Behandling av alkohol- och narkotikaproblem

Behandling av alkohol- och narkotikaproblem

En evidensbaserad kunskapssammanställning

Volym II

Augusti 2001

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering

The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) är en statlig myndighet som utvärderar sjukvårdens metoder. SBU analyserar nytta och kostnader för olika medicinska metoder och jämför vetenskapens ståndpunkt med svensk vårdpraxis. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas. Välkommen att besöka SBU:s hemsida på Internet, www.sbu.se

SBU ger ut tre serier av rapporter. I den första serien presenteras utvärderingar som utförts av SBU:s arbetsgrupper. Dessa utvärderingar åtföljs alltid av en syntes med förslag till åtgärder, utarbetade av SBU:s styrelse och råd. Denna rapportserie ges ut med *gula omslag*. I den andra serien, med *vita omslag*, presenteras aktuella kunskaper inom något område av sjukvården där behov av utvärdering kan föreligga. I samma serie ingår också svenska översättningar av kunskapssammanställningar som utförts i andra länder samt konferensrapporter. Den tredje serien, de *blå rapporterna*, är engelskspråkiga publikationer från SBU.

Denna rapport (nr 156/II) kan beställas från:

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm
Besöksadress: Tyrgatan 7
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
Internet: www.sbu.se • E-mail: info@sbu.se

Grafisk produktion av abc på mac
Tryckt av Elanders Graphic Systems, Stockholm 2001
ISBN 91-87890-73-9

Innehåll

Volym II

6. Psykosocial behandling av narkotikaberoende 11

7. Farmakologisk behandling av opioid- och kokainberoende 123

8. Graviditet, nyföddhetsperiod och missbruk 297

9. Ekonomisk utvärdering av missbrukarvård – en översikt 311

Appendix

I Presentation av projektgruppen och vetenskapliga granskare 397
II Checklista för kvalitet 401
III Riktlinjer för bedömning av effektstorlekar 403
IV Ordlista 407

Behandling av alkohol- och narkotikaproblem

En evidensbaserad kunskapssammanställning

SBU:s projektgrupp

Mats Berglund (ordförande)
Sten Thelander (projektsamordnare)
Sven Andréasson
Johan Franck
Mats Fridell
Ingrid Håkanson (projektassistent)
Björn Axel Johansson
Anna Lindgren
Björn Lindgren
Lars Nicklasson
Ulf Rydberg
Mikko Salaspuro
Agneta Öjehagen

Vetenskapliga granskare

Fanny Duckert
Lars Gunne
Marcus Heilig
Matti Hillbom
Onni Niemelä
Barbro Westerholm
Peter Gøtzsche

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

6. **Psykosocial behandling av narkotikaberoende**

Bakgrund

Begreppet psykosocial behandling är av relativt sent datum och har kommit att omfatta en rad sinsemellan ganska olikartade behandlingsformer med varierande teoretisk bakgrund, behandlingstid, behandlingsintensitet, krav på professionell utbildning samt inte minst skiftande mått på behandlingseffekt. Gemensamt är att samtliga behandlingar förutsätter någon typ av interpersonell påverkan, men denna kan genomföras individuellt eller i grupp liksom i öppenvård eller inom någon institution.

Fram till mitten av 1980-talet var miljöterapi av narkotikamissbruk, i USA främst opiatmissbruk och i Skandinavien amfetaminmissbruk, den helt dominerande behandlingsformen. Hela rörelsen gick under beteckningen ”terapeutiskt samhälle”. En annan, organisatoriskt orienterad beteckning, är *institutionell behandling*. I en översikt från 1996 identifierades dryga 300 undersökningar i främst engelskspråkig och skandinavisk litteratur. Med mer eller mindre god metodik värderades resultaten av olika former av institutionell behandling. Slutsatser från denna översikt kommenteras och jämförs med nyare randomiserade studier senare i texten [58].

Kliniska prövningar av specifika behandlingsmetoder har också gjorts inom ramen för organiserade behandlingsmiljöer, t ex på öppenvårdsmottagning för missbrukare eller på institution.

Sedan mitten av 1980-talet har en rad metodologiskt alltmer sofistikerade arbeten publicerats där olika mer eller mindre distinkt definierade psykosociala eller psykoterapeutiska behandlingsmetoder jämförts med andra psykoterapiformer. På senare år har studier också gjorts av kombi-

nationer med farmakologisk behandling. Alla utom en av de psykosociala studierna kring opiatmissbruk i detta arbete har t ex genomförts under pågående underhållsbehandling med metadon. Behovet av en institutionellt trygg miljö kring behandlingen vid prövningar av en metods effektivitet betonas också vid kliniska prövningar av psykofarmaka vid narkotikamissbruk. Möjligen komplicerar detta tolkningen av vad som är vitalt verksamma komponenter.

Antalet randomiserade kontrollerade studier (RCT) i olika databaser har ökat exponentiellt under det senaste decenniet. Totalt fyra randomiserade studier fanns registrerade under perioden 1966–1974. De ökade med ytterligare fem under perioden 1975–1979. Vid litteratursökningen fram till juni 1999 fanns drygt 800 studier, samtliga typer inkluderade. Dessa publikationer omfattar då såväl psykosociala och farmakologiska studier som andra interventioner mot narkotikamissbruk. Vissa studier har redovisats i mer än en publikation varför det ibland hänvisas till fler referenser än studier.

Psykosociala metoder – en översikt

I stora drag kan psykoterapimetoder indelas i tre huvudtyper. (a) *stödjande* metoder, (b) *omlärande* ofta benämnda *reedukativa* metoder samt (c) *rekonstruktiva* eller *psykodynamiskt orienterade* metoder efter Wolberg [171]. Den indelning som används i denna analys skiljer sig från Wolbergs modell genom att tre olika grundmodeller för psykoterapi: kognitiv terapi, familjeterapi och dynamisk terapi sammanförs under en samlad tredje kategori: psykoterapier. Med en sådan indelning aggregeras grupper av interventioner efter metodens komplexitet, krav på behandlarkompetens och dess generella målsättningar.

Stödjande behandlingsmetoder

Stödjande metoder har som syfte att återföra patienten till en känslomässig balans efter kris och sammanbrott. Vid missbruk är också drogfrihet ett mål. Symtomlindring och nya adekvata anpassningsstrategier är centrala målsättningar.

Metoder som inordnas under stödjande ansatser är bl a rådgivning, avslappning, akupunktur, miljöterapeutiska modeller, gestaltande terapiformer, suggestionsbehandling och "case–management", samt farmakologiska och somatiska behandlingsmetoder. I metaanalyserna senare i texten särskiljs rådgivning *utan manualstöd,* som då förs till de stödjande interventionerna från rådgivning *med manualstöd* vilken räknas till de omlärande metoderna. Anledningen till denna distinktion är att rådgivning med manualstöd som regel innefattar en specifik behandlingsintervention riktad mot missbruksbeteendet. Insatsen blir därför mer lik beteendeterapeutiska och kognitiva interventioner än vad som blir fallet vid icke manualbaserade interventioner.

Stödjande metoder omfattar en rad inbördes teoretiskt mycket olika former. Gemensamt är att de sällan anses utgöra ett huvudinslag i en behandlingsuppläggning, utan mer ses som ett komplement till andra insatser. Totalt redovisar Wolberg 36 varianter [171]. Stödjande metoder utövas av en rad yrkesgrupper med sinsemellan olika utbildningar. Någon särskild terapeutkompetens krävs inte, vilket därmed bättre motsvarar kompetensnivån hos den genomsnittlige missbruksbehandlaren. Därför skulle metoderna kunna förutsättas bli mer naturliga att använda av breda grupper av behandlare.

Institutionella behandlingsformer

Institutionella behandlingsformer, vanligen med miljöterapeutisk inriktning, är program som syftar till att ge ett stöd åt individen avseende drogfrihet och social förankring. Det är rimligt att se både tvångsbaserade och frivilliga miljöterapeutiska program utifrån detta perspektiv. I en genomgång från 1996 ingick över 300 utvärderingar av institutionell behandling [58]. Kvaliteten i översiktens empiriska material varierade dock och endast fem studier var randomiserade. Ett par studier använde dock korsvalideringsmetodik, vilket i princip är att jämställa med experimentell design inom behandlingsforskning. Av studierna i genomgången var ett fyrtiotal gjorda i Sverige under perioden 1965 till 1990. De flesta av dessa saknade kontrollgrupp.

