg varje dag, 100 mg fem dagar och 150 mg lördag.	K: 45% Placebo eller ingen farmakologisk behandling I: 52% Läkemedels-assisterad behandling med naltrexon 2 RCT, n=83 RR=1,18 (KI 0,72-1,91)	K: 17% Placebo eller ingen farmakologisk behandling I: 28% Läkemedels-assisterad behandling med naltrexon 6 RCT, n=393 RR=1,43 (KI 0,72-2,82)	K: 39% Placebo eller ingen farmakologisk behandling I: 44% Läkemedels-assisterad behandling med naltrexon 4 RCT, n=143 RR=1,39 (KI 0,61-3,17)	K: 34% Placebo eller ingen farmakologisk behandling I: 43% Läkemedels-assisterad behandling med naltrexon 3 RCT, n=116 RR=1,28 (KI 0,80-2,05)

2	Coviello et al, 2010	Open-label-RCT,111 deltagare. Naltrexon (peroralt) vs. TAU (treatment as usual), 6 månaders uppföljning.	Personer som stod under övervakning och varit i behandling för narkotikaproblem under minst 6 månader. 82% män, medelålder 34 år.	K: Psykosocial behandling I: Psykosocial behandling + 300 mg peroralt naltrexon per vecka	K: 29% (n = 55) I: 32% (n = 56) RR = 1,10 (0,63-1,94) p = 0,728			

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/-riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)**	**Kommentarer**
A - Kvarstannande i behandling	194 (3) [1, 2]	35,2 %	-6,3 procentenhter	Resultat baserade på metaanalys: RR = 1,14 (0,79-1,65) p = 0,482	++	
B - Kvarstannande i behandling och drogfrihet	393 (6) [1]	17%	-11 procent-enheter	RR=1,43 (KI 0,72-2,82)	++	
C - Drogfrihet	143 (4) [1]	39%	-5 procent-enheter	RR=1,39 (KI 0,61-3,17)	++	
D - Drogfrihet vid uppföljning	116 (3) [1]	34%	-9 procent-enheter	RR=1,28 (KI 0,80-2,05)	++	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Kvarstannande i behandling**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	
Antal personer	194	
Är studierna sammanfattade i SÖ	2 av 3 studier är sammanfattade i SÖ	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa begränsningar/oklarheter kring randomisering och blindning. Coviello 2010 har allvarliga begränsningar.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Varierande upplägg för intervention och kontroll. En studie från USA, en från Israel. I en studie fick deltagarna ekonomisk ersättning för deltagande. Kort behandlingstid (12 veckor resp. 6 månader). I Coviello 2010 studeras specifikt en population av personer dömda för brott.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	En studie visar positiv effekt och två negativ, men konfidens-intervallen överlappar varandra.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Tre studier med få deltagare. Konfidensintervall överlappar ingen effekt och förhållandevis stor effekt.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		Inget studieprotokoll för Coviello 2010.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)	X	
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer

Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Effektmåttet:	**Kvarstannande i behandling och drogfrihet**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	6	
Antal personer	393	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa begränsningar/oklarheter kring randomisering och blindning i flera av studierna.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Varierande upplägg för intervention och kontroll. En studie från USA, två från Ryssland, en från Spanien, en från Israel.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Statistiskt signifikant heterogenitet.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Studier med få deltagare. Konfidensintervall överlappar ingen effekt och stor effekt.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			

		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Effektmåttet:	**Drogfrihet**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	4	
Antal personer	143	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa begränsningar/oklarheter kring randomisering och blindning i flera av studierna.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Varierande upplägg för intervention och kontroll.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Statistiskt signifikant heterogenitet.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Studier med få deltagare. Konfidensintervall överlappar ingen effekt och stor effekt.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
	Nej (inget avdrag)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Effektmåttet:	**Drogfrihet vid uppföljning**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	3		
Antal personer	116		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa begränsningar/oklarheter kring randomisering och blindning i flera av studierna.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Varierande upplägg för intervention och kontroll. En studie från Israel, en från USA och en från Spanien.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		En studie visar negativ effekt och övriga positiv.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Studier med få delt agare. Konfidensintervall överlappar ingen effekt och stor effekt.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		

	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Litteratursökning

Pubmed 2012-10-30 & Uppdateringssökning 2014-05-23 samt 2018-03-26

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2012-10-30			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Opiatberoende			
93.		"Heroin Dependence"[Majr] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Majr] OR "Heroin Dependence/therapy"[Majr] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Majr]	8770
94.		((((Heroin abuse[tiab] OR heroin dependence[tiab] OR heroin addiction[tiab] OR opioid abuse[tiab] OR opioid dependence[tiab] OR opioid addiction[tiab] OR opiate addiction[tiab] OR opiate dependence[tiab] OR opiate abuse[tiab] OR opiate abusing[tiab] OR ((Addicted[tiab] OR dependence[tiab] OR abusing[tiab] OR abuse[tiab] OR misusing[tiab] OR misuse[tiab] OR substance abuse[tiab] OR substance use[tiab] OR substance addiction[tiab] OR drug use[tiab] OR drug usage[tiab] OR drug abuse[tiab] OR drug addict*[tiab] OR addiction[ti] OR drug dependent[ti]) AND (heroin[tiab] OR opiate[tiab] OR opioid[tiab]))))) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	972
95.		1 OR 2	9742
Metadon			
96.		"Methadone/therapeutic use"[Majr] OR ((methadone[ti]) AND (publisher[sb] OR inprocess[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	4941
97.		3 AND 4 Filters: Humans	2507

98.	5 Filters: Meta-Analysis	**23**
99.	5 Filters: Systematic Reviews	**52**
100.	5 Filters: Randomized Controlled Trials	**307**
Buprenorfin		
101.	"Buprenorphine/therapeutic use"[Majr] OR ((buprenorphine[ti]) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	1867
102.	3 AND 9	
103.	10 Filters: Meta-Analysis	**15**
104.	10 Filters: Systematic Reviews	**42**
105.	10 Filters: Randomized Controlled Trials	**158**
Buprenorfin och Naloxon (suboxone)		
106.	("suboxone" [Supplementary Concept] OR ("Buprenorphine/therapeutic use"[Mesh] AND "Naloxone/therapeutic use"[Mesh]) OR buprenorphine-naloxone combination[tiab] OR suboxone[tiab] OR (naloxone[tiab] AND buprenorphine[tiab]))	676
107.	3 AND 14	294
108.	15 Filters: Meta-Analysis	**3**
109.	15 Filters: Systematic Reviews	**18**
110.	15 Filters: Randomized Controlled Trials	**47**
Naltrexone		
111.	"Naltrexone/therapeutic use"[Mesh] OR ((naltrexone[ti]) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	2486
112.	3 AND 19 Filters: Humans	473
113.	20 Filters: Meta-Analysis	**11**
114.	20 Filters: Systematic Reviews	**29**
115.	20 Filters: Randomized Controlled Trials	**72**
Heroin		
116.	Heroin/administration and dosage[MeSH] OR Heroin/therapeutic use[MeSH] OR heroin-assisted[tiab] OR heroin maintenance[tiab] OR opioid-maintained[tiab] OR opioid maintenance[tiab] OR diacetylmorphine[tiab] OR diamorphine[tiab] OR prescribed heroin[tiab] OR pharmaceutical heroin[tiab]	2660
117.	3 AND 24	852
118.	25 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; English; Swedish; Norwegian; Danish	**26**
119.	25 Filters: Randomized Controlled Trials, English; Swedish; Norwegian; Danish	**64**

Uppdateringssökning 2014-05-23

120.	5 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**41**
121.	6 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**2**
122.	7 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**13**
123.	8 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**30**
124.	10 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**41**
125.	11 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
126.	12 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**10**
127.	13 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**36**
128.	15 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**21**
129.	16 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
130.	17 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**11**
131.	18 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**16**
132.	20 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**14**
133.	21 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
134.	22 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**7**
135.	23 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**17**
136.	25 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**22**
137.	26 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**6**
138.	27 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**8**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-03-26
Ämne: Rad: C46 Förebygga återfall i opioidmissbruk och opioidförgiftning med natrexon
Sökning gjord av: Natalia Berg

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
27.	Mesh/FT	Opioid-Related Disorders[Mesh] OR "Analgesics, Opioid/adverse effects"[Mesh] OR "Analgesics, Opioid/poisoning"[Mesh] OR "Fentanyl/poisoning"[Mesh] OR	139144

		"Heroin/poisoning"[Mesh] OR "Buprenorphine/poisoning"[Mesh] OR "Oxycodone/poisoning "[Mesh] OR "Hydromorphone/poisoning "[Mesh] OR "Codeine/poisoning "[Mesh] OR "Tramadol/poisoning "[Mesh] OR "Morphine/poisoning "[Mesh] OR Methadone/poisoning OR Opioid*[tiab] OR opiate*[tiab] OR fentanyl[tiab] OR heroin*[tiab] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti] OR morphine[ti]	
28.	Mesh/FT	"Recurrence"[Majr] OR Secondary prevention[Majr] OR "Drug Overdose"[Majr] OR overdose*[tiab] OR death[tiab] OR mortality[tiab] OR intoxication[tiab] OR relapse*[tiab] OR recrudescen*[tiab] OR recurrence*[tiab] OR recurrent[tiab] OR detoxified[tiab] OR retention[tiab]	1188319
29.	Mesh/FT	"Naltrexone/therapeutic use"[Majr] OR (naltrexone[tiab] (extended-release[tiab] OR sustained-release[tiab])) OR XR-NTX[tiab] OR vivitrol[tiab]	1855
30.		1 AND 2 AND 3	**111**
31.		4 AND Filters activated: Systematic Reviews	**9**
32.		4 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	**27**
33.		4 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**11**

Cochrane 2012-12-19 & Uppdateringssökning 2014-05-27 samt 2018-03-26

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2012-12-19			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
39.		MeSH descriptor: [Heroin Dependence] explode all trees OR MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT] OR MeSH descriptor: [Heroin Dependence] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT, Therapy - TH]	CDSR: 10 DARE: 11 Central: 652 HTA: 10
40.		"Heroin abuse" or "heroin dependence" or "heroin addiction" or "opioid abuse" or "opioid dependence" or "opioid addiction" or "opiate addiction" or "opiate dependence" or "opiate abuse" or "opiate abusing":ti or "Heroin abuse" or "heroin dependence" or "heroin addiction" or "opioid abuse" or "opioid dependence" or "opioid addiction" or "opiate addiction" or "opiate dependence" or "opiate abuse" or "opiate abusing":kw OR (Addicted or dependence or abusing or abuse or misusing or misuse or "substance abuse" or "substance use" or "substance addiction" or "drug use" or "drug usage" or "drug abuse" or "drug addict" or "drug addicts" or "drug addiciton" or "drug addicted" or addiction or "drug dependent"):ti and (heroin or opiate or opioid):ti	CDSR: 15 DARE: 14 Central: 892 HTA: 9
41.		1 OR 2	CDSR: 20 DARE: 19 Central: 1052 HTA: 13

42.	MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees OR "methadone":ti	CDSR: 14 DARE: 28 Central: 1241 HTA: 7
43.	3 AND 4	CDSR: **8** DARE: **9** Central: **458** HTA: **6**
44.	MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR buprenorphine:ti	CDSR: 10 DARE:11 Central: 945 HTA: 5
45.	3 AND 6	CDSR: **4** DARE: **3** Central: **242** HTA: **4**
46.	MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees OR naltrexone:ti	CDSR: 11 DARE: 15 Central: 850 HTA: 12
47.	3 AND 8	CDSR: **4** DARE: **3** Central: **120** HTA: **2**
48.	Heroin/administration & dosage[MeSH] OR Heroin/therapeutic use[MeSH] OR heroin-assisted[tiab] OR heroin maintenance[tiab] OR opioid-maintained[tiab] OR opioid maintenance[tiab] OR diacetylmorphine[tiab] OR diamorphine[tiab] OR prescribed heroin[tiab] OR pharmaceutical heroin[tiab] :ti, kw, ab	CDSR: 3 DARE:3 Central:338 HTA:1
49.	3 AND 10	CDSR:**1** DARE:**2** Central:**97** HTA:**1**
50.	MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees AND MeSH descriptor: [Naloxone] explode all trees	CDSR:4 DARE:0 Central:83 HTA:2
51.	"buprenorphine-naloxone combination" or suboxone:ti,ab,kw or (naloxone N1 buprenorphine):ti,ab,kw	CDSR:0 DARE:0 Central:21 HTA:2
52.	3 AND (12 OR 13)	CDSR:**3** DARE: 0 Central: **60** HTA: **2**
Uppdateringssökning 2014-05-27		
53.	5 From 2012 to 2014	CDSR:**2** DARE: **3** Central: **62** HTA: 0
54.	7 From 2012 to 2014	CDSR:**2** DARE: **2** Central: **47** HTA:0
55.	9 From 2012 to 2014	CDSR:0 DARE: **2**

			Central: **29** HTA:**1**
	56.	11 From 2012 to 2014	CDSR:**1** DARE: **1** Central: **20** HTA:0
	57.	14 From 2012 to 2014	CDSR:0 DARE: 0 Central: **7** HTA:0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane LIbrary **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-03-26
Ämne: Rad: C46 Förebygga återfall i opioidmissbruk och opioidförgiftning med natrexon
Sökning gjord av: Natalia Berg

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees OR MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees OR MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees OR MeSH descriptor: [Heroin] explode all trees OR MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees OR MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	13299
2.	FT	Opioid* or opiate* or fentanyl or heroin* or oxycodone or hydromorphone or codeine or fentanyl or tramadol or morphine:ti (Word variations have been searched)	13934
3.		1 OR 2	20085
4.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees OR MeSH descriptor: [Secondary Prevention] explode all trees OR MeSH descriptor: [Drug Overdose] explode all trees	14801
5.	Mesh/FT	overdose* OR death OR mortality OR intoxication OR relapse* OR recurrence* OR recurrent OR detoxified OR retention :ti,ab,kw (Word variations have been searched)	145213
6.		2 OR 3	145935
7.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU] OR ((naltrexone AND (Extended-release OR sustained-released)) or XR-NTX or vivitrol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	736

8.	3 AND 6 AND 7	**127** **CDSR 4** **DARE 2** **CENTRAL 119** **HTA 1**

Rad: C39b

Tillstånd: Opioidberoende

Åtgärd: Naltrexon i depåberedning

Granskare: Jonas Berge (2018)

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A – kvarstannande i behandling	Effektmått B - Drogfrihet under hela studieperioden	Effektmått C – Andel drogfria veckor	Effektmått D – Risk för återfall över tid	Effektmått E - Risk för opioidöverdos	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Comer et. al., 2006 [1]	RCT (dubbelblind), 60 deltagare. 8 veckors studieperiod. Doser administreras i början av vecka 1 och vecka 5.	Personer med heroinberoende. 77% män, medelålder 41 år. I genomsnitt 13,7 års användning av heroin.	K: placeboinjektioner vecka 1 och vecka 5 I1: injektion med 192 mg naltrexon vecka 1, placebo vecka 5 I2: injektion med 192 mg naltrexon vecka 1 och vecka 5	Avser andelen deltagare som är kvar i studien vid vecka 8. K: 39% (n = 18) I1: 60% (n = 20) I2: 68% (n = 22) I1+I2 vs K: RR: 1.65 (0.89-3.08) p = 0.113						Urinprover togs vid flera tillfällen under studien, men andelen uteblivna prover var synnerligen hög i kontrollgruppen (64.4%) varför en jämförelse saknar värde. Dubbelblind och placebokontrollerad, men det finns en överhängande risk för att patienterna tar en opioiddos och därmed bryter blindningen.
Krupitsky et.al., 2011 [2]	RCT (dubbelblind), 250 patienter. En injektion var fjärde vecka för totalt sex injektioner över 24 veckor.	Opioidberoende patienter som vårdats inneliggande för avgiftning. 88% män, medelålder 29,5 år.	K: placeboinjektioner var fjärde vecka. I: Injektion med 380 mg naltrexon var fjärde vecka.	Andel av deltagare som är kvar i studien vecka 24. K: 37,9% (n = 124) I: 53,2% (n = 126) RR: 1.40 (1.06-1.85)	Bygger på självrapport som bekräftas med negativa urinprover. K: 22,6% (n = 124) I: 35,7% (n = 126)	Bygger på självrapport som bekräftas med negativa urinprover. Median. K: 35% (n = 124)		K: 0% (n =124) I: 0% (n = 126)		Inte heller i denna artikel går det att räkna på urinproverna. Dubbelblind och placebokontrollerad, men det finns en överhängande risk för