Metodologiskt är det svårt att genomföra randomiserade kontrollerade studier på hela institutioner eller organisationer. Den främsta orsaken är att sådana varierar inbördes med för resultaten kritiska förhållanden, även om behandlingsinnehållet ytligt sett kan te sig identiskt rent ideologiskt, t ex genom gemensam beteckning. Detta beror på att kvaliteten i fråga om såväl *organisationsstruktur* (ledning, information, kunskapsnivå, rekrytering av personal, kontroll av kvalitet i omhändertagandet) och *urval* (typ av patienter/klienter, förekomst av psykisk störning m m) skiljer dem åt. För att säkra den externa validiteten i en genuin randomiserad studie skulle krävas ett representativt slumpmässigt urval av institutioner (så kallad ”cluster-randomisering”).

Gemensamt för miljöterapeutiska modeller är att de använder grupptryck som central påverkansform. Erfarenheter av arbete med psykotiska patienter inom miljöterapeutisk verksamhet under 1970- och 1980-talen visade dock att behovet av individualiserade insatser ökade ju svårare psykisk störning patienterna hade. Avgörande för resultatet tycks vara samspelet mellan grupprocess och individualisering i det dagliga praktiska arbetet. Att bortse från viktiga egenskaper hos patienterna som kön, psykisk störning m m ger större bortfall och selektivt dåliga resultat [58]. Uppgifter om eventuella psykiska störningar hos patienterna saknas dock i regel, vilket försvårar möjligheten att bedöma urvalsfaktorernas inverkan på resultaten och därmed jämförbarheten med andra liknande undersökningar. Diagnostiska data om personlighetsstörningar, vilka utgör den klart dominerande kategorin av psykiska problem hos drogmissbrukare, redovisas endast undantagsvis i studierna i den här översikten. Detta skapar problem med generaliserbarheten av resultaten.

Fridell delar in miljöterapeutiska institutioner för narkotikamissbrukare utifrån fyra organisationsteoretiska utgångspunkter [58]. För institutionsbehandling av narkotikamissbruk urskiljs för det första den klassiskt engelska modellen inspirerad av främst Maxwell Jones i England.

En helt annan utgångspunkt har de amerikanska modellerna: Synanon, Daytop, Phoenix House, m fl som alla utgör en direkt eller indirekt länk till självhjälpsrörelser som Anonyma Alkoholister och Anonyma Narkomaner, de senare med rötter tillbaka till religiösa rörelser som Oxford-

rörelsen på 1930-talet [58]. Vissa behandlingsformer bygger på livslångt deltagande, inte minst de självhjälpsorienterade varianterna, medan andra betraktas som behandlingsorienterade organisationer. Historien har på ett helt avgörande sätt lagt grunden för den organisatoriska särart som kommer till uttryck i ett starkt auktoritärt och karismatiskt ledarskap, en låg grad av professionalisering bland de anställda och ibland att institutionsvistelsen ses mer som en alternativ karriär än som en rehabilitering eller behandling i konventionell mening. Synen på missbruk som en sjukdom, obotlig men möjlig att lära sig leva med går således igen i synen på behandlingen. Minnesotamodellen med sin speciella tillämpning av 12-stegsmodellen är en sentida variant med en mer medveten professionalisering och ambitionen att behandla. Man ser fortsatt deltagande i Anonyma Alkoholister eller Anonyma Narkomaner som ett nödvändigt komplement. Denna verksamhet betraktas som ett slags ideell eftervård och gemenskap med betoning på grupptryck och socialt stöd.

Psykiatrisk miljöterapi är en tredje organisationsmodell med högre grad av professionalisering bland behandlarna, och för patienternas del en betoning på kortvariga och akuta insatser med symtomlindring och habilitering som mål, samt en stark reglering av verksamhetsformerna i lag och praxis [56,58]. Slutligen urskiljs miljöterapi inom tvångsvård, där i USA miljöterapeutiska program inom kriminalvården utvecklats. Österåkerprojektet i Sverige är en liknande verksamhet. Den svenska Hasselapedagogiken och LVU- och LVM-vården är andra svenska verksamheter vilka har narkotika- och alkoholmissbrukare med extrem psykosocial belastning som sina viktigaste målgrupper.

Strukturskapande interventioner

Struktur-, ram- och motivationsskapande aktiviteter studeras i fem randomiserade undersökningar omfattande 416 patienter [68,96,104, 134,154]. Dessa studier inkluderas inte i metaanalyserna då utfallskriterierna inte är desamma som i övriga undersökningar.

Andra stödjande interventions- och behandlingsmetoder

Case–management har från 1980-talet använts i ökande utsträckning inom narkomanvården i USA. Metoden är ett sätt att organisera nätverket av behandlare och anhöriga kring den enskilde patienten så att behandlingsmålen uppfylls. Arbetssättet är mer en organisationsform än en bestämd metodik. Rådgivning ("counseling") kan ingå inom ramen för case–management riktad mot problemområden som arbete, riskprevention mot HIV-smitta, information kring sexualvanor och injektionsvanor eller ge träning av specifika kapaciteter hos missbrukaren. Denna typ av "counseling" har inga likheter med den passivt stödjande psykoterapiform som förvirrande nog också kallas counseling. Att bättre ta hand om sina barn eller att bygga upp fungerande kontaktnät är exempel på mål för rådgivningen [171]. Sju studier med case–management omfattar 2 319 patienter [19,43,45,137,142,148,149].

En speciell kognitivt orienterad teknik, använd som stödjande intervention, är så kallad "nodelink mapping". I denna används visuell presentation av olika mål och delmål och man visar sådana metoder som ska leda fram till måluppfyllelse. Den här tekniken har bedömts ha särskilt intresse för patienter med läs- och skrivsvårigheter, svag verbal förmåga och uppmärksamhetsstörningar, eftersom patienter med främst de sistnämnda problemen ofta har svårare att tillägna sig muntliga utbyten. Metodiken beskrivs utförligt av bland annat Dansereau [43]. De fem studier som avhandlar case–management med "nodelink mapping" i experimentbetingelsen omfattar 1 319 patienter. Flera är gjorda på hemlösa personer i storstäder i USA, flera med anknytning till case–management metodik. Fyra studier med denna metodik omfattande 1 869 patienter ingår i metaanalysen [43,45,89,90,149].

Omlärande (reedukativa) behandlingsformer

Den andra stora huvudgruppen av terapimetoder är omlärande och tränande terapiformer med beteendeterapeutiska utgångspunkter. Dessa utgår ifrån inlärningsteori och kräver att behandlarna är adekvat utbildade i tekniken för att fungera väl. Vissa varianter som utvecklats används även av behandlare utan terapeututbildning, då främst sådana tekniker som återfallsprevention, ofta manualbaserad.

Symtomlindring och omlärning av felaktiga beteenden samt aktivt förvärvande av nya och mer adaptiva beteenden är centrala målsättningar. Wolberg listar 70 varianter i sin översikt [171]. Vanligast är individinriktade metoder, men även gruppbehandling och familjebehandling med omlärande målsättningar finns beskrivna [51,52]. I genomgången ingår också vissa manualbaserade counseling-tekniker. En del metoder som utvecklats från kognitiv terapi hör till denna grupp, vilket gör att begreppet ”kognitiv behandling” blir tämligen otydligt. I denna genomgång representerar kognitiv beteendeterapi (KBT) ett antal varianter med fokus på själva missbruksbeteendet och tekniker inriktade mot att ändra specifika drogrelaterade beteenden. Med kognitiv (beteende-) terapi däremot avses teoretiskt likartade metoder vilka dock omfattar flera och mer komplexa interventioner med mer omfattande målsättningar och dessutom ofta bedrivs över längre tid. Dessa förs därför in under psykoterapeutiska metoder.

“Drug counseling” används för att systematiskt träna missbrukaren att undvika situationer som kan leda till återfall och samtidigt skapa nya mer adaptiva strategier. Counselingmetodik är idag det vanligaste komplementet till annan behandlingsmetodik i USA. Detta gäller för såväl institutionsbaserade insatser eller öppenvårdsmodeller, med och utan underhållsbehandling med metadon, som för 12-stegsprogram och Minnesotabehandling [58]. Manualer finns publicerade. I denna genomgång finns totalt elva undersökningar med 5 223 patienter [40,44,45,60, 68,109,110,127,128,147,165,172,173,174]. Counseling i någon form är den vanligaste behandlingen i kontrollgrupperna.

En annan behandlingsmodell som bör räknas till de omlärande modellerna är 12-stegsmodellen. Modellen, med sin utgångspunkt i självhjälpsrörelser som Anonyma Alkoholister och Anonyma Narkomaner, har fått en allt starkare ställning inom såväl institutionell vård som i öppenvård av alkoholmissbrukare och under det senaste årtiondet också för behandling av narkotikamissbrukare. 12-stegsprogram förekommer ofta som en kontrollbetingelse till andra behandlingsinterventioner. I diskussionen jämförs resultat från metaanalysen med data från den hittills största naturalistiska studien (en amerikansk multicenterstudie från USA) där

12-stegsbehandling och återfallsprevention gavs till drygt tre tusen, huvudsakligen alkoholberoende patienter [53,116,123,124,125].

Det bör betonas att 12-stegsprogrammet trots sina påfallande likheter med beteendeterapeutiska interventioner inte har en egentligen inlärningsteoretisk bas i övrigt. Programmet har utformats utifrån självupplevda erfarenheter hos före detta missbrukare och saknar i stort sett en underliggande teori.

Den teoretiska och experimentella basen för beteendeterapeutiska metoder är modern inlärningsteori. Inom denna teori finns olika sätt att förklara uppkomsten av missbruk och beroende. En första variant betraktar missbruksbeteende som en associativ inlärning med två parallella motivationsprocesser. I ett första led kopplas drogeffekter genom klassisk betingning till situationella stimuli ("triggers") i missbruksmiljön. I ett andra led förstärks de positiva drogeffekterna av motivet att undvika abstinens [168]. En andra grupp av inlärningsteorier fokuserar på instrumentell inlärning med klassiskt betingade responser av motivationsskapande natur vilka tjänar som diskriminativa stimuli för återfallet. ”Drogsug” eller "craving" kan uppträda antingen som en betingad respons i egentlig mening, eller som en typ av motivationsfenomen.

Sex principiella huvudtyper av beteendeterapeutiska tekniker för narkotikamissbrukare kan urskiljas. En första modell utgår från klassisk betingning och motbetingning av obehagliga stimuli för att eliminera hämningar hos patienten. En andra huvudtyp – så kallad aversiv motbetingning – syftar till motsatsen, nämligen att aktivera motvilja hos patienten mot droger. En tredje huvudtyp utgörs av metoder som syftar till att utsläcka obehagsreaktioner hos en person så att situationer som tidigare väckt obehag och undvikits blir tolererbara.

Aversionsterapi söker således utsläcka drogsug genom att betinga obehagliga responser till exponeringen för drogstimuli eller miljöstimuli kopplade till missbruksbeteendet. I den här genomgången är det bara en studie med 24 patienter som använder aversionsbehandling [79].

Metoder för att utsläcka drogsug har under 1980- och 1990-talen utvecklats i tekniker som cue-exposure. Denna teknik syftar till att utsläcka drogsökande beteende eller sug på stimulusnivå eller subliminal nivå (sådana stimuli som missbrukaren ofta är enbart perifert medveten om eller helt omedveten om). Missbrukaren exponeras i behandlingssituationen för stimuli som brukar aktivera ”sug”. Genom gradvis ökad stimulusintensitet under trygga betingelser, sker en desensibilisering till presenterade stimuli och en avbetingning uppnås. Experiment har visat att längre sessioner (60 minuter) är effektivare än korta (10–30 minuter) och att generaliseringen av motståndskraft mot återfall ökar mer om stimuli är specifika och realistiska för försökspersonen än om de är ospecifika och hypotetiska [119]. Totalt tre studier med 237 patienter använder den här metodiken vid narkotikamissbruk [44,119,126].

Kontingensförstärkning är en annan metod för att genom systematiska belöningar gradvis forma missbrukarens beteende i önskad riktning. Vanligt är att narkotikafrihet (negativa urintester eller självrapporterade uppgifter) kopplas till belöningar i form av bonus under behandlingen. Belöningarna varieras över tid för att modulera beteendet optimalt. I studien med familjeterapi kopplades t ex förstärkningen (bonussystemet) till närvaro vid terapisessionerna [150]. Kontingenstekniker används i 12 studier med 1 492 patienter [22,24,49,73,74,83,101,143,144,154, 156,165]. Sju av dessa rör behandling av kokainberoende patienter [49,73,74,101,143,144,165]. En metaanalys har gjorts av kontingensförstärkning vid olika beroendeproblem [64].

En fjärde huvudtyp utgörs av metoder som bygger på så kallad operant betingning, dvs en gradvis formning av avvikande beteenden i riktning mot acceptabla beteenden. Detta sker via systematisk förstärkning av önskade beteenden, inte sällan i kombination negativ förstärkning (eliminering) eller aversiv motbetingning av negativa eller oönskade beteenden. En femte variant bygger på inlärning genom systematisk träning eller identifikation med en förebild (modeling). Fyra studier rör modeling i kombination med andra beteendeinterventioner samt social färdighetsträning och omfattar 342 patienter [5,6,7,66,67,68].

En sjätte variant av tekniker slutligen bygger på träning av sociala färdigheter, ibland benämnda copingstrategier. Återfallsprevention, utgör en blandform av de bägge varianterna där ”sug” och återfall länkas till kognitiva processer och individuella förväntningar på positiva drogeffekter. Dessa påverkas i sin tur av individens förväntningar, den subjektiva betydelsen av dessa förväntningar och upplevelsen av möjliga handlingsalternativ [100]. Elva studier med 1 412 patienter har återfallsprevention som psykosocial behandlingsintervention [26,27,28,29,30,31,32, 50,103,109,115,136,152,153]. Återfallsprevention förekommer dessutom som kontrollbetingelse. En metaanalys har gjorts av återfallsprevention vid olika störningar, bland annat drogmissbruk [84].

I moderna effektstudier kombineras ofta flera parallella tekniker, även om huvudsakligen en variant värderas. Ett behandlingsprogram med utpräglad multimodal prägel är “community reinforcement” (CRA) också betecknad Matrixbehandling eller neurobehavioral treatment. Modellen har utvecklats för behandling av alkoholmissbruk, men i de studier som här presenteras har den modifierats främst för kokainmissbruk. CRA utmärks av att den tränar färdigheter med insatser som är relevanta i patienternas naturliga sociala miljö och på de områden som patienten behöver hjälp med. Detta kan t ex vara missbrukarens eller anhörigas beteende, kapacitetsbrister hos missbrukaren att stå emot narkotika eller att hantera konfliktsituationer i hemmet. Minnesotabehandlingen för alkoholmissbrukare är en av flera inspirationskällor [58]. Integrerade inslag kan vara återfallsprevention, 12-stegsmöten i grupp, familjeundervisningsgrupper och systematisk kontroll av narkotikafriheten genom urinprov och utandningstest. Nio studier med 1 189 patienter använder CRA som experimentbetingelse [1,15,73,74,77, 78,128,129,141]. En av dessa omfattar 180 opiatmissbrukare i metadonunderhållsbehandling [1].

Mer omfattande psykoterapimetoder

I den här gruppen inräknas familjeterapier, kognitiv terapi, kognitiv beteendeterapi och dynamiskt orienterade terapier. Gemensamt är att dessa som regel inte enbart syftar till beteendeförändring. Man strävar också efter förändringar inom flera olika områden. Gemensamt för

denna grupp av behandlingar är att de kräver lång utbildning som i Sverige är legitimationsgrundande.

Kognitiv terapi skiljer sig från klassiska stimulus-respons-modeller genom att den har ett stöd i empirisk forskning kring hur tankemönster visats kunna permanenta psykiska störningar och symtom men också lindra eller eliminera dysfunktionella föreställningar. Kognitiva terapitekniker söker ersätta avvikande tankemönster med sådana som underlättar normal anpassning och en mer positiv livssyn. Denna grupp av tekniker har visat sig särskilt effektiva i behandlingen av depressioner och ångest. Den vanliga förekomsten av depression och ångest, ofta i kombination med personlighetsstörning hos narkotikamissbrukare, har gjort kognitiv beteendeterapi till ett naturligt behandlingsval [57].

Kognitiva terapiformer tar fasta på dagliga vanor och föreställningsmönster där irrationella antaganden, destruktiva självuppfattningar och självnedvärderande tankar utlöser och vidmakthåller avvikelser som kan yttra sig i en lång rad psykiska störningar eller sjukdomar. Genom detta kognitiva fokus i förening med terapeuten som modell, konkreta hemuppgifter och andra aktiviteter som syftar till att ändra individens syn på sig själv, formas en mer realistisk och konstruktiv självuppfattning [11]. I genomgången nedan återfinns även en studie av familjeterapi med samtidiga inslag av kognitiv terapi [51,52]. Totalt fyra randomiserade studier med 679 patienter har kognitiv beteendeterapi som behandlingsmetod i metaanalysen [17,39,41,42,54,102]. Kognitiv beteendeterapi ingår också som en manualbaserad intervention i stora observationsstudier från USA [53,116,123,124,125].