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A – kvarstannande i behandling	Effektmått B - Drogfrihet under hela studieperioden	Effektmått C – Andel drogfria veckor	Effektmått D – Risk för återfall över tid	Effektmått E - Risk för opioidöverdos	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
				p = 0.017	RR: 1.58 (1.06-2.36) p = 0.025	I: 90,0% n = 126) p < 0.001				att patienterna tar en opioiddos och därmed bryter blindningen
Lee et. al., 2015 [4]	Open-label-RCT, 34 deltagare.	Opioidberoende personer som frisläpps från häktet utan opioidagonistbehandling. 100% män, medelålder 43,6 år.	K: Sedvanlig behandling (TAU) med motivationshöjande behandling och hänvisning till community treatment. I: Samma som kontrollgruppen samt injektion med 380 mg naltrexon innan frisläppning från fängelset samt efter 4 veckor.	Fortfarande med i studien efter 8 veckor. K: 43,8 % (n = 17) I: 62,5% (n = 16) RR: 1,43 (0,73-2,80) p = 0,299	Avser avsaknad av återfall under hela studieperioden (8 veckor) enligt en specifik definition. Bygger på självrapport kombinerat med urinprov. K: 7% (n = 17) I: 50% (n = 16) RR: 8.50 (1.19-60.6) p = 0.033			K: 0% (n = 17) I: 0% (n = 16)		
Lee et. al., 2016 [3]	Open-label-RCT, 308 deltagare. 24 veckors studieperiod.	Personer som suttit i fängelse som någon gång haft opioidberoende och med preferens för opioidfri behandling. Deltagarna har fått ekonomisk kompensation i form av maximalt (vid deltagande i samtliga 17 undersökningstillfällen) ca 3300 till 7200 kronor beroende på studiesite. 84,8% män, medelålder 43,8 år.	K: TAU I: Intramuskulär injektion med 380 mg naltrexon var 4:e vecka, totalt 6 injektioner.	K: 81,3% (n = 155) I: 81,0% (n = 147) RR: 1,00 (0,89-1,11) p = 0,940	K: 36,1% (n = 155) I: 56,9% (n = 153) RR: 1,57 (1,22-2,02) p < 0.001		HR: 0,49 (0,36-0,98) p = < 0.001	K: 4,5% (n = 155) I: 0% (n = 153) p = 0.015		

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
A – Kvarstannande i behandling	645 (4)][1-4]	59,7%	-6,4 procentenheter	Resultat av meta-analys: RR = 1,12 (1,00-1,26) p = 0,050	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	-1 på studiekvalitet	Oklart vad detta utfallsmått betyder. Deltagare som inte kvarstannat kan inte per automatik antas ha återfallit. Det kan lika gärna vara så att patienter som vet att de inte får aktiv behandling saknar motivation att gå till uppföljande besök.
B - Drogfrihet under hela studieperioden	591 (3)[2-4]	28,7%	-18,7 procentenheter	Resultat av meta-analys: RR = 1,64 (1,21-2,21) p < 0.001	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	-1 på studiekvalitet -1 för mindre brister	I två av studierna är det stor skillnad mellan grupperna i andel lämnade urinprov, och eftersom uteblivna urinprov räknas som positiva är detta en potentiell felkälla till resultaten. Detta gäller dock inte i samma utsträckning i studie [3]. Avdrag för mindre brister då studie [3] har hög risk för intressekonflikter samt heterogenitet.
C - Andel drogfria veckor	250 (1)[2]	35%	+55 procentenheter		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	-2 på studiekvalitet -1 för att det bara är en RCT	Samma som för effektmått B, men här kompenseras det inte genom studie [4] eftersom den studien inte är med.
D - Risk för återfall över tid	308 (1) [3]	-	-	HR: 0,49 (0,36-0,98) p = < 0.001	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	-1 på bristande överförbarhet -1 för publikationsbias	Mestadels relaterat till att det är en enstaka RCT

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
E - Risk för opioidöverdos	591 (3)][2-4]	2,4%	2,4 procentenheter	p = 0,015	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	-1 på studiekvalitet,mycket Brister i precision (-1)	Avdrag på studiekvalitet och precision på grund av bristande beskrivning av utfallsmåttet, och tillsammans med övriga brister i precision och misstänkt rapporteringsbias

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	A – Kvarstannande i behandling		
Design	**Alternativ**	**Utgångsvärde**	**Kommentar**
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)	⊕⊕⊕⊕	
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕◯◯)		
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. avdrag**	**Kommentar**
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)	Inga brister (inget avdrag)		4 RCT, n = 645 Två av studierna är oblindade, och i de två återstående studierna är det rimligt att anta att många deltagare har brutit blindningen genom att prova att ta en dos opiater.
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)	X	
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		
	Vissa brister (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)		Studie [3] avviker, med all sannolikhet pga. ekonomisk kompensation till patienterna.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Stor heterogenitet (-1)		
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)		Många av författarna, inklusive de fem första samt den sista, i studie [4] har på olika sätt band till läkemedelsbolaget Alkermes, som också tillhandahåller produkten.
	Vissa risker (ev. avdrag)	X	
	Stor risk för bias (-1)		
	Mycket stor risk för bias (-2)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. uppgradering**	**Kommentar**
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant	X	
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-responssamband	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
	Starkt (⊕⊕⊕⊕)		

Summering av vetenskapligt underlag	Måttligt starkt (⊕⊕⊕◯)	⊕⊕⊕◯	
	Begränsat (⊕⊕◯◯)		
	Otillräckligt (⊕◯◯◯)		

Effektmåttet:	B - Drogfrihet under hela studieperioden		
Design	**Alternativ**	**Utgångsvärde**	**Kommentar**
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)	⊕⊕⊕⊕	
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕◯◯)		
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. avdrag**	**Kommentar**
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)	Inga brister (inget avdrag)		3 RCT, n = 591 Två av studierna är oblindade, och i de två återstående studierna är det rimligt att anta att många deltagare har brutit blindningen genom att prova att ta en dos opiater. Ett stort problem är de många uteblivna urinproven och att denna andel är större hos deltagare som inte får aktiv behandling i studierna. I samtliga studier utgår man ifrån att saknade prov är positiva, men om saknade prov snarare handlar om avsaknad motivation (se resonemang för effektmått A) kan detta ju också gälla urinprover. I en annan studie är det dock annorlunda eftersom kvarstannande i behandling inte skiljer sig åt mellan grupperna, och därför gör jag bedömningen att bristerna ändå inte är mer än "allvarliga".
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)	X	
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)	X	
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)		Vissa tecken till heterogenitet i metaanalysen.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Stor heterogenitet (-1)		
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)		Många av författarna, inklusive de fem första samt den sista, i en studie har på olika sätt band till
	Vissa risker (ev. avdrag)	X	
	Stor risk för bias (-1)		

	Mycket stor risk för bias (-2)		läkemedelsbolaget Alkermes, som också tillhandahåller produkten
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. uppgradering**	**Kommentar**
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant	X	
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-responssamband	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (⊕⊕⊕⊕)		
	Måttligt starkt (⊕⊕⊕◯)		
	Begränsat (⊕⊕◯◯)	(⊕⊕◯◯)	
	Otillräckligt (⊕◯◯◯)		

Effektmåttet:	C - Andel drogfria veckor		
Design	**Alternativ**	**Utgångsvärde**	**Kommentar**
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)	⊕⊕⊕⊕	
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕◯◯)		
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. avdrag**	**Kommentar**
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)	Inga brister (inget avdrag)		1 RCT, n = 250 Det är rimligt att anta att många deltagare har brutit blindningen genom att prova att ta en dos opiater. Ett stort problem är de många uteblivna urinproven och att denna andel är större hos deltagare som inte får aktiv behandling. Man utgår ifrån att saknade prov är positiva, men om saknade prov snarare handlar om avsaknad motivation (se resonemang för effektmått A) kan detta ju också gälla urinprover. Av detta skäl från bristerna anses vara mycket allvarliga.
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)	X	
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		Endast 1 RCT
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)	X	
	Mycket allvarliga brister (-2)		

Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Stor heterogenitet (-1)		
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)	X	
	Vissa risker (ev. avdrag)		
	Stor risk för bias (-1)		
	Mycket stor risk för bias (-2)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. uppgradering**	**Kommentar**
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant	X	
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-responssamband	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (⊕⊕⊕⊕)		
	Måttligt starkt (⊕⊕⊕◯)		
	Begränsat (⊕⊕◯◯)		
	Otillräckligt (⊕◯◯◯)	⊕◯◯◯	

Effektmåttet:	D - Risk för återfall över tid		
Design	**Alternativ**	**Utgångsvärde**	**Kommentar**
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)	⊕⊕⊕⊕	
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕◯◯)		
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. avdrag**	**Kommentar**
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)	Inga brister (inget avdrag)		1 RCT, n = 308 Patienterna är inte blindade.
	Vissa brister (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		Fängelsepopulation, endast 1 RCT
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)	X	
	Mycket allvarliga brister (-2)		
	Inga problem (inget avdrag)	X	

Bristande överensstämmelse mellan studier	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Stor heterogenitet (-1)		
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)		Många av författarna, inklusive de fem första samt den sista, har på olika sätt band till läkemedelsbolaget Alkermes, som också tillhandahåller produkten.
	Vissa risker (ev. avdrag)		
	Stor risk för bias (-1)	X	
	Mycket stor risk för bias (-2)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. uppgradering**	**Kommentar**
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant	X	
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-responssamband	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (⊕⊕⊕⊕)		
	Måttligt starkt (⊕⊕⊕◯)		
	Begränsat (⊕⊕◯◯)	⊕⊕◯◯	
	Otillräckligt (⊕◯◯◯)		

Effektmåttet:	E - Risk för opioidöverdos		
Design	**Alternativ**	**Utgångsvärde**	**Kommentar**
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)	⊕⊕⊕⊕	
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕◯◯)		
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. avdrag**	**Kommentar**
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)	Inga brister (inget avdrag)		3 RCT, n = 591 Två av studierna är oblindade, och i de två återstående studierna är det rimligt att anta att många deltagare har brutit blindningen genom att prova att ta en dos opiater. Detta problem har dock mindre betydelse här med tanke på
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)	X	
	Mycket allvarliga brister (-2)		

			att utfallsmåttet är mer tydligt än i andra fall. Ett viktigare problem är då att överdos är dåligt definierat i studierna, och det är inte riktigt beskrivet hur man har fått information om överdoserna.
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)	X	
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Stor heterogenitet (-1)		
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)	X	
	Oprecisa data (-1)		
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)		Många av författarna, inklusive de fem första samt den sista, i en studie studie har på olika sätt band till läkemedelsbolaget Alkermes, som också tillhandahåller produkten. Detta är också den enda studie som har några fall av överdos rapporterade.
	Vissa risker (ev. avdrag)	X	
	Stor risk för bias (-1)		
	Mycket stor risk för bias (-2)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. uppgradering**	**Kommentar**
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant	X	
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-responssamband	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (⊕⊕⊕⊕)		
	Måttligt starkt (⊕⊕⊕◯)		
	Begränsat (⊕⊕◯◯)	⊕⊕◯◯	
	Otillräckligt (⊕◯◯◯)		

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane LIbrary Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-03-26
Ämne: Rad: C46 Förebygga återfall i opioidmissbruk och opioidförgiftning med natrexon
Sökning gjord av: Natalia Berg

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
34.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees OR MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees OR MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees OR MeSH descriptor: [Heroin] explode all trees OR MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees OR MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	13299
35.	FT	Opioid* or opiate* or fentanyl or heroin* or oxycodone or hydromorphone or codeine or fentanyl or tramadol or morphine:ti (Word variations have been searched)	13934
36.		1 OR 2	20085
37.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees OR MeSH descriptor: [Secondary Prevention] explode all trees OR MeSH descriptor: [Drug Overdose] explode all trees	14801
38.	Mesh/FT	overdose* OR death OR mortality OR intoxication OR relapse* OR recurrence* OR recurrent OR detoxified OR retention :ti,ab,kw (Word variations have been searched)	145213
39.		2 OR 3	145935
40.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU] OR ((naltrexone AND (Extended-release OR sustained-released)) or XR-NTX or vivitrol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	736
41.		3 AND 6 AND 7	**127** **CDSR 4** **DARE 2** **CENTRAL 119** **HTA 1**

PubMed

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-03-26
Ämne: Rad: C46 Förebygga återfall i opioidmissbruk och opioidförgiftning med natrexon
Sökning gjord av: Natalia Berg
På uppdrag av: Louise von Bahr

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	Opioid-Related Disorders[Mesh] OR "Analgesics, Opioid/adverse effects"[Mesh] OR "Analgesics, Opioid/poisoning"[Mesh] OR "Fentanyl/poisoning"[Mesh] OR "Heroin/poisoning"[Mesh] OR "Buprenorphine/poisoning"[Mesh] OR "Oxycodone/poisoning "[Mesh] OR "Hydromorphone/poisoning "[Mesh] OR "Codeine/poisoning "[Mesh] OR "Tramadol/poisoning "[Mesh] OR "Morphine/poisoning "[Mesh] OR Methadone/poisoning OR Opioid*[tiab] OR opiate*[tiab] OR fentanyl[tiab] OR heroin*[tiab] OR	139144

		oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti] OR morphine[ti]	
2.	Mesh/FT	"Recurrence"[Majr] OR Secondary prevention[Majr] OR "Drug Overdose"[Majr] OR overdose*[tiab] OR death[tiab] OR mortality[tiab] OR intoxication[tiab] OR relapse*[tiab] OR recrudescen*[tiab] OR recurrence*[tiab] OR recurrent[tiab] OR detoxified[tiab] OR retention[tiab]	1188319
3.	Mesh/FT	"Naltrexone/therapeutic use"[Majr] OR (naltrexone[tiab] (extended-release[tiab] OR sustained-release[tiab])) OR XR-NTX[tiab] OR vivitrol[tiab]	1855
4.		1 AND 2 AND 3	**111**
5.		4 AND Filters activated: Systematic Reviews	**9**
6.		4 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	**27**
7.		4 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**11**

Rad: C40

Tillstånd: Opioidberoende

Åtgärd: Övervakat heroinintag

Granskare: Leif Grönblad

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A - Kvarstannande i behandling	Effektmått B – Dödlighet	Effektmått C – Biverkningar	Övrigt
1	Ferri m.fl. 2011	SÖ inkl. 8 RCT N: 2007 Schweiz, Holland, Tyskland, Spanien, Kanada och Storbritannien	Opioidberoende (heroin) Stor andel män, genomsnittsålder 23-40 år som använt heroin dagligen i 2-6 år, tidigare erfarenhet av behandling Öppenvård	K: Metadon I1: Övervakat heroinintag (enbart eller i kombination med metadon) 6-24 månader	4 RCT n: 1388 K: 43% I1:69% RR: 1,44 (KI: 1,18-1,75)	4 RCT n: 1477 K: 1,3% I1: 0,8% RR: 0,65 (KI 0,25-1,69)	3 RCT n: 373 K: 0% I1: 16% RR: 13,50 (KI 2,55 – 71,53)	

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)	Kommentarer
A - Kvarstannande i behandling	1388 (4) #1	43%	-26 procentenheter	RR: 1,44 (KI: 1,18-1,75)	+++	

B - Dödlighet	1477 (4) #1	1,3%	0,5 procenten-heter	RR: 0,65 (KI 0,25-1,69)	++	
C - Biverkningar	373 (3) #1	0%	-16 procenten-heter	RR: 13,50 (KI 2,55 – 71,53)	++	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	**Kvarstannande i behandling**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	4	
Antal personer	1388	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	**Kommentarer**
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa brister/oklarheter vad gäller randomisering och blindning i några av studierna.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		En studie från Spanien, en från Kanada, en från Tyskland och en från Storbritannien. Varierande upplägg på intervention (dos, frekvens, tillägg av psykosocial behandling, behandlingstid) och kontroll. Även varierande urvalskriterier för studiedeltagare, oklar målgrupp för åtgärden.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Statistiskt signifikant heterogenitet.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	**Kommentarer**

Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	

Effektmåttet:	**Dödlighet**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	4		
Antal personer	1477		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa brister/oklarheter vad gäller randomisering och blindning i några av studierna.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		En studie från Spanien, en från Kanada, en från Tyskland och en från Holland. Varierande upplägg på intervention (dos, frekvens, tillägg av psykosocial behandling, behandlingstid) och kontroll. Även varierande urvalskriterier för studiedeltagare, oklar målgrupp för åtgärden.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Få händelser, konfidensintervall från negativ effekt till förhållandevis stor positiv effekt.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	

Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Effektmåttet:	**Biverkningar**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	3		
Antal personer	373		
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa brister/oklarheter vad gäller randomisering och blindning i några av studierna.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		En studie från Spanien, en från Kanada och en från Storbritannien. Varierande upplägg på intervention (dos, frekvens, tillägg av psykosocial behandling, behandlingstid) och kontroll. Även varierande urvalskriterier för studiedeltagare, oklar
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		

			målgrupp för åtgärden.
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Få händelser, och mkt brett konfidensintervall.
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)		
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Litteratursökning

Pubmed 2012-10-30 & Uppdateringssökning 2014-05-23

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-10-30			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Opiatberoende			
139.		"Heroin Dependence"[Majr] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Majr] OR "Heroin Dependence/therapy"[Majr] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Majr]	8770
140.		((((Heroin abuse[tiab] OR heroin dependence[tiab] OR heroin addiction[tiab] OR opioid abuse[tiab] OR opioid dependence[tiab] OR opioid addiction[tiab] OR opiate addiction[tiab] OR opiate dependence[tiab] OR opiate abuse[tiab] OR opiate abusing[tiab] OR ((Addicted[tiab] OR dependence[tiab] OR abusing[tiab] OR abuse[tiab] OR misusing[tiab] OR misuse[tiab] OR substance abuse[tiab] OR substance use[tiab] OR substance addiction[tiab] OR drug use[tiab] OR drug usage[tiab] OR drug abuse[tiab] OR drug addict*[tiab] OR addiction[ti] OR drug dependent[ti]) AND (heroin[tiab] OR opiate[tiab] OR	972

		opioid[tiab]))))) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))))	
141.		1 OR 2	9742
Metadon			
142.		"Methadone/therapeutic use"[Majr] OR ((methadone[ti]) AND (publisher[sb] OR inprocess[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	4941
143.		3 AND 4 Filters: Humans	2507
144.		5 Filters: Meta-Analysis	**23**
145.		5 Filters: Systematic Reviews	**52**
146.		5 Filters: Randomized Controlled Trials	**307**
Buprenorfin			
147.		"Buprenorphine/therapeutic use"[Majr] OR ((buprenorphine[ti]) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	1867
148.		3 AND 9	
149.		10 Filters: Meta-Analysis	**15**
150.		10 Filters: Systematic Reviews	**42**
151.		10 Filters: Randomized Controlled Trials	**158**
Buprenorfin och Naloxon (suboxone)			
152.		("suboxone" [Supplementary Concept] OR ("Buprenorphine/therapeutic use"[Mesh] AND "Naloxone/therapeutic use"[Mesh]) OR buprenorphine-naloxone combination[tiab] OR suboxone[tiab] OR (naloxone[tiab] AND buprenorphine[tiab]))	676
153.		3 AND 14	294
154.		15 Filters: Meta-Analysis	**3**
155.		15 Filters: Systematic Reviews	**18**
156.		15 Filters: Randomized Controlled Trials	**47**
Naltrexone			
157.		"Naltrexone/therapeutic use"[Mesh] OR ((naltrexone[ti]) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	2486
158.		3 AND 19 Filters: Humans	473
159.		20 Filters: Meta-Analysis	**11**
160.		20 Filters: Systematic Reviews	**29**
161.		20 Filters: Randomized Controlled Trials	**72**
Heroin			
162.		Heroin/administration and dosage[MeSH] OR Heroin/therapeutic use[MeSH] OR heroin-assisted[tiab] OR heroin maintenance[tiab] OR	2660

		opioid-maintained[tiab] OR opioid maintenance[tiab] OR diacetylmorphine[tiab] OR diamorphine[tiab] OR prescribed heroin[tiab] OR pharmaceutical heroin[tiab]	
163.		3 AND 24	852
164.		25 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; English; Swedish; Norwegian; Danish	**26**
165.		25 Filters: Randomized Controlled Trials, English; Swedish; Norwegian; Danish	**64**
Uppdateringssökning 2014-05-23			
166.		5 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**41**
167.		6 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**2**
168.		7 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**13**
169.		8 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**30**
170.		10 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**41**
171.		11 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
172.		12 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**10**
173.		13 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**36**
174.		15 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**21**
175.		16 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
176.		17 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**11**
177.		18 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**16**
178.		20 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**14**
179.		21 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
180.		22 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**7**
181.		23 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**17**
182.		25 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**22**
183.		26 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**6**
184.		27 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**8**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

Cochrane 2012-12-19 & Uppdateringssökning 2014-05-27

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-12-19			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
58.		MeSH descriptor: [Heroin Dependence] explode all trees OR MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT] OR MeSH descriptor: [Heroin Dependence] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT, Therapy - TH]	CDSR: 10 DARE: 11 Central: 652 HTA: 10
59.		"Heroin abuse" or "heroin dependence" or "heroin addiction" or "opioid abuse" or "opioid dependence" or "opioid addiction" or "opiate addiction" or "opiate dependence" or "opiate abuse" or "opiate abusing":ti or "Heroin abuse" or "heroin dependence" or "heroin addiction" or "opioid abuse" or "opioid dependence" or "opioid addiction" or "opiate addiction" or "opiate dependence" or "opiate abuse" or "opiate abusing":kw OR (Addicted or dependence or abusing or abuse or misusing or misuse or "substance abuse" or "substance use" or "substance addiction" or "drug use" or "drug usage" or "drug abuse" or "drug addict" or "drug addicts" or "drug addiciton" or "drug addicted" or addiction or "drug dependent"):ti and (heroin or opiate or opioid):ti	CDSR: 15 DARE: 14 Central: 892 HTA: 9
60.		1 OR 2	CDSR: 20 DARE: 19 Central: 1052 HTA: 13
61.		MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees OR "methadone":ti	CDSR: 14 DARE: 28 Central: 1241 HTA: 7
62.		3 AND 4	CDSR: **8** DARE: **9** Central: **458** HTA: **6**
63.		MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR buprenorphine:ti	CDSR: 10 DARE:11 Central: 945 HTA: 5
64.		3 AND 6	CDSR: **4** DARE: **3** Central: **242** HTA: **4**
65.		MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees OR naltrexone:ti	CDSR: 11 DARE: 15 Central: 850 HTA: 12
66.		3 AND 8	CDSR: **4**

			DARE: **3** Central: **120** HTA: **2**
67.		Heroin/administration & dosage[MeSH] OR Heroin/therapeutic use[MeSH] OR heroin-assisted[tiab] OR heroin maintenance[tiab] OR opioid-maintained[tiab] OR opioid maintenance[tiab] OR diacetylmorphine[tiab] OR diamorphine[tiab] OR prescribed heroin[tiab] OR pharmaceutical heroin[tiab] :ti, kw, ab	CDSR: 3 DARE:3 Central:338 HTA:1
68.		3 AND 10	CDSR:**1** DARE:**2** Central:**97** HTA:**1**
69.		MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees AND MeSH descriptor: [Naloxone] explode all trees	CDSR:4 DARE:0 Central:83 HTA:2
70.		"buprenorphine-naloxone combination" or suboxone:ti,ab,kw or (naloxone N1 buprenorphine):ti,ab,kw	CDSR:0 DARE:0 Central:21 HTA:2
71.		3 AND (12 OR 13)	CDSR:**3** DARE: 0 Central: **60** HTA: **2**
Uppdateringssökning 2014-05-27			
72.		5 From 2012 to 2014	CDSR:**2** DARE: **3** Central: **62** HTA: 0
73.		7 From 2012 to 2014	CDSR:**2** DARE: **2** Central: **47** HTA:0
74.		9 From 2012 to 2014	CDSR:0 DARE: **2** Central: **29** HTA:**1**
75.		11 From 2012 to 2014	CDSR:**1** DARE: **1** Central: **20** HTA:0
76.		14 From 2012 to 2014	CDSR:0 DARE: 0 Central: **7** HTA:0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials
**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Rad: C41

Tillstånd: Opioidberoende

Åtgärd: Läkemedelsassisterad behandling med buprenorfin och buprenorfin-naloxon

Granskare: Anders Håkansson (2015), Jonas Berge (2018)

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A - Kvarstannande i behandling	Effektmått B - Andel med två urinprov positiva för morfin	Effektmått C - pågående behandling vid uppföljning	Effektmått D - andel med urinprov positiva för opioider vid uppföljning
[6]	Mattick et al, 2014	SÖ, inkl. 31 RCT, 5430 deltagare Studier från Nordamerika, Europa, Mellanöstern och Australien.	Opioidberoende (oftast heroin). Större andel män, genomsnittsålder 30 år, anv. andra droger, tidigare erfarenhet av behandling.	K1: Placebo (inkl. 1 milligram buprenorfin) K2: Läkemedelsassisterad behandling med metadon (flexibel dos, låg dos 20-35 milligram, medium dos 50-80 milligram, hög dos 120 milligram eller mer) I: Läkemedels-assisterad behandling med buprenorfin (flexibel dos, låg dos 2-6 milligram, medium dos 7-15 milligram, hög dos 16 milligram jämfört med metadon, 2-5, 6-12 och 16 jämfört med placebo). 2-52 veckor.	K: 62% Läkemedels-assisterad behandling med metadon (flexibel dos) I: 52% Läkemedelsassisterad behandling med buprenorfin (flexibel dos) 11 RCT n=1391 RR=0,83 (KI 0,73-0,95) Sig heterogenitet	Avser andelen med två urinprov positiva för morfin K: Läkemedels-assisterad behandling med metadon (flexibel dos) I: Läkemedels-assisterad behandling med buprenorfin (flexibel dos) 8 RCT, n=1027 SMD=-0,121 (-0,23-0,02) p=0,08		

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A - Kvarstannande i behandling	Effektmått B - Andel med två urinprov positiva för morfin	Effektmått C - pågående behandling vid uppföljning	Effektmått D - andel med urinprov positiva för opioider vid uppföljning
					Om endast dubbelblindade studier används 5 RCT, n=788 RR=0,83 (KI 0,72-0,95) Ingen heterogenitet 6 RCT är open-label med n=603			
[7]	Liebschutz et al, 2014.	Open-label-RCT, 139 deltagare. Studie som undersöker möjligheten att knyta inneliggande patienter till sjukhusets enhet för behandling med buprenorfin. Uppföljning efter 6 månader.	Patienter med opioidberoende (ospecificerat) som vårdas inneliggande på sjukvårdsavdelning 71.2% män, medelålder 40,5 år. 41% med tidigare opioidantagonistbehandling.	K: Avgiftning och nedtrappning med buprenorfin (n = 67) I: Kontinuerlig behandling med 16 mg bupgrenorfin per dygn under hela vårdtiden och fram till första besöket på en mottagning som kan ombesörja behandling med buprenorfin. Innan utskrivning knyts patienten upp till denna mottagning så att hen har en inbokad tid redan vid utskrivning (n = 72).			Avser pågående behandling efter 6 månader K: 3,0% I: 16,7% RR: 5,58 (1,30-24,0), p = 0.010 (Fisher's test)	

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A - Kvarstannande i behandling	Effektmått B - Andel med två urinprov positiva för morfin	Effektmått C - pågående behandling vid uppföljning	Effektmått D - andel med urinprov positiva för opioider vid uppföljning
[8]	D´Onofrio et al, 2015.	Open label-RCT, 329 deltagare. Studien undersöker möjligheten att initiera behandling med buprenorfin hos patienter som sökt akutsjukvård.	Patienter med opioidberoende som sökte akutsjukvård. 34% sökte för opioidberoendet och 8,8% med överdos. 53% hade injektionsmissbruk, 25% endast läkemedelsmissbruk. 76,2% män, medelålder 31,4 år. 72,9% hade tidigare genomgått behandling för narkotikamissbruk.	K1: Patienterna får kontaktuppgifter till enhet för behandling av opioidberoende (n = 104) K2: Patienterna får en kortintervention för opioidberoende och blir sedan hänvisade till en enhet för behandling inklusive transport dit (n = 111) I: Buprenorfin 16 mg/dygn hos patienter med abstinens (n = 49), hos övriga (n = 65) upptrappning i hemmet (totalt n = 114)			Avser pågående läkemedelsbehandling mot opioidberoende efter 30 dagar K1: 37% K2: 45% I: 78% I vs K1+K2: RR = 1,89 (1,57-2,28), p < 0.001	Avser urinprov positiva för opioider efter 30 dagar K1: 63% lämnade urinprov, 46,2% av dessa positiva. K2: 63% lämnade urinprov, 57,1% av dessa positiva. I: 74,6% lämnade urinprov, 42,4% av dessa positiva. I vs K1+K2: RR = 0,82 (0,61-1,10), p = 0.181

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A - Kvarstannande i behandling	Effektmått B - Andel med två urinprov positiva för morfin	Effektmått C - pågående behandling vid uppföljning	Effektmått D - andel med urinprov positiva för opioider vid uppföljning
								Med en ITT-analys där bortfall räknas som positiva: RR = 0,82 (0,68-0,98), p = 0.030
[9]	Dunlop et. al., 2017	Open-label-RCT, 50 deltagare. Studien undersöker effektivitet av icke-övervakad buprenorfin-naloxon som behandling för heroinberoende. 12 veckors studieperiod.	Personer med heroinberoend. 56% män, medelålder 36,9 år.	K: Väntelista (n = 25). I: Buprenorfin-naloxon som tas med i hemmet och tages oövervakat. Doserna titrerades kliniskt med måldosen 16-24 mg per dygn (max 32 mg). Genomsnittlig dos vid 12 veckor var 22,7 mg (n = 25).				Avser sammanvägning av andel positiva urinprover efter 28, 56 och 84 dagar. ITT-analys där bortfall räknas som negativa vilket i detta fall ger mer konservativa resultat.

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventions-grupp/erna	Effektmått A - Kvarstannande i behandling	Effektmått B - Andel med två urinprov positiva för morfin	Effektmått C - pågående behandling vid uppföljning	Effektmått D - andel med urinprov positiva för opioider vid uppföljning
								RR = 0,52 (0,35-0,77), p = 0.0013

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan	Utfall/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K – I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)	Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)	Kommentarer
A - Kvarstannande i behandling	788 (5) #[6]	62%	10 procentenheter färre	RR=0,83 (KI 0,72-0,95)	+++	
B - Andel med två urinprov positiva för morfin	1027 (8) #[6]			SMD=-0,11 (-0,23-0,02)	+++	p=0,089
C- Pågående behandling vid uppföljning	478 (2) [7, 8]	K: 32,2%	-22,1 procentenheter	Baserat på metaanalys. RR = 2,03 (1,68-2,45) p < 0.001	+++	

D - Andel med urinprov positiva för morfin vid uppföljning	329 (1) #[8] 50 (1) #[9]	51,9% 81,3%	9,5 procentenheter färre 38,7 procenten-heter färre	RR = 0,82 (0,61-1,10), p = 0.181 RR = 0,52 (0,35-0,77), p = 0.0013	++	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet A:	**Kvarstannande i behandling jämfört med metadon**		
	Antal	Kommentarer	
Antal studier	5		
Antal personer	788	Fem dubbelblinda studier visade lägre värde för kvarstannande för buprenorfingruppen.	
Är studierna sammanfattade i SÖ	ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa brister/oklarheter kring blinding i flera av studierna.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Tre studier från USA, en från Australien och en från Schweiz. Behandlingstid varierade mellan 6 veckor och 6 månader, vilket är en kort behandlingstid. Varierande doser metadon och buprenorfin, och några studier har använt sublinguala tabletter och några lösning
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		

	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	

Effektmåttet 2:	**B: Andel med två urinprov positiva för morfin jämfört med metadon**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	8	
Antal personer	1027	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Vissa brister/oklarheter kring blinding i flera av studierna.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Tre studier från USA, en från Österrike, en från Australien och en från Schweiz. Behandlingstid varierade mellan 6 veckor och 6 månader, vilket är en kort behandlingstid. Varierande doser metadon och buprenorfin, och några studier har använt sublinguala tabletter och några lösning.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Överlappande konfidensintervall
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		

Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	

Effektmåttet:	**C - Pågående behandling vid uppföljning**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	478	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Ej blindade studier
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Väldigt olika nivå på RR i studierna, och olika grundnivåer för intervention kontra kontroll (17% vs 3% i en studie, 78% vs 41% i den andra).
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		

	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+++	

Effektmåttet:	**D - Andel med urinprov positiva för morfin vid uppföljning**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	379	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Oblindade studier. Svårigheter med många uteblivna urinprov.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		En av studierna visar signifikanta resultat, den andra inte, kan ha att göra med hur man väljer att tolka uteblivna urinprover (som positiva eller negativa).
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)	X	
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Konfidensintervall som överlappar i en av studierna
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	

Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant		
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Litteratursökning

Pubmed 2012-10-30 & Uppdateringssökning 2014-05-23 samt 2018-03-15

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2012-10-30

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
Opiatberoende			
185.		"Heroin Dependence"[Majr] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Majr] OR "Heroin Dependence/therapy"[Majr] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Majr]	8770
186.		((((Heroin abuse[tiab] OR heroin dependence[tiab] OR heroin addiction[tiab] OR opioid abuse[tiab] OR opioid dependence[tiab] OR opioid addiction[tiab] OR opiate addiction[tiab] OR opiate dependence[tiab] OR opiate abuse[tiab] OR opiate abusing[tiab] OR ((Addicted[tiab] OR dependence[tiab] OR abusing[tiab] OR abuse[tiab] OR misusing[tiab] OR misuse[tiab] OR substance abuse[tiab] OR substance use[tiab] OR substance addiction[tiab] OR drug use[tiab] OR drug usage[tiab] OR drug abuse[tiab] OR drug addict*[tiab] OR addiction[ti] OR drug dependent[ti]) AND (heroin[tiab] OR opiate[tiab] OR opioid[tiab]))))) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))))	972
187.		1 OR 2	9742
Metadon			
188.		"Methadone/therapeutic use"[Majr] OR ((methadone[ti]) AND (publisher[sb] OR inprocess[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	4941
189.		3 AND 4 Filters: Humans	2507
190.		5 Filters: Meta-Analysis	**23**
191.		5 Filters: Systematic Reviews	**52**

192.	5 Filters: Randomized Controlled Trials	**307**
Buprenorfin		
193.	"Buprenorphine/therapeutic use"[Majr] OR ((buprenorphine[ti]) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	1867
194.	3 AND 9	
195.	10 Filters: Meta-Analysis	**15**
196.	10 Filters: Systematic Reviews	**42**
197.	10 Filters: Randomized Controlled Trials	**158**
Buprenorfin och Naloxon (suboxone)		
198.	("suboxone" [Supplementary Concept] OR ("Buprenorphine/therapeutic use"[Mesh] AND "Naloxone/therapeutic use"[Mesh]) OR buprenorphine-naloxone combination[tiab] OR suboxone[tiab] OR (naloxone[tiab] AND buprenorphine[tiab]))	676
199.	3 AND 14	294
200.	15 Filters: Meta-Analysis	**3**
201.	15 Filters: Systematic Reviews	**18**
202.	15 Filters: Randomized Controlled Trials	**47**
Naltrexone		
203.	"Naltrexone/therapeutic use"[Mesh] OR ((naltrexone[ti]) AND (inprocess[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb]))	2486
204.	3 AND 19 Filters: Humans	473
205.	20 Filters: Meta-Analysis	**11**
206.	20 Filters: Systematic Reviews	**29**
207.	20 Filters: Randomized Controlled Trials	**72**
Heroin		
208.	Heroin/administration and dosage[MeSH] OR Heroin/therapeutic use[MeSH] OR heroin-assisted[tiab] OR heroin maintenance[tiab] OR opioid-maintained[tiab] OR opioid maintenance[tiab] OR diacetylmorphine[tiab] OR diamorphine[tiab] OR prescribed heroin[tiab] OR pharmaceutical heroin[tiab]	2660
209.	3 AND 24	852
210.	25 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; English; Swedish; Norwegian; Danish	**26**
211.	25 Filters: Randomized Controlled Trials, English; Swedish; Norwegian; Danish	**64**
Uppdateringssökning 2014-05-23		
212.	5 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**41**

213.	6 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**2**
214.	7 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**13**
215.	8 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**30**
216.	10 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**41**
217.	11 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
218.	12 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**10**
219.	13 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**36**
220.	15 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**21**
221.	16 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
222.	17 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**11**
223.	18 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**16**
224.	20 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**14**
225.	21 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	0
226.	22 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**7**
227.	23 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**17**
228.	25 AND inprocess[sb] Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**22**
229.	26 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**6**
230.	27 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**8**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-03-15
Ämne: Rad: C37, 38
Läkemedelsassisterad behandling av opioidberoende med metadon, buprenorfin
Sökning gjord av: Natalia Berg

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
42.	Mesh/FT	Opioid-Related Disorders[Mesh] OR opioid-related Disorder*[tiab] OR Opioid Use Disorder*[tiab] OR opioid dependence[tiab] OR opioid dependent[tiab] OR opioid abuse*[tiab] OR opioid addict*[tiab] OR opioid misuse[tiab] OR opiate-related disorder*[tiab] OR opiate use disorder*[tiab] OR opiate addict*[tiab] OR opiate dependen*[tiab]	30630

		OR opiate abuse*[tiab] OR opiate misuse[tiab] OR ((opioid*[ti] OR opiate[ti] OR morphine[ti] OR opium[ti]) AND (addict*[ti] OR dependen*[ti] OR abus*[ti] OR misuse*[ti] OR illicit[tiab])) OR heroin dependence[tiab] OR heroin dependent[tiab] OR heroin abuse*[tiab] OR heroin addict*[tiab] OR heroin misuse[tiab] OR heroin use*[tiab] OR heroin*[ti]	
43.	Mesh	(("Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/rehabilitation" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh]) AND (Methadone[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh])) OR "Methadone/therapeutic use"[Mesh] OR "Buprenorphine/therapeutic use "[Mesh]	11786
44.	FT	((Opiate substitution[tiab] OR opioid substitution[tiab] OR opiate replacement[tiab] OR opioid replacement[tiab] OR medication-assisted[tiab] OR opioid withdrawal[tiab]) AND (methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab])) OR methadone maintenance[tiab] OR MMT[tiab] OR methadone-assisted[tiab] OR buprenorphine maintenance[tiab] OR buprenorphine assisted[tiab] OR methadone[ti] OR buprenorphine[ti]	13226
45.		OR	16928
46.		1 AND 4 Publication date from 2014/01/01	1487
47.		9 AND Filters activated: Systematic Reviews, **Danish, Swedish, Norwegian, English.**	**88**
		9 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Danish, Swedish, Norwegian, English	**144**
48.		9 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] Danish, Swedish, Norwegian, English	**47**

Cochrane 2012-12-19 & Uppdateringssökning 2014-05-27 samt 2018-03-15

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2012-12-19			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
77.		MeSH descriptor: [Heroin Dependence] explode all trees OR MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT] OR MeSH descriptor: [Heroin Dependence] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT, Therapy - TH]	CDSR: 10 DARE: 11 Central: 652 HTA: 10
78.		"Heroin abuse" or "heroin dependence" or "heroin addiction" or "opioid abuse" or "opioid dependence" or "opioid addiction" or "opiate addiction" or "opiate dependence" or "opiate abuse" or "opiate abusing":ti or "Heroin abuse" or "heroin dependence" or "heroin addiction" or "opioid abuse" or "opioid dependence" or "opioid addiction" or "opiate addiction" or "opiate dependence" or "opiate abuse" or "opiate abusing":kw OR (Addicted or dependence or abusing or abuse or misusing or misuse or "substance abuse" or "substance use" or "substance addiction" or "drug use" or "drug usage" or "drug abuse" or "drug	CDSR: 15 DARE: 14 Central: 892 HTA: 9

	addict" or "drug addicts" or "drug addiciton" or "drug addicted" or addiction or "drug dependent"):ti and (heroin or opiate or opioid):ti	
79.	1 OR 2	CDSR: 20 DARE: 19 Central: 1052 HTA: 13
80.	MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees OR "methadone":ti	CDSR: 14 DARE: 28 Central: 1241 HTA: 7
81.	3 AND 4	CDSR: **8** DARE: **9** Central: **458** HTA: **6**
82.	MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR buprenorphine:ti	CDSR: 10 DARE:11 Central: 945 HTA: 5
83.	3 AND 6	CDSR: **4** DARE: **3** Central: **242** HTA: **4**
84.	MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees OR naltrexone:ti	CDSR: 11 DARE: 15 Central: 850 HTA: 12
85.	3 AND 8	CDSR: **4** DARE: **3** Central: **120** HTA: **2**
86.	Heroin/administration & dosage[MeSH] OR Heroin/therapeutic use[MeSH] OR heroin-assisted[tiab] OR heroin maintenance[tiab] OR opioid-maintained[tiab] OR opioid maintenance[tiab] OR diacetylmorphine[tiab] OR diamorphine[tiab] OR prescribed heroin[tiab] OR pharmaceutical heroin[tiab] :ti, kw, ab	CDSR: 3 DARE:3 Central:338 HTA:1
87.	3 AND 10	CDSR:**1** DARE:**2** Central:**97** HTA:**1**
88.	MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees AND MeSH descriptor: [Naloxone] explode all trees	CDSR:4 DARE:0 Central:83 HTA:2
89.	"buprenorphine-naloxone combination" or suboxone:ti,ab,kw or (naloxone N1 buprenorphine):ti,ab,kw	CDSR:0 DARE:0 Central:21 HTA:2
90.	3 AND (12 OR 13)	CDSR:**3** DARE: 0 Central: **60** HTA: **2**
Uppdateringssökning 2014-05-27		
91.	5 From 2012 to 2014	CDSR:**2** DARE: **3** Central: **62**

		HTA: 0
92.	7 From 2012 to 2014	CDSR:**2** DARE: **2** Central: **47** HTA:0
93.	9 From 2012 to 2014	CDSR:0 DARE: **2** Central: **29** HTA:**1**
94.	11 From 2012 to 2014	CDSR:**1** DARE: **1** Central: **20** HTA:0
95.	14 From 2012 to 2014	CDSR:0 DARE: 0 Central: **7** HTA:0

Rad: C42

Tillstånd: Opioidberoende (analgetika)

Åtgärd: Nedtrappning

Granskare: Tove Abrahamsson

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Beskrivning av behandling i kontroll- & interventionsgrupp/erna	Effektmått A - Andel opioidfria pat (%) Kontrollgrupp: kort nedtrappning	Effektmått B - Andel opioidfria pat (%) Ingen kontrollgrupp	Övrigt
1	Sigmon et al, 2013	RCT, 70 pat	Opioidanalgetika-beroende enl DSM-IV. Vanligaste preparaten var oxikodon och buprenorfin. 89% använde mer än en opioid. Vanligaste administrations-väg var intranasalt. 41% hade injicerat någonsin. 29% hade en kronisk smärt-problematik. Medelålder 27,5 år (SD 6,8). 31% kvinnor. 63% hade heltids-arbete. Forsknings-mottagning i urbant område, pat rekryterades genom annonser i tidningar samt flyers.	K1: Nedtrappning m buprenorfin under en vecka. (24) I1: Nedtrappning m buprenorfin under två veckor. (24) I2: Nedtrappning m buprenorfin under fyra veckor. (22) Samtliga pat genomgick först kort, individuellt anpassad stabiliseringsfas med buprenorfin under 8-20 dagar (medel 14,2 d), stabiliseringsdos 2-20	K1: 20% I1:16% I2: 50% p = 0,03		Vermont, USA. Inklusionskriterier: Ålder minst 18 år, opioid-beroende enligt DSM-IV, opioidpositivt urinprov, opioidanalgetika primär missbruksdrog, illegal användning av opioidanalgetika. Exklusionskriterier: Opioidkrävande smärttillstånd, graviditet, amning, allvarlig, instabil psykiatrisk el somatisk sjukdom. Randomisering efter stabiliseringsfasen, stratifierad på stabiliseringsdos buprenorfin, opioidabstinens under stabilisering, kokain-användning, kön, alkoholberoende och kroniskt smärttillstånd. Dubbelblindad studie. Bortfall: 21 pat före randomisering, 49 pat efter randomisering (19 från K1, 19 från K2 och 11

				mg/dag (medel 11,5 mg)			från I). Analys enl ITT, samtliga randomiserade pat inkluderade i analyser. Pat erhöll behandling med naltrexon 50mg/d efter nedtrappningen samt erhöll även individuell beteendeterapi 2ggr/v baserat på ”Community Reinforcement Approach”. Dagliga besök på kliniken under stabiliseringsfasen samt v 1-5 efter randomisering, 3 ggr/v under v 6-12. Urinprover 3 ggr/v. Effektmått A: Andel opioidfria patienter 12 v efter påbörjad nedtrappning (ett urinprov negativt för opioider).
2	Nielsen et al, 2013	Sekundäranalys av RCT, 90 pat	Patienter som sökt behandling för opioidberoende. Endast använt opioidanalgetika under de senaste 30 dagarna. Medelålder 34 år. 46% kvinnor. 33% var arbetslösa. Beroende-mottagningar i urbana områden, pat rekryterades genom annonser i tidningar och radio samt remisser från andra kliniker.	I1:Nedtrappning med buprenorfin-naloxon under 7 dagar (48) I2: Nedtrappning med buprenorfin-naloxon under 28 dagar (42) Samtliga pat genomgick först fyra veckors stabilisering på buprenorfin-naloxon 8-24mg/dygn. Ingen kontrollgrupp.		I1 + I2: 20%	Sekundäranalys som jämför resultat mellan pat med enbart opioidanalgetikaanvändning (senaste 30 dagarna innan screening) och pat som även använt heroin. Originalstudien är en multicenter-studie från USA, som jämförde kort (7 dagar) och lång (28 dagar) nedtrappning med buprenorfin och inkluderade totalt 516 pat. Inklusionskriterier: Ålder minst 15 år, sökt behandling för opioidberoende. Exklusionskriterier: Urinprov positivt för metadon eller bensodiazepiner, dålig allmän hälsa, allergi mot buprenorfin eller naloxon, graviditet, amning, fertila kvinnor som ej använde preventivmedel, allvarlig psykiatrisk el somatisk sjukdom, alkohol- eller drogberoende utöver opioider, deltagit i annan läkemedelsstudie, eller metadon- eller LAAM-substitution/-avgiftning senaste 30 dagarna, väntande juridisk process. Randomisering efter stabiliseringsfasen, stratifierad på stabiliseringsdos buprenorfin-naloxon. Oblindad studie. Bortfall: 232

							pat före randomisering, 142 pat vid slutet av nedtrappning (15 resp 18 för I1 resp I2) samt ytterligare 168 vid 3 mån efter nedtrappning (oklart hur dessa fördelar sig över grupperna). Analys enl ITT, samtliga randomiserade pat inkluderade i analyser. Besök på kliniken, inkl urinprover, en gång/v under stabiliseringsfasen och nedtrappningsfasen, samt två uppföljningstillfällen 1 resp 2 mån efter nedtrappning. Effektmått B: Andel opioidfria pat 12 v efter påbörjad nedtrappning.
3	Weiss et al, 2011	RCT, för aktuell frågeställning måste studien dock hanteras som en före-efter mätning. 653 pat	Opioidanalgetika-beroende enl DSM-IV. 23,0% hade använt heroin någonsin. 42,0% hade kronisk smärtproblematik. Medelålder 33,2 år (SD 10,2). 40,0% kvinnor. 62,9% heltidsarbete. Patienter på beroendemottagningar i urbana områden.	I1: Stabilisering på buprenorfin-naloxon 2 veckor, därefter nedtrappning under 2 veckor, därefter 8 veckor upp-följning (Fas 1, 653 pat) Ingen kontrollgrupp		I1: 6,6%	Egentligen en RCT som jämför ”enhanced medical management” (EMM) med ”standard medical management” (SMM). (Ingen signifikant skillnad mellan dessa grupper för aktuella effektmått.) Multicenterstudie, USA. Inklusionskriterier: Ålder minst 18 år, opioid-beroende enligt DSM-IV, användning av opioider minst 20 d/mån, behov av abstinensbehandling, maxdos 40mg/d om metadonbehandling mot smärta. Exklusionskriterier: Allvarlig psykisk el medicinsk sjukdom, deltagit i annan läkemedels-studie el substitutionsbeh senaste 30d, väntande juridisk process, graviditet, amning, kvinna i fertil ålder som ej använder adekvat preventivmetod, leverprover >5ggr högre än övre normalvärde, pågående annan behandling för beroendesjukdom. I fas 1 randomisering till SMM el EMM, stratifierad på användning av heroin någonsin och aktuellt kroniskt smärttill-

							stånd. Bortfall: 248 pat i fas 1, 38 pat efter randomisering till fas 2, innan v13. Analys enl ITT. Besök på mottagningen samt urinprover 1 gång/v under v 1-4 Fas 1 samt en gång varannan v under v 5-12 fas 1. Under Fas 1 erhöll pat antingen SMM 1g/v under v 1-4 samt v6 och v8, eller SMM (enl ovan) + EMM 2g/v under v 1-4 samt 1g v6 och v8. ffektmått B: Andel opioidfria pat i fas 1, 12 v efter påbörjad nedtrappning, definierat som max 4 dagars opiodanvändning per mån enl självrapport, max 2 konsekutiva opioidpositiva urinprover, ingen annan behandling för substansberoende samt max 1 missat urinprov.
4	Sigmon et al, 2009	OS, 14 pat	Opioidberoende enl DSM-IV. Samtliga pat angav oxikodon som huvuddrog. För 79% (n=11) var primär administrations-väg intranasalt, för 21% (n=3) peroralt. 43% (n=6) angav att de använt heroin någonsin, 7% (n=1) hade injicerat någonsin. Medelålder 30,5 år, range 20-41. 43% kvinnor (n=6). Beroende-mottagning i urbant område. Pat rekryterades genom remisser, flyers och annonser.	I1: Stabilisering på buprenorfin-naloxon under 9-17 dagar, stabiliseringsdos 4-16 mg (medel 9 mg), därefter nedtrappning under 2 veckor. (14) Ingen kontrollgrupp		I1: 14%	Vermont, USA. Inklusionskriterier: Minst 18 år, opioidberoende enl DSM-IV, opioidanalgetika som huvuddrog, opioidpositivt urinprov vid intagning, illegal opioidanvändning. Exklusionskriterier: Opioidkrävande smärttillstånd, pågående allvarlig psykisk el somatisk sjukdom, gravid el ammande. Pat erhöll behandling med naltrexon 50mg/dygn efter nedtrappningen, samt genomgick individuell beteendeterapi 2 ggr/v under hela studien. Dagliga besök på mottagningen under v 1-5, därefter 3ggr/vecka. Urinprov 3 ggr/v. Bortfall: 1 pat under stabiliseringsfasen, endast 3 pat (21%) fullföljde hela behandlingen. Ej analys enl ITT, bortfall före nedtrappning (1 pat) räknas ej.