Familjeterapi som behandlingsform utgör en andra grupp av terapier. I standardverket av Wolberg betraktad som en omlärande terapimodell [171]. Gemensamt för alla former av familjeterapi är att man betraktar familjen som ett system där de problem eller symtom som den enskilde uppvisar ses som tecken på rubbningar i detta system, snarare än hos den enskilde familjemedlemmen. Generellt menar man att interventioner inriktade mot enbart symtombäraren inte ger optimal effekt eller rent av motverkar konstruktiva processer i familjens problemlösning [92,150].

Det systematiska arbetet med familjen som fokus eller resurs skiljer därför familjeterapier från andra terapiformer.

Fem grundtyper av familjeterapi kan urskiljas [92,150]. Den första är strukturell familjeterapi där problem hos enskilda familjemedlemmar kan betraktas som uttryck för att familjens adaptationsförmåga inte tillåter kriser och utvecklingsfaser utan orsakar sammanbrott av ramar och gränser. Terapeuten skapar i sina interventioner ett nytt socialt system som omdefinierar balansen i familjesystemet och reaktiverar tillväxtprocesser [92,150]. En andra typ av familjeterapi är den strategiska där terapeuten aktivt intervenerar i familjen med instruktioner, paradoxer, hemläxor och interventioner som syftar till att hindra att det ”patologiska” familjesystemet vidmakthålls (Haley). En tredje variant är systemisk familjeterapi där terapeuterna regelmässigt arbetar två och två, ofta med transgenerationella familjeband (Palazzoli). Interventioner med direkthandledning in i terapirummet och med ibland flera terapeuter närvarande samtidigt kommer ur denna skola. En fjärde variant är den transferentiella–existentiella skolan där terapeuten arbetar främst med äkthet och empati i mötet med familjemedlemmarna för att öppna familjesystemet för förändring [18].

Till de psykoanalytiskt influerade formerna hör kontextuell och psykoanalytisk familjeterapi som lägger en större tonvikt på icke-interfererande hållning hos terapeuten och tolkning av omedvetna processer i samspelet (Ackerman).

I metaanalysen av Stanton och Shadish ingick 15 randomiserade studier med 1 571 patienter och 3 500 familjemedlemmar [151]. Två av dessa studier handlade inte i sin ursprungliga text om narkotikamissbruk och data saknades för effekt på missbruket. Dessa två har därför uteslutits ur den aktuella metaanalysen. Stanton och Shadish förvärvade genom personlig kontakt data som inte redovisas i originalartiklarna. Effektstorlekar från dessa har använts där så varit möjligt.

Den tredje huvudtypen av behandlingsmetoder är dynamisk terapi eller rekonstruktiva terapiformer. Dessa representerar en mycket bred grupp av terapiformer med sinsemellan divergerande behandlingsteoretisk

utgångspunkt och kanske i än högre grad stora skillnader i terapeutisk teknik. Wolberg listar 79 varianter [171]. De flesta har aldrig testats empiriskt.

Gemensamt för dynamiskt orienterade behandlingsformer är fokus på samspelet mellan patient och behandlare där generaliseringen av (överföringen av) tidigare upplevelser, beteenden och tankemönster till den aktuella terapisituationen utgör material för bearbetning och förändring. Målsättningar är symtomlindring och personlighetstillväxt. Insikt i egna reaktionsmönster och konflikter ses som en förutsättning för förändring. Den terapeutiska relationen utgör grunden för sådan tillväxt och förändring. Verksamma faktorer antas vara att individen i samspelet med terapeuten lär sig iaktta och korrigera tankemönster och beteenden som visserligen kan ha uppstått i det förgångna men som i den mån de kvarstår i dagsläget blivit dysfunktionella och hindrande för individens vidare utveckling. Överföringssituationen, dvs reaktiveringen av invanda tanke- och beteendemönster i behandlingsrelationen, ses som katalysatorn för det terapeutiska arbetet.

En grundläggande hypotes i psykodynamiskt tänkande är att problem som uppstår hos en individ kan reflektera underliggande behov och konflikter. Fokus i mer konventionell psykoterapi har därför ofta inriktats i mindre grad mot omedelbara symtom än mot bakomliggande orsaker. Detta fokus kan ha orsakat negativa resultat av dynamisk terapi vid missbruk.

Psykoanalys såväl som psykodynamiska terapiformer med behandlingstider utsträckta över flera år är svåra att pröva empiriskt. Likväl har randomiserade kontrollerade studier rapporterats under senare årtionden. Forskningen underlättas av att centrala, men svårfångade fenomen som överföring, kärnkonflikter och terapeutisk relation numera operationaliserats och manualiserats, så att de kan observeras med hög reliabilitet och validitet [99]. Sedan korttidspsykoterapi lanserades på 1960-talet, har denna metodik genomgående använts i psykoterapistudier. Detta är delvis i kontrast mot det kliniska fältet, där traditionella psykodynamiska långtidsterapier fortfarande är vanliga. I psykodynamisk korttidsterapi, såväl som i andra slags tidsbegränsade terapier, är antalet

behandlingstillfällen begränsade till i genomsnitt 20 gånger. Behandlingen ges vanligen en gång i veckan [170]. Detta är också något som underlättar forskning.

Inom behandling av narkotikamissbruk är det två forskarlag som systematiskt integrerat psykodynamiskt orienterade individualterapiformer i sina randomiserade studier: forskarlagen i New Jersey (Carroll, Rounsaville) och det i Philadelphia (Luborsky, McLellan, O'Brien, Woody). I New Jersey utformades en manual för vad man kallar Interpersonell psykoterapi (IPT) utifrån principer för bl a behandling av depressioner och narkotikamissbruk, som utvecklades av Klerman. I sin grundstruktur fokuserar den på a) symtom, b) patientens interpersonella svårigheter, c) att vidmakthålla en hög aktivitetsnivå hos terapeuten och d) att använda en traditionell utforskande och stödjande hållning hos terapeuten. Terapin fokuserar på patientens acceptans av behovet att sluta missbruka, att hantera impulsivitet, att se sammanhangen i vilka missbruk accentueras och att hitta strategier för att förbättra såväl interpersonellt fungerande som andra problem. För att få patienten att utveckla nya kompetenser används metoder som spegling, förtydliganden, konfrontation och stöd och hjälp [131]. Återfallsprevention och counseling är vanliga kontrollbetingelser.

Interpersonell psykoterapi (IPT) liknar i många stycken den dynamiska korttidspsykoterapi som utformats för de randomiserade psykoterapistudierna i Philadelphia av Luborsky m fl: "Supportive–Expressive Psychotherapy" (SE). Parallellt med denna terapiform prövades en manualiserad korttidsvariant av kognitiv terapi, "Cognitive–Behavioral Psychotherapy" (CB) utformad av Beck [11]. Som kontroll användes drug counseling och som stabiliseringsbehandling därtill metadon i samtliga tre betingelser [172,173,174]. Företrädarna för IPT anser dock att denna terapiform inte bör karakteriseras som psykodynamisk.

Totalt fem studier jämförde kognitiv och dynamisk terapi med andra betingelser, tre studier med 936 patienter gällde kokainmissbrukare och tre studier med 853 patienter opiatmissbrukare [27,29,41,42,91,119, 112,131,132,172,173,174]. En studie med 168 patienter, som jämför

gruppterapi, IPT och familjeterapi, tas pga sättet data redovisas på inte med i denna metaanalys [91].

Inom samtliga tre huvudinriktningar av terapi finns såväl individualterapeutiska tekniker som grupptekniker beskrivna [177]. Både grupp- och individualterapistudier inom narkotikamissbruksområdet har dock varit av korttidstyp, oavsett teoretisk inriktning. Åtta studier med 2 003 patienter har gruppintervention som experimentbetingelse [77,110,111, 112,133,135,148,152,153]. Utöver detta kommer gruppbehandling till användning i drug counseling och jämförbara tekniker.

Metadonbehandling har bedrivits parallellt med psykosociala interventioner i 24 av 25 studier vid opiatberoende [1,14,15,22,24,26,43,44,45, 79,83,89,90,93,104,112,114,131,132,134,140,154,156,172,173,174]. Undantaget är bara en studie [156]. Betydelsen av att välja behandlingsform på basen av patientegenskaper belyses i en studie [114]. Två undersökningar har gjorts i öppenvård och med halvprofessionella terapeuter [112,174].

Slutligen kommenteras några studier som jämför kombinationer av farmakologiska insatser och psykoterapeutiska interventioner. Dessa använder inte, till skillnad från ovan redovisade studier, farmakabehandling som en stabiliserande basintervention. Istället görs en direkt jämförelse mellan antidepressiva preparat och kognitiv psykoterapi.

Observationsstudier

I diskussionen infogas som jämförelse några stora amerikanska multicenterstudier där patienterna inte är randomiserade till behandlingsalternativ, men med hög kvalitet på beskrivning, registrering och uppföljning samt god statistisk kontroll av behandlingsbetingelserna. Det rör sig om ytterligare två multicenterstudier med totalt 4 623 patienter [53,81, 123,124,125,146]. Också den engelska nationella så kallade NTORS-studien kommenteras i diskussionen liksom den svenska nationella SWEDATE-utvärderingen [63,12,13].

Frågeställningar

1. Har behandling av narkotikamissbruk effekt?

2. Finns skillnader i effektstorlekar för de tre nivåerna av interventioner och behandlingsmetoder, så att mer komplexa och krävande metoder har större effekt än enklare åtgärder?

3. Vilka interventionsmetoder har störst effekt av de olika interventions- och behandlingsmetoderna mätt med kriteriet minskat missbruk vid opiatberoende, kokainberoende och cannabismissbruk, institutionell behandling samt behandling av psykiskt sjuka missbrukare?

4. Hur är kvarstannandet i experimentbetingelserna jämfört med kontrollbetingelserna i studierna av opiatberoende, kokainberoende samt institutionell behandling?

5. Finns det några interaktionseffekter av farmakologisk behandling och psykosocial vid behandling av narkotikamissbrukare med depression?

6. Vilka effekter har institutionsbehandling?

7. Hur ser den generella förbättringen ut vid behandling av narkotikamissbruk mätt i ”före–efter-nivå”?

Teoretisk ansats

Artiklar grupperas oberoende av teknisk modell efter de tre nivåer som beskrivits i texten: stödjande, omlärande och psykoterapeutiska interventioner. Redovisningen innebär att metoderna gradvis blir mer sofistikerade, från case–management som mer är ett sätt att organisera basala interventioner via ej manualbaserad counseling över till mer beteendeterapeutiska interventioner och manualbaserad counseling och slutligen till tre grundformer av psykoterapi. Även kraven på behandlarkompetens ökar stegvis i denna uppdelning liksom behandlingens omfattning, målsättning och kostnader.

Metod

Sökstrategier

De databaser som använts är Alconline, Medline och Cochrane Library. Inget första sökdatum har satts varför de tidigaste arbetena är från slutet av 1970-talet. Sökstrategier är (1) substance abuse disorders, (2) substance abuse, (3) substance dependence, (4) narcotic dependence, (5) 1 eller 2 eller 3 eller 4, (6) 5 och studier efter 1960, samt (7) 6 och RCT. Ovanstående sökstrategier är huvudstrategier. Därutöver har ytterligare sökningar gjorts för att också fånga in eventuella randomiserade studier inom institutionsvård. Sökord har då varit miljöterapi, terapeutiska samhällen, socio-environmental therapy samt kohort studies. I de identifierade artiklarna har litteraturlistorna granskats. Med dessa strategier lokaliserades totalt 5 880 undersökningar i databaserna fram till april 1999. Av dessa var 799 randomiserade kontrollerade studier. Senaste inkluderade arbeten är från juni 1999. En metaanalys från den senaste sökningen har också inkluderats i representativitetsanalysen.

Representativitet

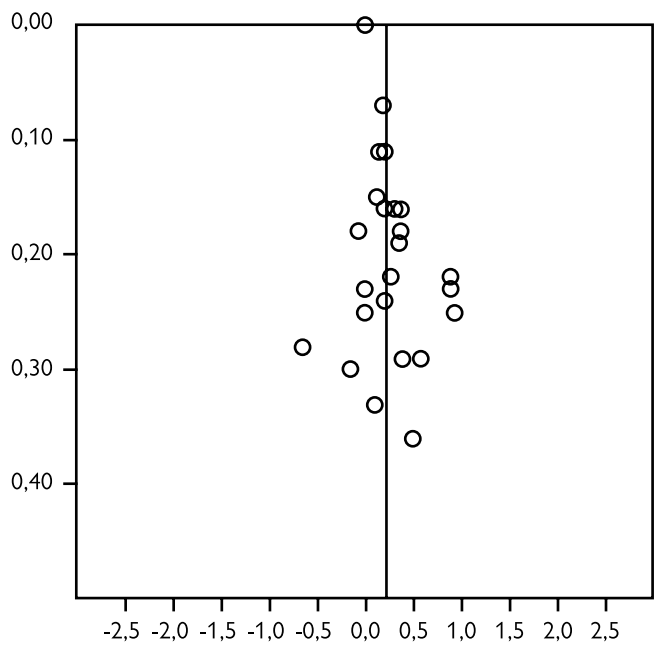
Kontroll av felaktigt registrerade studier eller saknade studier gjordes vid den första sökningen i juni 1997 där nio tidiga studier saknades. Av de då 534 registrerade studierna kategoriserade som "drug abuse" rörde ett mindre antal studier enbart alkoholbehandling och ytterligare en studie var en ekonomisk evaluering. Felprocenten så långt, (2 procent), får betraktas som ringa. I de första sökningarna hade dock 30 procent av samtliga psykosociala undersökningar registrerats som randomiserade studier, utan att uppfylla kraven på en sådan design. Dessa har exkluderats.

En sökning i Cochrane Controlled Trials Register (utgåva 4, 2000) medförde inte att ytterligare studier påträffades.

En del studier som identifierats via referenslistor har inte kunnat spåras i databassökningarna. Dit hör opublicerade avhandlingsmanuskript och sådana artiklar som publicerats i tidskrifter som inte ingår i Medline eller andra databaser. En retrospektiv sökning 2000 visade att totalt 6 studier missats.

Tre ytterligare metaanalyser har publicerats; en med 11 randomiserade studier av dynamisk terapi i manualbaserade jämförelser, en metaanalys av familjeterapi med 15 randomiserade studier, samt en metaanalys med 69 prediktionsstudier vid opiatmissbruk, flera av dessa utan randomiserad kontrollerad design [39,151,20]. Dessa kommenteras först i diskussionen.

Utöver de metaanalyser som ligger inom ramen för sökintervallet fram t o m juni 1999 har ytterligare tre metaanalyser från senare datum inkluderats för att klarlägga representativiteten [33,64,84]. Det visar sig att flertalet studier som tagits med i dessa inte var randomiserade. Metaanalysen av cue-exposure förbiså att samma studie publicerats i två artiklar [33]. Irvins studie visade inget missat arbete [84]. Griffith visar två missade randomiserade studier [64]. SBU-genomgången innehåller fler studier av narkotikamissbruk än någon publicerad metaanalys. Representativiteten bedöms som tillfredsställande.



Figur 1 *Skorstensdiagram med angivelse av medelfel mot effektstorlek i 24 opiatstudier.*

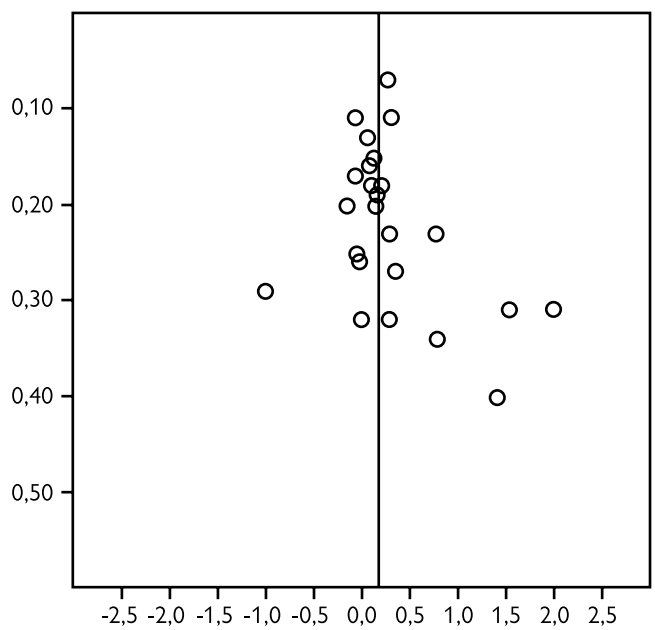
Publiceringsskevhet

I Figur 1 nedan anges effektstorleken (Hedges' d) på x-axeln och medelfelet på y-axeln, omvänt så att 0 är högst upp. Ett ofta framträdande mönster i en teoretiskt korrekt fördelning av artiklar visar sig, en så kallad "funnel plot" eftersom det liknar en vanlig form på skorstenar, med en bred bas nedtill och en avsmalnande inåtböjd kon uppåt.