							Effektmått B: Andel opioidfria 12 v efter påbörjad nedtrappning (total opioidfrihet = inga urinprov positiva för opioider under hela perioden).

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	**Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabellen ovan**	**Utfall/risk i kontrollgruppen**	**Absolut effekt/risk (K – I)**	**Relativ effekt/riskreduktion ((K – I) / K)**	**Evidensstyrka (Hämtas från efterföljande formulär för att sammanställa evidensstyrka)**	**Kommentarer**
A: Andel opioidfria pat (%) Kontrollgrupp: kort nedtrappning	70 (1) #1	20%	I1 -4 / I2: +30 procentenheter	OR I1: 0,76 (95% CI: 0,18-3,26) / OR I2: 3,80 (95% CI: 1,04-13,83)	+	K = 1 v nedtrappning I1 = 2 v nedtrappning I2 = 4v nedtrappning.
B: Andel opioidfria pat (%) Ingen kontrollgrupp	757 (3) #2-4	-	-	-	+	Utfall i interventionsgruppen: 6,6% - 20%.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	***A: Andel opioidfria pat (%) Kontrollgrupp: kort nedtrappning***	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	1	
Antal personer	70	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Stort bortfall. Kort uppföljningstid (3 mån). Kontrollgrupp fick också nedtrappning, dock på endast 1 vecka
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Endast 1 studie. Korta nedtrappningar (2 och 4 veckor). Samtliga patienter i studien erhöll behandling med naltrexon samt extensiv psykosocial behandling.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)	X	
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	Ej aktuellt (endast 1 studie)
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Vitt konfidensintervall (endast en liten studie)
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av	Starkt (++++)	+	

evidensstyrka	Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag		

Effektmåttet:	***B: Andel opioidfria pat (%) Ingen kontrollgrupp***	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	
Antal personer	757	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Nej	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)		
	Observationsstudie (++)	++	
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Stort bortfall i två av de tre studierna (ca 27% för #2, ca 25% i #3.) Kort uppföljningstid.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)		Kort nedtrappning (2 veckor) i #3 och #4. Olika nedtrappningstid för patienterna i #2.
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)	X	
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	+	

Litteratursökning

Pubmed 2012-05-25

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-05-25			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		(("Analgesics, Opioid/adverse effects"[Majr] OR "Oxycodone/adverse effects"[Mesh] OR "Hydromorphone/adverse effects"[Mesh] OR "Codeine/adverse effects"[Mesh] OR "Fentanyl/adverse effects"[Mesh] OR "Tramadol/adverse effects"[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab])) OR ((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti])) OR (prescription opioid[tiab] OR prescription opioids[tiab] OR prescription opiate[tiab] OR prescription opiates[tiab])	2011
2.		"Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[Mesh] OR Substance Withdrawal Syndrome/therapy[Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR Taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab]	189674
3.		1 AND 2	491
4.		3 Humans, Review, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Swedish, Norwegian, English, Danish, Young Adult: 19-24 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, Adult: 19-44 years, Adult: 19+ years, Adolescent: 13-18 years, 80 and over: 80+ years	**17**
5.		3 Humans; Randomized Controlled Trial; Swedish; Norwegian; English; Danish; Young Adult: 19-24 years; Middle Aged: 45-64 years; Middle Aged +	**27**

		Aged: 45+ years; Aged: 65+ years; Adult: 19-44 years; Adult: 19+ years; Adolescent: 13-18 years; 80 and over: 80+ years	
Komplettering 2012-10-12			
6.		(1 AND 2) NOT (Animals[MeSH] NOT Humans[MeSH]) Swedish, Norwegian, English, Danish	**437**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er
Tiab= söker i title- och abstractfälten
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Pubmed uppdateringssökning 2013-10-31

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2013-10-31			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MH	("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "Oxycodone"[Mesh] OR "Hydromorphone"[Mesh] OR "Codeine"[Mesh] OR "Fentanyl"[Mesh] OR "Tramadol "[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab])	6320
2.	FT	(opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti])	159
3.	FT	prescription opioid[tiab] OR prescription opioids[tiab] OR prescription opiate[tiab] OR prescription opiates[tiab] OR prescription pill abuse[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill dependence[tiab] OR prescription drug abuse[tiab] OR prescription drug addiction[tiab] OR prescription drug dependence[tiab] OR "Prescription Drug Misuse"[Mesh]	8072
4.		prescription pill[ti] AND (abuse[ti] OR addicition[ti] OR dependence[ti])	0
5.		prescription drug[ti] AND (abuse[ti] OR addicition[ti] OR dependence[ti])	138
6.		1-5 (OR)	13604
7.		"Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR Taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic	202917

		interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab]	
8.		6 AND 7	2987
9.		8 AND Filters activated: Systematic Reviews	**95**
10.		8 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Humans	**198**
11.		randomized[ti] OR randomized control*[tiab] OR RCT[ti]	115960
12.		8 AND 11 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**11**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er
Tiab= söker i title- och abstractfälten
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Pubmed kompletteringssökning 2014-01-23

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-01-23			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH, FT	(("Analgesics, Opioid/adverse effects"[Majr] OR "Oxycodone/adverse effects"[Mesh] OR "Hydromorphone/adverse effects"[Mesh] OR "Codeine/adverse effects"[Mesh] OR "Fentanyl/adverse effects"[Mesh] OR "Tramadol/adverse effects"[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab]))	1615
2.	FT	((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti]))	160
3.	MeSH, FT	"Prescription Drug Misuse"[Mesh] OR prescription opioid*[tiab] OR prescription opiate*[tiab] OR prescription pill abus*[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill depend*[tiab] OR prescription drug abus*[tiab] OR prescription drug addiction[tiab] OR prescription drug depend*[tiab] OR prescribed opi*[tiab]	8338
4.	FT	((prescription pill*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti]))	0
5.	FT	((prescription drug*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti]))	186
6.		1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	9598
7.	MeSH	"Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR	121487

		"Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh]	
8.	FT	taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab]	108572
9.		7 OR 8	205082
10.		6 AND 9	1379
11.		10 Filters: Filters: Publication date from 2012/05/25	**204**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Sökträng: ((((((((("Analgesics, Opioid/adverse effects"[Majr] OR "Oxycodone/adverse effects"[Mesh] OR "Hydromorphone/adverse effects"[Mesh] OR "Codeine/adverse effects"[Mesh] OR "Fentanyl/adverse effects"[Mesh] OR "Tramadol/adverse effects"[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab])))))) OR ((((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti])))))) OR (("Prescription Drug Misuse"[Mesh] OR prescription opioid*[tiab] OR prescription opiate*[tiab] OR prescription pill abus*[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill depend*[tiab] OR prescription drug abus*[tiab] OR prescription drug addiction[tiab] OR prescription drug depend*[tiab]))) OR (((prescription drug*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti])))))) AND ((((("Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh]))) OR (taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab]))

Pubmed uppdateringssökning 2014-02-04

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-02-04			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "Oxycodone"[Mesh] OR "Hydromorphone"[Mesh] OR "Codeine"[Mesh] OR "Fentanyl"[Mesh] OR "Tramadol "[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab])	6159

2.		(((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]))) AND ((abus*[ti] OR discontinu*[ti] OR withdraw*[ti] OR depend*[ti] OR addict*[ti]))	358
3.		("Prescription Drug Misuse"[Mesh] OR prescription opioid*[tiab] OR prescription opiate*[tiab] OR prescription pill abus*[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill depend*[tiab] OR prescription drug abus*[tiab] OR prescription drug addiction[tiab] OR prescription drug depend*[tiab] OR prescribed opioid abus*[tiab] OR prescribed opiate abus*[tiab] OR prescribed opioid depend*[tiab] OR prescribed opiate depend*[tiab] OR prescribed opioid addict*[tiab] OR prescribed opiate addict*[tiab])	8576
4.		((prescription pill*[ti] OR prescription opi*[ti] OR prescription drug*[ti] OR analge*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti]))	920
5.			14419
6.		"Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh]	121615
7.		(taper*[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR intervention*[ti] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab])	192607
8.		6 OR 7	288558
9.		5 AND 8	3201
10.		9 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) Filters: English; Danish; Norwegian; Swedish	2626
11.		9 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) Filters: English; Danish; Norwegian; Swedish, Systematic Reviews	**99**
12.		9 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) Filters: English; Danish; Norwegian; Swedish, Randomized Controlled Trial	**210**
13.		10 NOT (11 OR 12)	**2318**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Sökstäng: (((((((("Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh])))) OR ((taper*[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR intervention*[ti] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab]))))) AND (((((((("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "Oxycodone"[Mesh] OR "Hydromorphone"[Mesh] OR "Codeine"[Mesh] OR "Fentanyl"[Mesh] OR "Tramadol "[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab])))) OR ((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti]))) OR (("Prescription Drug Misuse"[Mesh] OR prescription opioid*[tiab] OR prescription opiate*[tiab] OR prescription pill abus*[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill depend*[tiab] OR prescription drug abus*[tiab] OR prescription drug addiction[tiab] OR prescription drug depend*[tiab] OR prescribed opi*[tiab]))) OR (((prescription pill*[ti] OR prescription opi*[ti] OR prescription drug*[ti] OR analge*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti])))))) NOT (("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh])

PubMed 2018-02-26

Ämne: Rad: C42 Nedtrappning vid opioidanalgetikaberoende

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Analgesics, Opioid"[Majr] OR "Oxycodone"[Mesh] OR "Hydromorphone"[Mesh] OR "Codeine"[Mesh] OR "Fentanyl"[Mesh] OR "Tramadol "[Mesh] OR "Morphine"[Mesh] OR opioid[ti] OR opioid therapy[tiab] OR opioid analgesics[tiab] OR opioid treatment[tiab] OR long-term opioid[tiab] OR LTOT[tiab] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti] OR morphine[ti]	92827
2.	Mesh/FT	Opioid-Related Disorders[Mesh] OR "Prescription Drug Misuse"[Mesh] OR addict*[tiab] OR dependen*[tiab] OR abus*[tiab] OR misuse*[tiab]	1680733
3.		1 AND 2	23790
4.	Mesh/FT	Opioid-Related Disorders[Mesh] OR Opioid-Related Disorder*[tiab] OR Opioid Use Disorder*[tiab] OR opioid addiction[tiab] OR opioid dependence[tiab] OR opioid dependent[tiab] OR opioid abuse*[tiab] OR opioid addict*[tiab] OR opioid misuse[tiab] OR (opioid*[ti] AND (addict*[ti] OR dependen*[ti] OR abus*[ti] OR misuse*[ti])) OR Opiate-Related Disorder*[tiab] OR Opiate Use Disorder*[tiab] OR opiate addict*[tiab] OR opiate dependen*[tiab] OR opiate abuse*[tiab] OR opiate misuse[tiab] OR	27877

		((opioid*[ti] OR opiate[ti] OR morphine[ti] OR opium[ti]) AND (addict*[ti] OR dependen*[ti] OR abus*[ti] OR misuse*[ti] OR illicit[tiab]))	
5.		3 OR 4	39812
6.	Mesh/FT	"Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR Discontinue*[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinuing[tiab] OR withdraw*[tiab] OR taper[tiab] OR tapering[tiab] OR reduction[tiab] OR reduce[tiab] OR reducing[tiab] OR detoxificat*[tiab] OR weaning[tiab] OR lower dose*[tiab] OR cessation[tiab]	1880866
7.		5 AND 6	11647
8.		7 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2014/01/01 Danish, Swedish, Norwegian, English.	**143**
9.		7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, Danish, Swedish, Norwegian, English	**168**
10.		7 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**70**

Cochrane 2012-05-28

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-05-28			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.		Analgesics, Opioid *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Oxycodone *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Hydromorphone *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Codeine *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Fentanyl *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Tramadol *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)*	CDSR: 14 DARE: 55 Central: 1753 HTA: 0
2.		((discontinuing OR discontinuation OR discontinue OR withdrawal OR addiction OR dependence):ti	CDSR: 154 DARE: 392 Central: 11939 HTA: 108
3.		("opioid analgesics" OR oxycodone OR hydromorphone OR codeine OR fentanyl OR tramadol) :ti and (discontinuation OR discontinuing OR withdrawal OR dependence OR depending OR addiction):ti	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 18 HTA: 1
4.		"prescription opioid" or "prescription opioids" or "prescription opiate" or "prescription opiates":ti,ab,kw	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 23 HTA: 0
5.		(1 AND 2) OR 3 OR 4	CDSR: 0 DARE: 7

			Central:84 HTA: 1
6.		Opioid-Related Disorders *explode all trees with qualifiers: DT,TH (drug therapy, therapy)* OR Substance Withdrawal Syndrome *explode all trees with qualifiers: DT,TH (drug therapy, therapy)* OR Drug Administration Schedule *explode* OR Methadone *explode* OR Buprenorphine *explode* OR Clonidine *explode* OR Naltrexone *explode*	CDSR: 39 DARE: 68 Central: 3566 HTA: 22
7.		(taper OR tapering OR "gradual dose reduction" OR carbamazepine):ti,ab,kw or "pharmacological treatment" OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological therapies" OR "pharmacological intervention" OR "pharmacological interventions" OR "pharmacologic treatment" OR "pharmacologic therapy" OR "pharmacologic therapies" OR "pharmacologic intervention" OR "pharmacologic interventions" OR pharmacotherapy OR "drug therapy":ti OR (methadone OR buprenorphine OR clonidine OR lofexidine OR naltrexone):ti	CDSR: 189 DARE: 184 Central: 7866 HTA: 54
8.		5 OR 6	CDSR: 212 DARE: 213 Central: 9041 HTA: 63
9.		4 AND 7	CDSR: 0 DARE: **1** Central: **37** HTA: 0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
FT = Fritextterm/er
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Only this term = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Cochrane 2018-02-27

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-02-27
Ämne: Rad: C42 Nedtrappning vid opioidanalgetikaberoende

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees	11678
2.	FT	"opioid therapy" or "opioid analgesics" or "opioid treatment" or "long-term opioid" or LTOT:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	986

3.		1 OR 2	7289
4.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees OR MeSH descriptor: [Prescription Drug Misuse] explode all trees OR addict* or dependen* or abus* or misuse*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	60122
5.		3 AND 4	771
6.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees OR "Opioid-Related Disorder*" or "Opioid Use Disorder*" or "opioid addiction" or "opioid dependen*" or "opioid abuse*" or "opioid addict*" or "opioid misuse":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2188
7.		5 OR 6	2561
8.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Substance Withdrawal Syndrome] explode all trees OR Discontinue* or discontinuation or discontinuing or withdraw* or taper or tapering or reduction or reduce or reducing or detoxificat* or weaning or lower dose* or cessation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	356282
9.	FT	pain or prescription or prescribed:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	127156
10.		7 AND 8 AND 9 Publication Year from 2014	**211** **CDSR 12** **CENTRAL 198** **HTA 1**

Rad: C43

Tillstånd: Opioidberoende (analgetika)

Åtgärd: Läkemedelsassisterad behandling med buprenorfin-naloxon

Granskare: Tove Abrahamsson

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Opioidanvändning (urinanalys)	Kvarstannande i behandling	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Nielsen et al., 2016 [1]	SÖ, inkl 3 RCT	248 patienter. Beroende av opioidanalgetika (enligt DSM-IV). Två RCT (195 patienter) exkluderade patienter med opioidkrävande smärttillstånd. Majoriteten av patienterna har således inte ett aktuellt opioidkrävande smärttillstånd. Medelålder i studierna 20,0-31,4, andel män 58-75%.	I: Substitutionsbehandling med buprenorfin-naloxon. (110) K: Ingen substitutionsbehandling (nedtrappning (83) eller hänvisning till beroendevård +/- brief intervention(55)). (138)	Opioidpositivt urinprov i slutet av behandlingen (sista veckan). (3 RCT, 206 pat) I: 42% K: 61,5% RR: 0,63 (95% CI: 0,43-0,91)	Andel patienter som är kvar i behandling vid slutet av behandlingsperioden. (3 RCT, 247 pat) I: 75,5% K: 26,3% RR (non-event): 0,33 (95% CI: 0,23-0,47)	Låg risk för selektionsbias och rapporteringsbias, hög risk för behandlingsbias och bedömningsbias (ingen blindning, dock utfallsmått okänsliga för bedömningsbias), medelhög-hög risk för bortfallsbias. Samantaget medelhög risk för bias.	Cochrane-review. En av de inkluderade studierna inkluderade ungdomar 15-21 (medelålder 20) år (n=53). Uppföljningstid: 30 dagar - 14 veckor.