Här har en linje för den sammanvägda effektstorleken enligt meta-analysen för 24 studier lagts in. För opiatstudierna framträder ingen tydlig tendens till publiceringsbias.

I Figur 2 nedan anges effektstorleken (Hedges' d) på x-axeln och medelfelet på y-axeln, omvänt så att 0 är högst upp för de 25 studier av behandling vid kokainmissbruk som har analyserbara data.

Av bilden framgår att fördelningen inte är symmetrisk; den nedre vänstra delen, med negativa d-värden och se-värden högre än 0,2 är nästan tom



Figur 2 *Skorstensdiagram med angivelse av medelfel mot effektstorlek i 25 kokainstudier.*

på punkter, medan det finns ett tiotal studier i den nedre högra delen som har se-värden mellan ungefär 0,4 och 0,2 och positiva d-värden.

Vid analyser av publiceringsbias antar man att fördelningen av utförda studier är symmetrisk – vilket här innebär att den skulle innehålla ytterligare ett tiotal studier främst i det nedre vänstra området – men att vissa av de utförda studierna inte publicerats av olika skäl.

Kvalitetsgradering

Alla initialt klassificerade randomiserade studier har kvalitetsbedömts efter manual från SBU. Inga studier har exkluderats pga kvalitetspoäng utan även de med låga poäng har inkluderats i det fall basdata kunnat extraheras.

Homogenisering och tematisering av materialen

Materialet har homogeniserats genom att rapporteringen av data delats in tematiskt så att studierna inom respektive område är relativt lika varandra i urval, teknik eller behandlingsmodalitet. Urvalet av patienter är mycket homogent med grupper av missbrukare med flera års kontinuerligt drogberoende eller blandberoende och en psykosocial belastning som i övrigt liknar den vi finner i publicerade kohortstudier. Vidare har en homogenisering gjorts genom att behandlingsresultat vid opiatberoende skiljs ifrån resultat vid kokainberoende respektive cannabisberoende. Analyser som fokuserar på drogtyp förefaller inte ha publicerats tidigare.

De effektmått som valts för denna genomgång är drogfrihet och kvarstannande i behandling (retention). Medelvärden och spridningar har beräknats och har, där parametriska data inte funnits tillgängliga, ibland omräknats från procenttal. Där standardiserade mått som Addiction Severity Index redovisats har mått på missbruk under den senaste månaden använts liksom utfallsmått över längre perioder där dessa redovisats. Så kallade "composite scores" (parametriska data) används då dessa redovisar även spridningsmått.

I metaanalyserna har interventionsnivån registrerats i åtminstone en av följande fyra perioder: a) 0–3 månader, b) 4–6 månader, c) mer än 6 månader samt 12 månader. Få studier redovisar data för samtliga redovisningstillfällen. De tre nivåerna tabuleras i längst redovisade uppföljningstid vid varje metaanalys.

Metaanalyser görs dels på de tre typerna av egentliga behandlingsmetoder där stödjande, omlärande och psykoterapeutiska tekniker analyseras mellan och inom varje nivå, dels för institutionsvård. Endast randomiserade studier inkluderas i metaanalyserna.

Totalt omfattar metaanalyserna 23 studier av opiatbehandling med 24 jämförelser och 5 662 patienter samt av behandling för kokainberoende med 6 094 patienter i totalt 25 undersökningar. Antalet studier där utfall i cannabismissbruk redovisas är tio med 971 patienter varav sju studier med 594 patienter kunnat analyseras. Ett större antal studier hade kunnat inkluderats om dataredovisningen hade innehållit nödvändiga grunddata. Orsaken till att studier inte kunnats tas med har varit att medelvärden och/eller spridningar inte redovisats.

Därefter redovisas interaktionseffekter mellan antidepressiv behandling och kognitiv beteendeterapi vid kokainmissbruk. Effekter på opiatrespektive kokainmissbruk vid institutionsvård redovisas.

Separat beskrivs fyra studier med så kallade strukturskapande interventioner där effektmåtten inte är lika homogena som i övriga studier.

Resultatavsnittet avslutas med att också försöka belysa komplexiteten i studiernas medvetna val av behandlingsinterventioner i experimentgruppen som ofta är snarlika de i kontrollgruppen. Skillnaden i effekt jämfört med placebobetingelser (om sådana funnits) underskattas i dessa jämförelser. Därför redovisas också tabeller med resultat av behandling, här jämförelsen mellan utfallsmått efter genomförd behandling eller uppföljning kontra de vid påbörjad behandling över experiment- och kontrollbetingelser.

Databearbetning

Effektstorlekar har beräknats enligt Hedges och är medeleffektstorleken för varje grupp av studier minus medeleffektstorleken före behandling dividerat med den gemensamma standardavvikelsen [69]. Effektstorleken kan på så vis förstås som skillnaden, i standardavvikelseenheter, mellan experimentbetingelsens patienter i genomsnitt och den genomsnittliga patienten i kontrollgruppen. En effektnivå om noll innebär att det inte finns någon skillnad mellan betingelserna, en effektstorlek av d<0,20 indikerar ej effekt. Effektstorlekar av d=0,20–0,50 betecknas som låga, d=0,50–0,80 som medelhöga och effektstorlekar över d=0,80 är höga [55,130].

Så långt detta låtit sig göras beräknas effekter på patienter enligt "intention-to-treat"- definition, vilket innebär samtliga som randomiserats, oavsett om de fullföljt behandling eller inte. Viktning av effektstorleken i respektive gruppering av studier har gjorts dels vid olika tidsintervall, dels för de tre nivåerna i teknikerna.

För de studier som saknar uppgifter om medelvärden och spridningsmått vid såväl studiens start som vid avslutad behandling eller uppföljning har beräkning av differenser gjorts genom att spridningen kalkylerats där effektstorlekar extraherats ur t ex F-värden, eller korrelationer. Formler för den här typen av beräkningar har hämtats från litteraturen [55,69, 130,139].

Allmänna metodproblem i den här genomgången är att en del studier inte redovisar basdata för att göra en före–efter-analys (vanligtvis antal) och därutöver saknar några studier data som möjliggör direkt jämförelse av värden för de olika försöksbetingelserna. I ett sista led uteslöts de 22 studier som inte redovisade data så att de kunde användas i meta-analysen. En beräkning av de genomsnittliga kvalitetspoängen visar att denna uteslutning inte selekterar bort studier pga lägre kvalitetspoäng. Även bland de studier där d-värden finns redovisade i t ex andra meta-analyser, har ytterligare några tvingats exkluderas då spridningsmått saknas.

Resultat

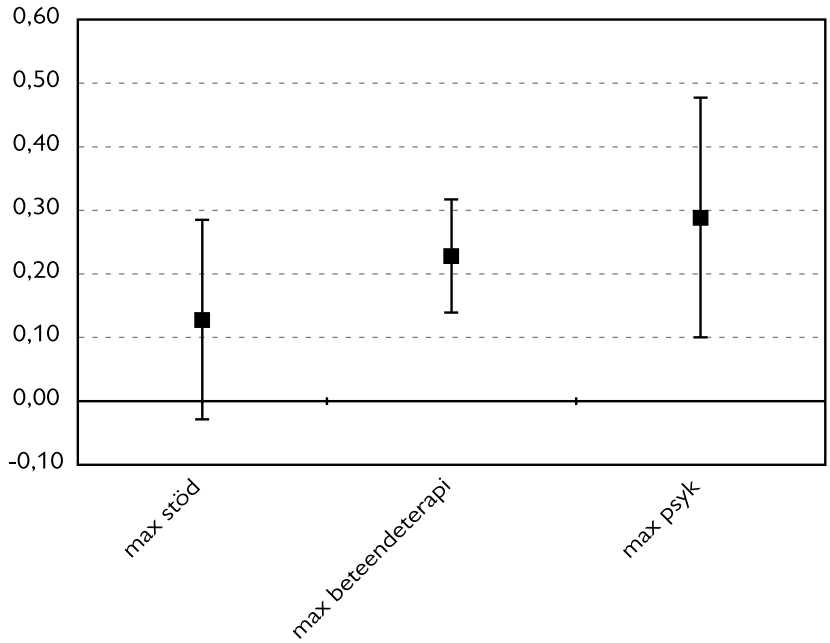
I Tabellerna 1–3 i Appendix redovisas design, utfallsmått samt primära resultat rubricerade under respektive behandlingsintervention (experimentbetingelse). I analysen redovisas dels utfall för längsta uppmätta tidsperiod dels utfallet vid fyra olika tidpunkter: 1–3 månader, 4–6 månader, mer än 6 månader och 12 månader.