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk	Relativ effekt/-riskreduktion	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Opioidanvändning (opioidpositiva urinprover, %)	206 [1]	30 - 83%	- 7-40 procentenheter	RR: 0,63 (95% CI: 0,43-0,91)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	Studiekvalitet (-2)	Ingen blindning. (Utfallsmåttet dock okänsligt för bias.) Korta uppföljningstider. Få studier med litet antal patienter totalt. Stort bortfall i 2 av studierna. Evidensgraderingen bygger på den evidensgradering enligt GRADE som gjordes i Cochranerapporten. Utöver Cochranes bedömning bedöms de ingående studierna ha korta uppföljningstider.
Kvarstannande i behandling (%)	247 (1) [1]	11-44%	+41-62 procentenheter	RR (non-event): 0,33 (95% CI: 0,23-0,47)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	Studiekvalitet (-2)	Ingen blindning. (Utfallsmåttet dock okänsligt för bias.) Korta uppföljningstider. Få studier med litet antal patienter totalt. RR 0,33. Evidensgraderingen bygger på den evidens-gradering enligt GRADE som gjor-des i Cochranerapporten. Utöver Cochranes bedömning bedöms

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk	Relativ effekt/-riskreduktion	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							de ingående studierna ha korta uppföljningstider.

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Opioidanvändning (andel opioidpositiva urinprover under sista veckan av behandlingen)		
Design	**Alternativ**	**Utgångsvärde**	**Kommentar**
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)	⊕⊕⊕⊕	3 RCT, n=206
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕◯◯)		
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. avdrag**	**Kommentar**
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)	Inga brister (inget avdrag)		Ingen blindning. (Utfallsmåttet dock okänsligt för bias.) Korta uppföljningtider. Få studier med litet antal patienter totalt. Stort bortfall i 2 av studierna.
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)	x	
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)	x	En studie inkluderade även barn under 18, men medelåldern var 20 år.
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)	x	Låg statistisk heterogenitet I^2=17%.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Stor heterogenitet (-1)		
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)		Alla de ingående studierna visar en effekt av interventionen, men spridningen är relativt stor i den sammanvägda effekten.
	Vissa problem (ev. avdrag)	x	
	Oprecisa data (-1)		
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)		Publikationsbias kan inte uteslutas.
	Vissa risker (ev. avdrag)	x	
	Stor risk för bias (-1)		
	Mycket stor risk för bias (-2)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. uppgradering**	**Kommentar**
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant	x	
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-responssamband	Inte relevant	x	
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant	x	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (⊕⊕⊕⊕)		
	Måttligt starkt (⊕⊕⊕◯)		
	Begränsat (⊕⊕◯◯)	⊕⊕◯◯	

	Otillräckligt (⊕◯◯◯)		

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	Kvarstannande i behandling		
Design	**Alternativ**	**Utgångsvärde**	**Kommentar**
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)	⊕⊕⊕⊕	3 RCT, n=247
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕◯◯)		
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. avdrag**	**Kommentar**
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)	Inga brister (inget avdrag)		Ingen blindning. (Utfallsmåttet dock okänsligt för bias.) Korta uppföljningtider. Få studier med litet antal patienter totalt.
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)	x	
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)	x	En studie inkluderade även barn under 18, men medelåldern var 20 år.
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)	x	Låg statistisk heterogenitet I^2=8%.
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Stor heterogenitet (-1)		
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)	x	
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)		Publikationsbias kan inte uteslutas.
	Vissa risker (ev. avdrag)	x	
	Stor risk för bias (-1)		
	Mycket stor risk för bias (-2)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	x	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. uppgradering**	**Kommentar**
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant	x	
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-responssamband	Inte relevant	x	
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant	x	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (⊕⊕⊕⊕)		
	Måttligt starkt (⊕⊕⊕◯)		
	Begränsat (⊕⊕◯◯)	⊕⊕◯◯	

	Otillräckligt (⊕○○○)		

Litteratursökning

Pubmed 2012-05-25

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-05-25			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
7.		(("Analgesics, Opioid/adverse effects"[Majr] OR "Oxycodone/adverse effects"[Mesh] OR "Hydromorphone/adverse effects"[Mesh] OR "Codeine/adverse effects"[Mesh] OR "Fentanyl/adverse effects"[Mesh] OR "Tramadol/adverse effects"[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab])) OR ((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti])) OR (prescription opioid[tiab] OR prescription opioids[tiab] OR prescription opiate[tiab] OR prescription opiates[tiab])	2011
8.		"Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[Mesh] OR Substance Withdrawal Syndrome/therapy[Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR Taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab]	189674
9.		1 AND 2	491
10.		3 Humans, Review, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Swedish, Norwegian, English, Danish, Young Adult: 19-24 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, Adult: 19-44 years, Adult: 19+ years, Adolescent: 13-18 years, 80 and over: 80+ years	**17**
11.		3 Humans; Randomized Controlled Trial; Swedish; Norwegian; English; Danish; Young Adult: 19-24 years; Middle Aged: 45-64 years; Middle Aged + Aged: 45+ years; Aged: 65+ years; Adult: 19-44	**27**

		years; Adult: 19+ years; Adolescent: 13-18 years; 80 and over: 80+ years	
Komplettering 2012-10-12			
12.		(1 AND 2) NOT (Animals[MeSH] NOT Humans[MeSH]) Swedish, Norwegian, English, Danish	**437**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er
Tiab= söker i title- och abstractfälten
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Pubmed uppdateringssökning 2013-10-31

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2013-10-31			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
13.	MH	("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "Oxycodone"[Mesh] OR "Hydromorphone"[Mesh] OR "Codeine"[Mesh] OR "Fentanyl"[Mesh] OR "Tramadol "[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab])	6320
14.	FT	(opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti])	159
15.	FT	prescription opioid[tiab] OR prescription opioids[tiab] OR prescription opiate[tiab] OR prescription opiates[tiab] OR prescription pill abuse[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill dependence[tiab] OR prescription drug abuse[tiab] OR prescription drug addiction[tiab] OR prescription drug dependence[tiab] OR "Prescription Drug Misuse"[Mesh]	8072
16.		prescription pill[ti] AND (abuse[ti] OR addicition[ti] OR dependence[ti])	0
17.		prescription drug[ti] AND (abuse[ti] OR addicition[ti] OR dependence[ti])	138
18.		1-5 (OR)	13604
19.		"Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR Taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR	202917

		drug therapy[tiab] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab]	
20.		6 AND 7	2987
21.		8 AND Filters activated: Systematic Reviews	**95**
22.		8 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Humans	**198**
23.		randomized[ti] OR randomized control*[tiab] OR RCT[ti]	115960
24.		8 AND 11 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**11**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
FT = Fritextterm/er
Tiab= söker i title- och abstractfälten
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Pubmed kompletteringssökning 2014-01-23

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-01-23			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
12.	MeSH, FT	(("Analgesics, Opioid/adverse effects"[Majr] OR "Oxycodone/adverse effects"[Mesh] OR "Hydromorphone/adverse effects"[Mesh] OR "Codeine/adverse effects"[Mesh] OR "Fentanyl/adverse effects"[Mesh] OR "Tramadol/adverse effects"[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab]))	1615
13.	FT	((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti]))	160
14.	MeSH, FT	"Prescription Drug Misuse"[Mesh] OR prescription opioid*[tiab] OR prescription opiate*[tiab] OR prescription pill abus*[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill depend*[tiab] OR prescription drug abus*[tiab] OR prescription drug addiction[tiab] OR prescription drug depend*[tiab] OR prescribed opi*[tiab]	8338
15.	FT	((prescription pill*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti]))	0
16.	FT	((prescription drug*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti]))	186
17.		1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	9598
18.	MeSH	"Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh]	121487

19.	FT	taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab]	108572
20.		7 OR 8	205082
21.		6 AND 9	1379
22.		10 Filters: Filters: Publication date from 2012/05/25	**204**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Sökstäng: ((((((((("Analgesics, Opioid/adverse effects"[Majr] OR "Oxycodone/adverse effects"[Mesh] OR "Hydromorphone/adverse effects"[Mesh] OR "Codeine/adverse effects"[Mesh] OR "Fentanyl/adverse effects"[Mesh] OR "Tramadol/adverse effects"[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab])))))) OR ((((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti])))))) OR (("Prescription Drug Misuse"[Mesh] OR prescription opioid*[tiab] OR prescription opiate*[tiab] OR prescription pill abus*[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill depend*[tiab] OR prescription drug abus*[tiab] OR prescription drug addiction[tiab] OR prescription drug depend*[tiab]))) OR (((prescription drug*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti])))))) AND ((((("Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh]))) OR (taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab]))

Pubmed uppdateringssökning 2014-02-04

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-02-04			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
14.		("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "Oxycodone"[Mesh] OR "Hydromorphone"[Mesh] OR "Codeine"[Mesh] OR "Fentanyl"[Mesh] OR "Tramadol"[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab])	6159
15.		(((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]))) AND ((abus*[ti] OR discontinu*[ti] OR withdraw*[ti] OR depend*[ti] OR addict*[ti]))	358

16.		("Prescription Drug Misuse"[Mesh] OR prescription opioid*[tiab] OR prescription opiate*[tiab] OR prescription pill abus*[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill depend*[tiab] OR prescription drug abus*[tiab] OR prescription drug addiction[tiab] OR prescription drug depend*[tiab] OR prescribed opioid abus*[tiab] OR prescribed opiate abus*[tiab] OR prescribed opioid depend*[tiab] OR prescribed opiate depend*[tiab] OR prescribed opioid addict*[tiab] OR prescribed opiate addict*[tiab])	8576
17.		((prescription pill*[ti] OR prescription opi*[ti] OR prescription drug*[ti] OR analge*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti]))	920
18.			14419
19.		"Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh]	121615
20.		(taper*[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR intervention*[ti] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab])	192607
21.		6 OR 7	288558
22.		5 AND 8	3201
23.		9 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) Filters: English; Danish; Norwegian; Swedish	2626
24.		9 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) Filters: English; Danish; Norwegian; Swedish, Systematic Reviews	**99**
25.		9 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) Filters: English; Danish; Norwegian; Swedish, Randomized Controlled Trial	**210**
26.		10 NOT (11 OR 12)	**2318**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Söksträng: (((((((("Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh]))) OR ((taper*[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR intervention*[ti] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab])))) AND (((((((("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "Oxycodone"[Mesh] OR "Hydromorphone"[Mesh] OR "Codeine"[Mesh] OR "Fentanyl"[Mesh] OR "Tramadol "[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab]))) OR ((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti]))) OR (("Prescription Drug Misuse"[Mesh] OR prescription opioid*[tiab] OR prescription opiate*[tiab] OR prescription pill abus*[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill depend*[tiab] OR prescription drug abus*[tiab] OR prescription drug addiction[tiab] OR prescription drug depend*[tiab] OR prescribed opi*[tiab]))) OR (((prescription pill*[ti] OR prescription opi*[ti] OR prescription drug*[ti] OR analge*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti])))))) NOT (("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh])

Pubmed 2018-02-27

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-27
Ämne: Rad: C43
Tillstånd: Opioidanalgetikaberoende
Åtgärd: Läkemedelsassisterad behandling med buprenorfin-naloxon

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Analgesics, Opioid"[Majr] OR "Oxycodone"[Mesh] OR "Hydromorphone"[Mesh] OR "Codeine"[Mesh] OR "Fentanyl"[Mesh] OR "Tramadol "[Mesh] OR "Morphine"[Mesh] OR opioid[ti] OR opioid therapy[tiab] OR opioid analgesics[tiab] OR opioid treatment[tiab] OR long-term opioid[tiab] OR LTOT[tiab] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti] OR morphine[ti]	92827
2.	Mesh/FT	Opioid-Related Disorders[Mesh] OR "Prescription Drug Misuse"[Mesh] OR addict*[tiab] OR dependen*[tiab] OR abus*[tiab] OR misuse*[tiab]	1680733
3.		1 AND 2	23790
4.	Mesh/FT	Opioid-Related Disorders[Mesh] OR Opioid-Related Disorder*[tiab] OR Opioid Use Disorder*[tiab] OR opioid addiction[tiab] OR opioid dependence[tiab] OR opioid dependent[tiab] OR opioid abuse*[tiab] OR opioid addict*[tiab] OR opioid misuse[tiab] OR (opioid*[ti] AND (addict*[ti] OR dependen*[ti] OR abus*[ti] OR misuse*[ti])) OR Opiate-Related Disorder*[tiab] OR Opiate Use Disorder*[tiab] OR opiate addict*[tiab] OR opiate dependen*[tiab] OR opiate abuse*[tiab] OR opiate misuse[tiab] OR ((opioid*[ti] OR opiate[ti] OR morphine[ti] OR opium[ti]) AND (addict*[ti] OR dependen*[ti] OR abus*[ti] OR misuse*[ti] OR illicit[tiab]))	27877

5.		3 OR 4	39812
6.	Mesh	"Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/rehabilitation" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Buprenorphine, Naloxone Drug Combination"[Mesh] OR ("Naloxone"[Mesh] AND "Buprenorphine"[Mesh]) OR "Methadone"[Mesh]	25676
7.	FT	Opiate substitution[tiab] OR opioid substitution[tiab] OR opiate replacement[tiab] OR opioid replacement[tiab] OR medication-assisted[tiab] OR Buprenorphine[tiab] OR (Buprenorphine[tiab] AND naloxone[tiab]) OR suboxone[tiab] OR methadone[tiab]	6537
8.		6 OR 7	27698
9.		5 AND 8 Publication date from 2014/01/01	2764
10.		9 AND Filters activated: Systematic Reviews, Danish, Swedish, Norwegian, English.	**152**
		9 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Danish, Swedish, Norwegian, English	**245**
11.		9 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] Danish, Swedish, Norwegian, English	**46**

Cochrane 2012-05-28

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-05-28			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
10.		Analgesics, Opioid *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Oxycodone *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Hydromorphone *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Codeine *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Fentanyl *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Tramadol *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)*	CDSR: 14 DARE: 55 Central: 1753 HTA: 0
11.		((discontinuing OR discontinuation OR discontinue OR withdrawal OR addiction OR dependence):ti	CDSR: 154 DARE: 392 Central: 11939 HTA: 108
12.		("opioid analgesics" OR oxycodone OR hydromorphone OR codeine OR fentanyl OR tramadol) :ti and (discontinuation OR discontinuing OR withdrawal OR dependence OR depending OR addiction):ti	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 18 HTA: 1