Metaanalys av behandling för opiatberoende

Tjugotre studier med 24 jämförelser redovisar värden för utfall i opiatmissbruk och inkluderas i den slutliga metaanalysen. Två studier där enbart effektstorlek redovisats (d) tas också med. Designen i 38 studier inkluderade visserligen mått på opiatmissbruk men oddskvoter eller effektstorlekar har inte kunnat beräknas utifrån tillgängliga data. Varje studie beskrivs kortfattat i Tabell 1 i Appendix [1,14,15,16,19,22,24,26,44,45,50,51,54,66,72,79,83,89,90,93,98,103,112,114,115,126,127,131,134,137,140,142,150,154,158,159,172,173,175].

Publicerade data har accepterats som underlag för här gjorda beräkningar i de fall effektstorlekar redan hade räknats fram i publicerade metaanalyser och där sådana parametrar inte kunnat beräknas pga bristande dataunderlag i originalartiklarna. Även här har avsaknaden av spridningsmått tvingat oss att avstå från att inkludera följande studier [15,22,24,54,66,72,79,83,115,126,134,140,142,154,175].

Alla studier är randomiserade med varierande storlek från 30 till 2 973 patienter. Kvalitetspoängen i studierna är genomgående hög (m=26,0). För de exkluderade studierna är medelkvaliteten också hög med (m=24,0). I analysen används de tre nivåerna: stödjande med 634 patienter, omlärande med 4 234 patienter och psykoterapeutiska metoder med 853 patienter för jämförelserna av behandling vid opiatberoende.

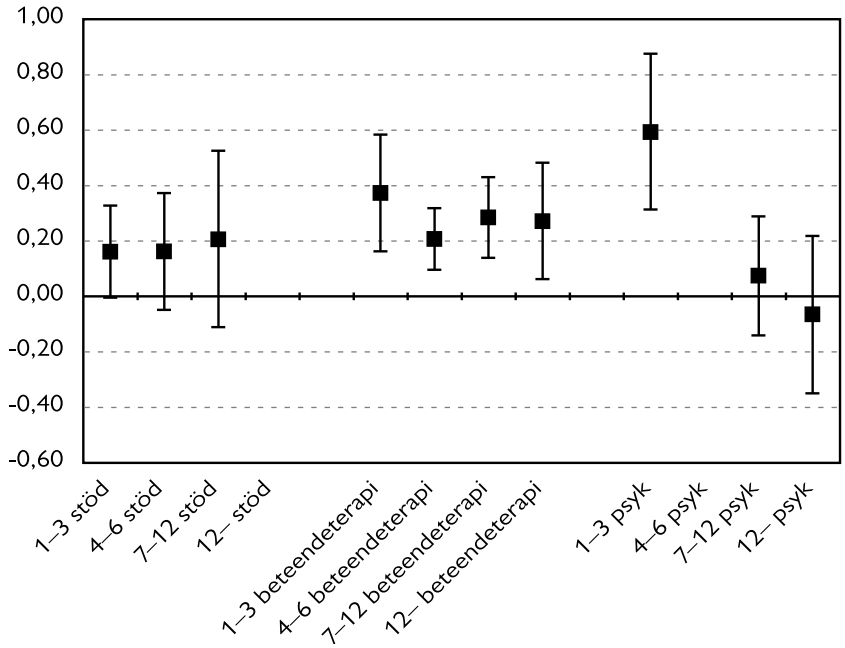


Figur 3 *Viktade effektstorlekar i randomiserade kontrollerade studier av interventioner mot opiatberoende: stödjande (n=634) omlärande (n=4 234), samt psykoterapeutiska (n=853). Längsta uppföljningstid har använts.*

I Figur 3 visas effektstorlekar aggregerade för respektive interventionsnivå för längst uppmätta uppföljningstid (Figur 3, Tabell 1) och för fyra tid-punkter för utfallsmätning uppdelat på de tre grupperna av behandling (Figur 4, Tabell 1). I figurerna redovisas endast medelvärdet med konfidensintervall för viktade effektstorlekar (V/d) för de tre nivåerna av interventioner.

Behandlingskvarstannande (retention) i opiatstudierna

Femton studier har data som möjliggör en analys. Analysen visar att det är samma studier som har signifikant högre retentionsnivåer i experi-



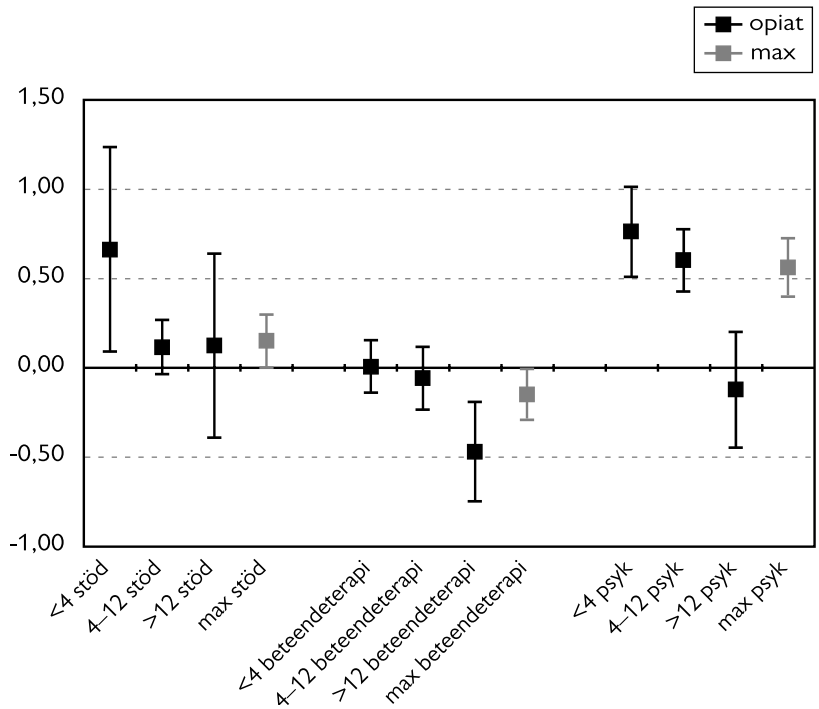
Figur 4 *Viktade effektstorlekar i randomiserade kontrollerade studier av interventioner vid opiatberoende: stödjande (n=634), omlärande (n=4 175), samt psykoterapeutiska (n=853). Uppdelat efter fyra utfallstider.*

ment- jämfört med kontrollgruppen [127,135,112,114]. En studie visar att counseling i förening med tilläggsinsatser av psykoterapeutisk natur ökar utfallet additivt [112]. Psykoterapierna har effekt på retentionen. Två familjeterapier visar en mycket hög effekt jämfört med kontrollbetingelserna [72,160] (se Figur 5, Tabell 2).

Tabell 1 *Psykosocial behandling av opiatmissbruk i kombination med metadonunderhållsbehandling.*

Ref	Författare	Experiment – Kontroll	E	K	TOT
19	Braucht	Int CMM – Std CMM	61	62	123
43	Dansereau	Nodelink – Stad counsel	151	155	306
45	Dees	Nodelink + MMT – std couns	82	73	155
127	Rawson	Avgift + couns – avgiftning	25	25	50
	Viktad summa		**319**	**315**	**634**
1	Abbott	CRT – Std treatment + couns	103	63	166
16	Booth	Counsel – Motivation	250	2 723	2 973
26	Catalano	MMT + RPT – Std MMT	77	58	135
44	Dawe	MMT + cueexp – Avd + cueexp	34	35	69
50	Fals–Stewart	Miljö + ind ter – Miljö + av slapp	19	38	57
89	Joe	Nodelink – counseling	150	161	311
90	Joe	Lång nodelink – Kort nodelink	81	99	180
103	McAuliffe	RPT + selfhelp – Kris + interv	93	75	168
135	Schmitz	Grupp RPT – Ind RPT	15	17	32
144	Silverman	Kontingenstr vs ej kontingens	40	19	59
174	Woody	Lång MMT + couns – Kort do	57	27	84
	Viktad summa		**919**	**3 315**	**4 234**
14	Bernal	FT – Familjeundervisning	15	15	30
51	Fals–Stewart	Bet parterapi – indterapi	40	40	80
93	Krinsley & Bry	Fter – Std intervention	12	17	29
98	Liddle	FT – familjeundervisning	47	48	95
112	McLellan	Enhanced MMT – standard	60	32	92
114	McLellan	Matchad be – ej matchad	45	49	94
131	Rounsaville	multimodal – grupp < stöd	22	28	50
158	Szapocznik	Enperson FT – indvid	19	18	37
150	Stanton & Todd	Familjeter – std intervention	46	72	118
172	Woody	Drug couns – counselling	71	39	110
173	Woody	Couns + SE – couns	25	31	56
173	Woody	Couns + CBT – couns	31	31	62
	Viktad summa		**481**	**372**	**853**