13.		"prescription opioid" or "prescription opioids" or "prescription opiate" or "prescription opiates":ti,ab,kw	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 23 HTA: 0
14.		(1 AND 2) OR 3 OR 4	CDSR: 0 DARE: 7 Central:84 HTA: 1
15.		Opioid-Related Disorders *explode all trees with qualifiers: DT,TH (drug therapy, therapy)* OR Substance Withdrawal Syndrome *explode all trees with qualifiers: DT,TH (drug therapy, therapy)* OR Drug Administration Schedule *explode* OR Methadone *explode* OR Buprenorphine *explode* OR Clonidine *explode* OR Naltrexone *explode*	CDSR: 39 DARE: 68 Central: 3566 HTA: 22
16.		(taper OR tapering OR "gradual dose reduction" OR carbamazepine):ti,ab,kw or "pharmacological treatment" OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological therapies" OR "pharmacological intervention" OR "pharmacological interventions" OR "pharmacologic treatment" OR "pharmacologic therapy" OR "pharmacologic therapies" OR "pharmacologic intervention" OR "pharmacologic interventions" OR pharmacotherapy OR "drug therapy":ti OR (methadone OR buprenorphine OR clonidine OR lofexidine OR naltrexone):ti	CDSR: 189 DARE: 184 Central: 7866 HTA: 54
17.		5 OR 6	CDSR: 212 DARE: 213 Central: 9041 HTA: 63
18.		4 AND 7	CDSR: 0 DARE: **1** Central: **37** HTA: 0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
FT = Fritextterm/er
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Only this term = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Cochrane 2018-02-27

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-02-27
Ämne: Rad: C43 Läkemedelsbehandling med buprinorfine-naloxon vid opioidanalgetikaberoende

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees	11678
2.	FT	"opioid therapy" or "opioid analgesics" or "opioid treatment" or "long-term opioid" or LTOT:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	986
3.		1 OR 2	7289
4.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees OR MeSH descriptor: [Prescription Drug Misuse] explode all trees OR addict* or dependen* or abus* or misuse*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	60122
5.		3 AND 4	771
6.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees OR "Opioid-Related Disorder*" or "Opioid Use Disorder*" or "opioid addiction" or "opioid dependen*" or "opioid abuse*" or "opioid addict*" or "opioid misuse":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2188
7.		5 OR 6	2561
8.	Mesh	MeSH descriptor: [Substance Withdrawal Syndrome] explode all trees OR MeSH descriptor: [Opiate Substitution Treatment] explode all trees OR MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	3429
9.	FT	"Opiate substitution" OR "opioid substitution" OR "opiate replacement" OR "opioid replacement" OR "medication-assisted" OR Buprenorphine OR (Buprenorphine AND naloxone) OR suboxone OR methadoneti,ab,kw (Word variations have been searched)	3609
10.		8 OR 9	5299
11.	FT	pain or prescription or prescribed:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	127156
12.		7 AND 10 AND 11 Publication Year from 2014	**117** **CDSR 8** **CENTRAL 107** **HTA 2**

Rad: C44

Tillstånd: Opioidberoende (analgetika)

Åtgärd: Läkemedelsassisterad behandling med metadon

Granskare: Tove Abrahamsson (2015), Jonas Berge (2018)

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A: Kvarstannande i behandling (kontrollgrupp: buprenorfin)	Effektmått B: Urinprov positivt för opioider vid behandlingsslut (kontrollgrupp: buprenorfin)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Nielsen et al., 2016 [2]	SÖ, inkl 3 RCT	360 patienter. Beroende av opioidanalgetika (enligt DSM-IV, ICD-10, eller andra validerade kriterier). Medelålder i studierna 20,0-31,4, andel män 58-75%.	I: Behandling med metadon. K: Behandling med buprenorfin	K: 63,1 % (n = 198) (buprenorfin) I: 74,7% (n = 162) RR: 1.45 (0,82-2,56) p = 0,200	K: 43,6% (n = 117) (buprenorfin) I: 34,2% (n = 79) RR: 0,81 (0,56-1,18) p = 0,280	Låg risk för selektionsbias och rapporteringsbias, hög risk för behandlingsbias och bedömningsbias (ingen blindning, dock utfallsmått okänsliga för bedömningsbias), medelhög-hög risk för bortfallsbias. Sammantaget medelhög risk för bias.	Cochrane-review.

Summering av utfall från inkluderade studier

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk	Relativ effekt/-riskreduktion	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
A: Kvarstannande i behandling (%) Kontrollgrupp: buprenorfin	360 (3), #[2]	63,1%	-11,6 procentenheter	RR: 1,45 (0,82-2,56) p = 0,200	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕◯◯	Avdrag för heterogenitet (-1) Avdrag för oprecisa data (-1)	

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk	Relativ effekt/ riskreduktion	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
B: Urinprov positivt för opioider vid behandlingsslut. Kontrollgrupp: Buprenorfin	196 (2) #[2]	43,6%	11,4 procentenheter	RR: 0,81 (0,56-1,18) p = 0,280	⊕⊕◯◯	Avdrag för studiekvalitet (-1) Oprecisa data (-1)	

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet:	***A: Kvarstannande i behandling (%) Kontrollgrupp: buprenorfin***	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	3	
Antal personer	360	
Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja	

		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Alla studier var open label, en av studierna har begränsad redovisning av relevant information
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)	X	
	Allvarliga begränsningar (-1)		
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)		Signifikant heterogenitet.
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)	X	

Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		Konfidensintervall överlappar gränsen för kliniskt relevant effekt
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Effektmåttet:	***B* Urinprov positivt för opioider vid behandlingsslut. Kontrollgrupp: Buprenorfin**	
	Antal	Kommentarer
Antal studier	2	
Antal personer	196	

Är studierna sammanfattade i SÖ	Ja		
		Utgångsvärde	Kommentarer
Studiedesign	RCT (++++)	++++	
	Observationsstudie (++)		
		Ange ev. avdrag	Kommentarer
Studiekvalitet	Inga begränsningar (ej avdrag)		Alla studier var open label, en av studierna har begränsad redovisning av relevant information. Olika metoder för hur man tolkat uteblivna urinprover. En studie hade begränsad redovisning av relevant information.
	Vissa begränsningar (eventuellt avdrag)		
	Allvarliga begränsningar (-1)	X	
	Mycket allvarliga begränsningar (-2)		
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (ej avdrag)	X	
	Viss osäkerhet (eventuellt avdrag)		
	Osäkerhet (-1)		
	Påtaglig osäkerhet (-2)		
Överensstämmelse	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (eventuellt avdrag)		
	Bekymmersam heterogenitet (-1)		
Oprecisa data	Inga problem (ej avdrag)		

	Vissa problem (eventuellt avdrag)		Konfidensintervall överlappar gränsen för kliniskt relevant effekt
	Oprecisa data (-1)	X	
Publikations- och/eller rapporteringsbias	Inga problem (ej avdrag)	X	
	Vissa problem (eventuellt avdrag)		
	Klar risk för publikationsbias (-1)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
		Ange ev. uppgradering	Kommentarer
Effektstorlek	Ej relevant	X	
	Stor effekt (RR< 0,5 > 2)		
	Mycket stor effekt (RR< 0,2 > 5)		
Övriga kommentarer			
Summering av evidensstyrka	Starkt (++++) Måttligt starkt (+++) Begränsat (++) eller Otillräckligt (+) vetenskapligt underlag	++	

Litteratursökning

Pubmed 2012-05-25

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2012-05-25			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)

13.		(("Analgesics, Opioid/adverse effects"[Majr] OR "Oxycodone/adverse effects"[Mesh] OR "Hydromorphone/adverse effects"[Mesh] OR "Codeine/adverse effects"[Mesh] OR "Fentanyl/adverse effects"[Mesh] OR "Tramadol/adverse effects"[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab])) OR ((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti])) OR (prescription opioid[tiab] OR prescription opioids[tiab] OR prescription opiate[tiab] OR prescription opiates[tiab])	2011
14.		"Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy[Mesh] OR Substance Withdrawal Syndrome/therapy[Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR Taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR	189674

		"Naltrexone"[Mesh] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab]	
15.		1 AND 2	491
16.		3 Humans, Review, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Swedish, Norwegian, English, Danish, Young Adult: 19-24 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, Adult: 19-44 years, Adult: 19+ years, Adolescent: 13-18 years, 80 and over: 80+ years	**17**
17.		3 Humans; Randomized Controlled Trial; Swedish; Norwegian; English; Danish; Young Adult: 19-24 years; Middle Aged: 45-64 years; Middle Aged + Aged: 45+ years; Aged: 65+ years; Adult: 19-44 years; Adult: 19+ years; Adolescent: 13-18 years; 80 and over: 80+ years	**27**
Komplettering 2012-10-12			
18.		(1 AND 2) NOT (Animals[MeSH] NOT Humans[MeSH]) Swedish, Norwegian, English, Danish	**437**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

Tiab= söker i title- och abstractfälten

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Pubmed uppdateringssökning 2013-10-31

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2013-10-31			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
25.	MH	("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "Oxycodone"[Mesh] OR "Hydromorphone"[Mesh] OR "Codeine"[Mesh] OR "Fentanyl"[Mesh] OR "Tramadol "[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab])	6320
26.	FT	(opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti])	159
27.	FT	prescription opioid[tiab] OR prescription opioids[tiab] OR prescription opiate[tiab] OR prescription opiates[tiab] OR prescription pill abuse[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill dependence[tiab] OR prescription drug abuse[tiab] OR prescription drug addiction[tiab] OR prescription drug dependence[tiab] OR "Prescription Drug Misuse"[Mesh]	8072
28.		prescription pill[ti] AND (abuse[ti] OR addicition[ti] OR dependence[ti])	0
29.		prescription drug[ti] AND (abuse[ti] OR addicition[ti] OR dependence[ti])	138
30.		1-5 (OR)	13604
31.		"Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy" [Mesh] OR "Substance Withdrawal	202917

		Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR Taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab]	
32.		6 AND 7	2987
33.		8 AND Filters activated: Systematic Reviews	**95**
34.		8 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Humans	**198**
35.		randomized[ti] OR randomized control*[tiab] OR RCT[ti]	115960
36.		8 AND 11 Filters activated: Publication date from 2012/01/01	**11**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

Tiab= söker i title- och abstractfälten

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

Pubmed kompletteringssökning 2014-01-23

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-01-23			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
23.	MeSH, FT	(("Analgesics, Opioid/adverse effects"[Majr] OR "Oxycodone/adverse effects"[Mesh] OR "Hydromorphone/adverse effects"[Mesh] OR "Codeine/adverse effects"[Mesh] OR "Fentanyl/adverse effects"[Mesh] OR "Tramadol/adverse effects"[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab]))	1615
24.	FT	((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti]))	160
25.	MeSH, FT	"Prescription Drug Misuse"[Mesh] OR prescription opioid*[tiab] OR prescription opiate*[tiab] OR prescription pill abus*[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill depend*[tiab] OR prescription drug abus*[tiab] OR prescription drug addiction[tiab] OR prescription drug depend*[tiab] OR prescribed opi*[tiab]	8338
26.	FT	((prescription pill*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti]))	0
27.	FT	((prescription drug*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti]))	186
28.		1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	9598
29.	MeSH	"Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy"	121487

		[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh]	
30.	FT	taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab]	108572
31.		7 OR 8	205082
32.		6 AND 9	1379
33.		10 Filters: Filters: Publication date from 2012/05/25	**204**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Söksträng: ((((((((("Analgesics, Opioid/adverse effects"[Majr] OR "Oxycodone/adverse effects"[Mesh] OR "Hydromorphone/adverse effects"[Mesh] OR "Codeine/adverse effects"[Mesh] OR "Fentanyl/adverse effects"[Mesh] OR "Tramadol/adverse effects"[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab])))))) OR ((((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti])))))) OR (("Prescription

Drug Misuse"[Mesh] OR prescription opioid*[tiab] OR prescription opiate*[tiab] OR prescription pill abus*[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill depend*[tiab] OR prescription drug abus*[tiab] OR prescription drug addiction[tiab] OR prescription drug depend*[tiab]))) OR (((prescription drug*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti])))))) AND ((((("Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh])))) OR (taper[tiab] OR tapering[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab]))

Pubmed uppdateringssökning 2014-02-04

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-02-04

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
27.		("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "Oxycodone"[Mesh] OR "Hydromorphone"[Mesh] OR "Codeine"[Mesh] OR "Fentanyl"[Mesh] OR "Tramadol "[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab])	6159
28.		(((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]))) AND ((abus*[ti] OR discontinu*[ti] OR withdraw*[ti] OR depend*[ti] OR addict*[ti]))	358
29.		("Prescription Drug Misuse"[Mesh] OR prescription opioid*[tiab] OR prescription opiate*[tiab] OR prescription pill abus*[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill depend*[tiab] OR prescription drug abus*[tiab] OR prescription drug	8576

		addiction[tiab] OR prescription drug depend*[tiab] OR prescribed opioid abus*[tiab] OR prescribed opiate abus*[tiab] OR prescribed opioid depend*[tiab] OR prescribed opiate depend*[tiab] OR prescribed opioid addict*[tiab] OR prescribed opiate addict*[tiab])	
30.		((prescription pill*[ti] OR prescription opi*[ti] OR prescription drug*[ti] OR analge*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti]))	920
31.			14419
32.		"Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh]	121615
33.		(taper*[tiab] OR gradual dose reduction[tiab] OR intervention*[ti] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharma-	192607

		cotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab])	
34.		6 OR 7	288558
35.		5 AND 8	3201
36.		9 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) Filters: English; Danish; Norwegian; Swedish	2626
37.		9 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) Filters: English; Danish; Norwegian; Swedish, Systematic Reviews	**99**
38.		9 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) Filters: English; Danish; Norwegian; Swedish, Randomized Controlled Trial	**210**
39.		10 NOT (11 OR 12)	**2318**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Söksträng: (((((("Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/drug therapy" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh] OR "Methadone"[Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh]))) OR ((taper*[tiab] OR gradual

dose reduction[tiab] OR intervention*[ti] OR pharmacological treatment[tiab] OR pharmacological therapy[tiab] OR pharmacological therapies[tiab] OR pharmacological intervention[tiab] OR pharmacological interventions[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic therapies[tiab] OR pharmacologic intervention[tiab] OR pharmacologic interventions[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therapy[tiab] OR methadone[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR clonidine[tiab] OR lofexidine OR naltrexone[tiab]))))) AND (((((("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "Oxycodone"[Mesh] OR "Hydromorphone"[Mesh] OR "Codeine"[Mesh] OR "Fentanyl"[Mesh] OR "Tramadol "[Mesh]) AND (discontinuing[tiab] OR discontinuation[tiab] OR discontinue[tiab] OR withdrawal[tiab] OR "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] OR substance related disorders[MeSH] OR addiction[tiab] OR dependence[tiab]))) OR ((opioid analgesics[ti] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti]) AND (discontinuation[ti] OR discontinuing[ti] OR withdrawal[ti] OR dependence[ti] OR depending[ti] OR addiction[ti]))) OR (("Prescription Drug Misuse"[Mesh] OR prescription opioid*[tiab] OR prescription opiate*[tiab] OR prescription pill abus*[tiab] OR prescription pill addiction[tiab] OR prescription pill depend*[tiab] OR prescription drug abus*[tiab] OR prescription drug addiction[tiab] OR prescription drug depend*[tiab] OR prescribed opi*[tiab]))) OR (((prescription pill*[ti] OR prescription opi*[ti] OR prescription drug*[ti] OR analge*[ti]) AND (abus*[ti] OR addict*[ti] OR depend*[ti]))))))) NOT (("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh])

Pubmed 2018-02-27

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-02-27
Ämne: Rad: C43
Tillstånd: Opioidanalgetikaberoende
Åtgärd: Läkemedelsassisterad behandling med buprenorfin-naloxon

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Analgesics, Opioid"[Majr] OR "Oxycodone"[Mesh] OR "Hydromorphone"[Mesh] OR "Codeine"[Mesh] OR "Fentanyl"[Mesh] OR "Tramadol "[Mesh] OR "Morphine"[Mesh] OR opioid[ti] OR opioid therapy[tiab] OR opioid analgesics[tiab] OR opioid treatment[tiab] OR long-term opioid[tiab] OR LTOT[tiab] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti] OR morphine[ti]	92827
2.	Mesh/FT	Opioid-Related Disorders[Mesh] OR "Prescription Drug Misuse"[Mesh] OR addict*[tiab] OR dependen*[tiab] OR abus*[tiab] OR misuse*[tiab]	1680733

3.		1 AND 2	23790
4.	Mesh/FT	Opioid-Related Disorders[Mesh] OR Opioid-Related Disorder*[tiab] OR Opioid Use Disorder*[tiab] OR opioid addiction[tiab] OR opioid dependence[tiab] OR opioid dependent[tiab] OR opioid abuse*[tiab] OR opioid addict*[tiab] OR opioid misuse[tiab] OR (opioid*[ti] AND (addict*[ti] OR dependen*[ti] OR abus*[ti] OR misuse*[ti])) OR Opiate-Related Disorder*[tiab] OR Opiate Use Disorder*[tiab] OR opiate addict*[tiab] OR opiate dependen*[tiab] OR opiate abuse*[tiab] OR opiate misuse[tiab] OR ((opioid*[ti] OR opiate[ti] OR morphine[ti] OR opium[ti]) AND (addict*[ti] OR dependen*[ti] OR abus*[ti] OR misuse*[ti] OR illicit[tiab]))	27877
5.		3 OR 4	39812
6.	Mesh	"Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders/therapy"[Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/rehabilitation" [Mesh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/therapy" [Mesh] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR "Buprenorphine, Naloxone Drug Combination"[Mesh] OR ("Naloxone"[Mesh] AND "Buprenorphine"[Mesh]) OR "Methadone"[Mesh]	25676
7.	FT	Opiate substitution[tiab] OR opioid substitution[tiab] OR opiate replacement[tiab] OR opioid replacement[tiab] OR medication-assisted[tiab] OR Buprenorphine[tiab] OR (Buprenorphine[tiab] AND naloxone[tiab]) OR suboxone[tiab] OR methadone[tiab]	6537
8.		6 OR 7	27698
9.		5 AND 8 Publication date from 2014/01/01	2764
10.		9 AND Filters activated: Systematic Reviews, Danish, Swedish, Norwegian, English.	**152**

	9 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Danish, Swedish, Norwegian, English	**245**
11.	9 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] Danish, Swedish, Norwegian, English	**46**

Cochrane 2012-05-28

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2012-05-28			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
19.		Analgesics, Opioid *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Oxycodone *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Hydromorphone *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Codeine *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Fentanyl *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)* OR Tramadol *explode all trees with qualifier: AE (adverse effects)*	CDSR: 14 DARE: 55 Central: 1753 HTA: 0
20.		((discontinuing OR discontinuation OR discontinue OR withdrawal OR addiction OR dependence):ti	CDSR: 154 DARE: 392 Central: 11939 HTA: 108

21.		("opioid analgesics" OR oxycodone OR hydromorphone OR codeine OR fentanyl OR tramadol) :ti and (discontinuation OR discontinuing OR withdrawal OR dependence OR depending OR addiction):ti	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 18 HTA: 1
22.		"prescription opioid" or "prescription opioids" or "prescription opiate" or "prescription opiates":ti,ab,kw	CDSR: 0 DARE: 0 Central: 23 HTA: 0
23.		(1 AND 2) OR 3 OR 4	CDSR: 0 DARE: 7 Central:84 HTA: 1
24.		Opioid-Related Disorders *explode all trees with qualifiers: DT,TH (drug therapy, therapy)* OR Substance Withdrawal Syndrome *explode all trees with qualifiers: DT,TH (drug therapy, therapy)* OR Drug Administration Schedule *explode* OR Methadone *explode* OR Buprenorphine *explode* OR Clonidine *explode* OR Naltrexone *explode*	CDSR: 39 DARE: 68 Central: 3566 HTA: 22
25.		(taper OR tapering OR "gradual dose reduction" OR carbamazepine):ti,ab,kw or "pharmacological treatment" OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological therapies" OR "pharmacological intervention" OR "pharmacological interventions" OR "pharmacologic treatment" OR "pharmacologic therapy" OR "pharmacologic therapies" OR	CDSR: 189 DARE: 184 Central: 7866 HTA: 54

		"pharmacologic intervention" OR "pharmacologic interventions" OR pharmacotherapy OR "drug therapy":ti OR (methadone OR buprenorphine OR clonidine OR lofexidine OR naltrexone):ti	
26.		5 OR 6	CDSR: 212 DARE: 213 Central: 9041 HTA: 63
27.		4 AND 7	CDSR: 0 DARE: **1** Central: **37** HTA: 0

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
FT = Fritextterm/er
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Only this term = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Cochrane 2018-02-27

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-02-27
Ämne: Rad: C43 Läkemedelsbehandling med buprinorfine-naloxon vid opioidanalgetikaberoende
Sökning gjord av: Natalia Berg

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees	11678

2.	FT	"opioid therapy" or "opioid analgesics" or "opioid treatment" or "long-term opioid" or LTOT:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	986
3.		1 OR 2	7289
4.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees OR MeSH descriptor: [Prescription Drug Misuse] explode all trees OR addict* or dependen* or abus* or misuse*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	60122
5.		3 AND 4	771
6.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees OR "Opioid-Related Disorder*" or "Opioid Use Disorder*" or "opioid addiction" or "opioid dependen*" or "opioid abuse*" or "opioid addict*" or "opioid misuse":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2188
7.		5 OR 6	2561
8.	Mesh	MeSH descriptor: [Substance Withdrawal Syndrome] explode all trees OR MeSH descriptor: [Opiate Substitution Treatment] explode all trees OR MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	3429
9.	FT	“Opiate substitution” OR “opioid substitution” OR “opiate replacement” OR “opioid replacement” OR “medication-assisted” OR Buprenorphine OR (Buprenorphine AND naloxone) OR suboxone OR methadoneti,ab,kw (Word variations have been searched)	3609
10.		8 OR 9	5299
11.	FT	pain or prescription or prescribed:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	127156
12.		7 AND 10 AND 11 Publication Year from 2014	**117** **CDSR 8** **CENTRAL 107** **HTA 2**

Rad: C45

Tillstånd: Opioidberoende med risk för överdos

Åtgärd: Naloxon och utbildningsinsats

Granskare: Jonas Berge och Anders Håkansson (2018)

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	102
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	13
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	2

Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A – opioidrelaterad död	Effektmått B – icke-dödlig opioidöverdos	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
1. Parmar et al., 2017, [8]	Open-label-RCT, 1 685 deltagare (varav 1 577 i analyserna). Personer som frisläpptes från fängelse fick ett N-ALIVE-paket med en dvd med instruktionsfilm för naloxoninjektion.	Personer med historia av intravenöst heroinmissbruk, i fängelse eller häkte i minst 7 dagar. 98 % män, 89 % var mellan 25 och 44 år. 64 %	K: N-Alive-paketet innehöll en dvd och en plånbok. I: N-Alive-paketet innehöll en dvd, en plånbok samt en förfylld spruta med naloxon 0,8 mg för intramuskulär administrering.	K: 0,1 % (n = 783) I: 0,4 % (n = 774) RR: 3,0 (0,3–29,0) p = 0,337		Låg risk för bias	

		i substitutions-behandling vid randomisering.					
2. Banta-Green et al., 2018, [9]	Open-label-RCT, 241 deltagare.	Personer med heroin- eller analgetikaberoende som fått akutsjukvård. 71 % män, medelålder 41,3 år. 79 % använde heroin och 29 % fick substitutionsbehandling. Patienterna följdes i upp till 1 064 dagar.	K: Får en informationsfolder om var man kan få tag på naloxon gratis eller att köpa på apotek. I: Överdosutbildning med en videofilm och guidning från en person med utbildning inom MI (motivational interview) samt ett kit innehållande bland annat två förfyllda sprutor med naloxon 2 mg/ml.	K: 4,8 % (n = 126) I: 1,7 % (n = 115) RR: 0,37 (0,07–1,77) p = 0,212	K: 21,5 % (n = 126) I: 19,2 % (n = 115) RR: 0,89 (0,54–1,48) p = 0,659	Låg risk för bias	

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
A – opioidrelaterad död	1 577 (1) # [8] 241 (1) # [9]	0,8 %	-0,2 procentenheter	RR: 0,76 (0,24–2,40) p = 0,640	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⨁◯◯◯	-3	Båda studierna verkar underdimensionerade för att hitta en verklig effekt. Allvarliga problem med oprecisa data (-2) samt vissa problem med studiekvalitet, heterogenitet, bristande överförbarhet, bristande överensstämmelse (-1).
B – icke-dödlig opioidöverdos	241 (1) #[9]	21,5 %	2,3 procentenheter	RR: 0,89 (0,54–1,48)	Begränsat vetenskapligt underlag	-2	Studien är underdimensionerad för att hitta en verklig effekt.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
				p = 0,659	⨁⨁◯◯		Problem med oprecisa data (-1) samt endast en RCT (-1).

Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	A: Opioidrelaterad död		
Design	**Alternativ**	**Utgångsvärde**	**Kommentar**
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)	⊕⊕⊕⊕	
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕◯◯)		
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. avdrag**	**Kommentar**
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)	Inga brister (inget avdrag)		I studie 1 kan samma person randomiseras två gånger om hen får ett nytt fängelsestraff.
	Vissa brister (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		En stor studie (1) avser kriminalvårdspopulation.
	Vissa brister (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)		
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)	X	
	Stor heterogenitet (-1)		
	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)		
	Mycket oprecisa data (-2)	X	
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)	X	
	Vissa risker (ev. avdrag)		
	Stor risk för bias (-1)		
	Mycket stor risk för bias (-2)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)		
	Ja (-1)	X	
Övriga kommentarer			
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. uppgradering**	**Kommentar**

Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktor er	Inte relevant	X	
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-responssamband	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktor er	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (⊕⊕⊕⊕)		
	Måttligt starkt (⊕⊕⊕◯)		
	Begränsat (⊕⊕◯◯)		
	Otillräckligt (⊕◯◯◯)	⊕◯◯◯	

Effektmått et:	Icke-dödlig opioidöverdos		
Design	**Alternativ**	**Utgångsvärde**	**Kommentar**
Studiedesign	RCT (⊕⊕⊕⊕)	⊕⊕⊕⊕	
	Observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕◯◯)		
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. avdrag**	**Kommentar**
Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, behandlings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)	Inga brister (inget avdrag)		
	Vissa brister (ev. avdrag)	X	
	Allvarliga brister (-1)		
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överförbarhet	Inga brister (inget avdrag)		Endast en RCT.
	Vissa brister (ev. avdrag)		
	Allvarliga brister (-1)	X	
	Mycket allvarliga brister (-2)		
Bristande överensstämmelse mellan studier	Inga problem (inget avdrag)	X	
	Viss heterogenitet (ev. avdrag)		
	Stor heterogenitet (-1)		

	Mycket stor heterogenitet (-2)		
Bristande precision	Inga problem (inget avdrag)		
	Vissa problem (ev. avdrag)		
	Oprecisa data (-1)	X	
	Mycket oprecisa data (-2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias	Inga risker (inget avdrag)	X	
	Vissa risker (ev. avdrag)		
	Stor risk för bias (-1)		
	Mycket stor risk för bias (-2)		
Räcker summan av smärre brister till nedgradering?	Nej (inget avdrag)	X	
	Ja (-1)		
Övriga kommentarer			
Kriterier	**Alternativ**	**Ange ev. uppgradering**	**Kommentar**
Stor eller mycket stor effekt och inga sannolika förväxlingsfaktorer	Inte relevant	X	
	RR < 0,5 eller RR > 2,0 (+1)		
	RR < 0,2 eller RR > 5,0 (+2)		
Tydligt Dos-responssamband	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Sannolik underskattning av effekten på grund av att hänsyn inte tagits till relevanta förväxlingsfaktorer	Inte relevant	X	
	Ja (+1)		
Summering av vetenskapligt underlag	Starkt (⊕⊕⊕⊕)		
	Måttligt starkt (⊕⊕⊕◯)		
	Begränsat (⊕⊕◯◯)	⊕⊕◯◯	
	Otillräckligt (⊕◯◯◯)		

Översikt av granskad studie som inte uppfyller definierat PICO

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Effektmått A - Opioidrelaterad död	Risk för systematiska fel (bias)
1. Walley et al., 2013, [10]	Interrupted time series-analys av överdosmortalitet i 19 olika regioner i Massachusetts, i förhållande till hur hög andel av befolkningen som år för år kumulativt hade inkluderats i interventionen (utbildning och utdelning av naloxon). Överdosmortalitet jämfördes mellan regioner/år med hög grad av implementering och regioner/år med låg grad av implementering, jämfört med regioner/år utan implementering. Sambanden kontrollerades för bland annat sociodemografiska faktorer.	Hela befolkningen	HÖG: hög grad av implementering (> 100 involverade personer per 100 000 invånare) LÅG: låg grad av implementering (1–100 involverade per 100 000 invånare) K: ingen implementering av naloxonprogram (kontroll)	HÖG vs K: RR 0,54 (95% konfidensintervall 0,39-0,76) LÅG vs K: RR 0,73 (95% konfidensintervall 0,57-0,91)	Låg risk för bias

Litteratursökning

Cochrane

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-03-26
Ämne: Rad: C45 Förebygga opioidförgiftning med naloxon i kombination med utbildningsinsats
Sökning gjord av: Natalia Berg

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
49.	Mesh	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees OR MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees OR MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees OR MeSH descriptor: [Heroin] explode all trees OR MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees OR MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	13299
50.	FT	Opioid* or opiate* or fentanyl or heroin* or oxycodone or hydromorphone or codeine or fentanyl or tramadol or morphine:ti (Word variations have been searched)	13834
51.		1 OR 2	20085
52.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Drug Overdose] explode all trees	99
53.	FT	overdose* or death* or mortalit* or intoxicat*:ti (Word variations have been searched)	7808
54.	FT	"drug overdose":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	515
55.		4 OR 5 OR 6	8234
56.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Naloxone] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU] OR naloxone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2594
57.	Mesh	MeSH descriptor: [Health Education] explode all trees OR MeSH descriptor: [Program Evaluation] explode all trees OR MeSH descriptor: [Caregivers] explode all trees and with qualifier(s): [Education - ED]	20650
58.	FT	education OR educational OR educated OR training OR trained OR information OR informed OR program* OR “overdose prevention” OR take-home OR “peer-administration” OR family OR bystander*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	195521
59.		9 OR 10	196764
60.		3 AND 7 AND 8 AND 11	**24** **DARE 1** **CENTRAL 23**

PubMed

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-03-22
Ämne: Rad: C45 Förebygga opioidförgiftning med naloxon i kombination med utbildningsinsats
Sökning gjord av: Natalia Berg

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	Opioid-Related Disorders[Mesh] OR "Analgesics, Opioid/adverse effects"[Mesh] OR "Analgesics, Opioid/poisoning"[Mesh] OR	139144

		"Fentanyl/poisoning"[Mesh] OR "Heroin/poisoning"[Mesh] OR "Buprenorphine/poisoning"[Mesh] OR "Oxycodone/poisoning "[Mesh] OR "Hydromorphone/poisoning "[Mesh] OR "Codeine/poisoning "[Mesh] OR "Tramadol/poisoning "[Mesh] OR "Morphine/poisoning "[Mesh] OR Methadone/poisoning OR Opioid*[tiab] OR opiate*[tiab] OR fentanyl[tiab] OR heroin*[tiab] OR oxycodone[ti] OR hydromorphone[ti] OR codeine[ti] OR fentanyl[ti] OR tramadol[ti] OR morphine[ti]	
2.	Mesh/FT	"Drug Overdose"[Mesh] OR overdose*[tiab] OR death[tiab] OR mortality[tiab] OR intoxication[tiab]	1186525
3.	Mesh/FT	(("Antidotes"[Mesh] OR "Narcotic Antagonists" [Pharmacological Action]) AND "Naloxone"[Mesh:NoExp]) OR "Naloxone/administration and dosage"[Mesh:NoExp] OR "Naloxone/organization and administration"[Mesh:NoExp] OR "Naloxone/supply and distribution"[Mesh:NoExp] OR "Naloxone/therapeutic use"[Mesh:NoExp] OR naloxone[tiab] OR opioid antidote*[tiab]	25864
4.	Mesh/FT	"Health Education"[MeSH Terms] OR Patient Education as Topic [Mesh] OR Program Evaluation[Mesh] OR "Caregivers/education"[Mesh] OR education[tiab] OR educational[tiab] OR educated[tiab] OR training[tiab] OR trained[tiab] OR information[tiab] OR informed[tiab] OR program*[tiab] OR overdose prevention[tiab] OR take-home[tiab] OR peer-administration[tiab] OR family[tiab] OR bystander*[tiab]	3035549
5.		1 – 4 AND	430
6.		5 AND Filters activated: Systematic Reviews, Danish, Swedish, Norwegian, English.	**23**
7.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Danish, Swedish, Norwegian, English	**12**
8.		5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	**11**