1–3 mån		4–6 mån		7–12 mån		>12 mån		Sista mätn	
d	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**
–0,07	0,18							–0,07	0,18
0,08	0,11	0,13	0,11					0,13	0,11
0,52	0,16			0,21	0,16			0,21	0,16
		0,38	0,29					0,38	0,29
0,16	**0,08**	**0,16**	**0,11**	**0,21**	**0,16**			**0,13**	**0,08**
				0,31	0,16			0,31	0,16
		0,18	0,07					0,18	0,07
						0,37	0,18	0,37	0,18
				0,21	0,24			0,21	0,24
0,45	0,28	0,46	0,28	0,57	0,29	0,57	0,29	0,57	0,29
0,36	0,11			0,20	0,11			0,20	0,11
		0,12	0,15			0,12	0,15	0,12	0,15
		0,36	0,16	0,36	0,16			0,36	0,16
0,50	0,36							0,50	0,36
2,50	0,36	1,50	0,31					1,50	0,31
				–0,12	0,23	0,00	0,23	0,00	0,23
0,37	**0,11**	**0,21**	**0,06**	**0,28**	**0,07**	**0,27**	**0,11**	**0,23**	**0,05**
				0,36	0,00			0,00	0,00
0,62	0,23			0,46	0,23			0,27	0,22
						0,34		0,34	
				0,75		0,92		0,92	
0,88	0,23			0,88	0,23			0,88	0,23
				0,88	0,22			0,88	0,22
0,04	0,30			–0,16	0,30			–0,16	0,30
				0,09	0,33			0,09	0,33
				0,00	0,27	–0,65	0,28	–0,65	0,28
				–2,00	0,31	0,00	0,25	0,00	0,25
0,59	**0,14**			**0,07**	**0,11**	**–0,07**	**0,14**	**0,29**	**0,10**



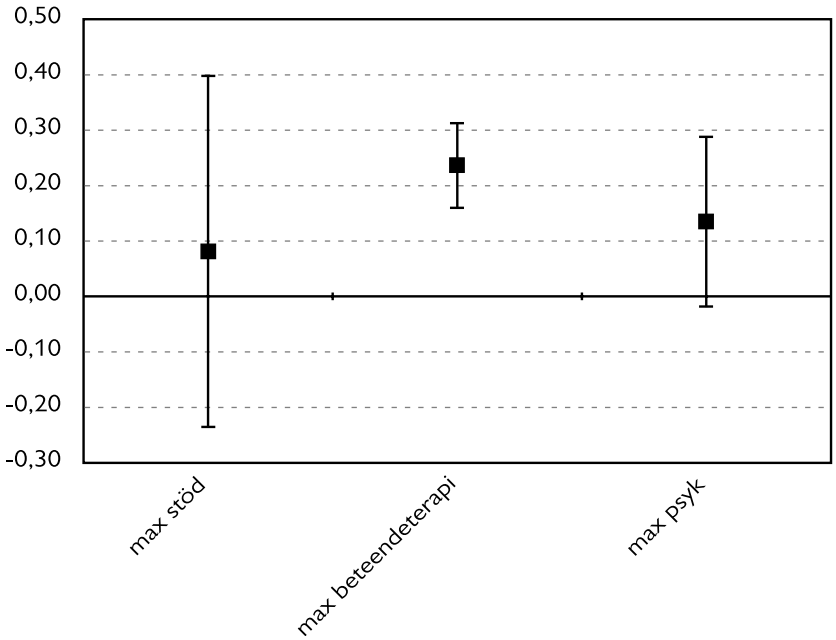
Figur 5 *Viktade effektsstorlekar för retention i randomiserade studier av interventioner för opiatberoende: stödjande (n=1 271), omlärande (n=1 516), psykoterapeutiska (n=593).*

Slutsats

Enbart psykoterapier har signifikanta effekter jämfört med behandlade kontrollgrupper. Effektstorleken är medelhög. Stödjande behandlingsinsatser har ingen effekt. Omlärande behandlingar har ingen effekt, medan psykoterapierna har signifikanta effekter under det första året. Högre kvarstannande sågs i psykoterapigruppen än i de omlärande och stödjande behandlingsgrupperna.

Tabell 2 *Retention i randomiserade studier för interventioner vid opiatberoende.*

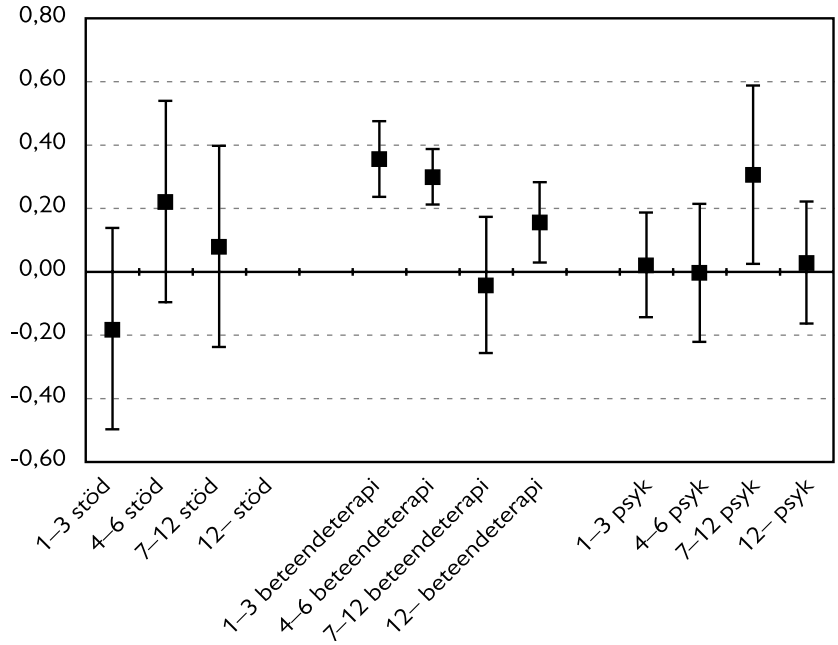
					<4 mån		4–12 mån		>12 mån		maxtid	
Ref	**Författare**	**E**	**K**	**TOT**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**
127	Rawson	25	25	50	0,66	0,29					0,66	0,29
140	Shaffer & La Salvia	29	30	59			0,12	0,26	0,12	0,26	0,12	0,26
142	Siegal	313	319	632			0,11	0,08			0,11	0,08
	Viktad summa	**367**	**374**	**741**	**0,66**	**0,29**	**0,12**	**0,08**	**0,12**	**0,26**	**0,15**	**0,07**
26	Catalano	82	62	144	–0,01	0,17					–0,01	0,17
44	Dawe	34	35	69	–0,39	0,24					–0,39	0,24
89	Joe	150	161	311	0,00	0,11	–0,01	0,11			–0,01	0,11
136	Schmitz	15	17	32	0,56	0,36					0,56	0,36
174	Woody	82	41	123	0,00	0,19	–0,13	0,19	–0,80	0,20	–0,80	0,20
128	Rawson	50	50	100	0,17	0,20	–0,13	0,20	–0,13	0,20	–0,13	0,20
	Viktad summa	**413**	**366**	**779**	**0,01**	**0,07**	**–0,06**	**0,09**	**–0,47**	**0,14**	**–0,15**	**0,07**
72	Henggeler	58	60	118	1,05	0,20	1,05	0,20			1,05	0,20
112	McLellan	60	32	92			0,81	0,23			0,81	0,23
131	Rounsaville	22	28	50	–0,45	0,29	–0,05	0,28	–0,35	0,29	–0,35	0,29
160	Szapocznik	56	52	108	1,06	0,21	1,13	0,21			1,13	0,21
173	Woody	71	39	110			0,06	0,20	–0,01	0,20	–0,01	0,20
114	McLellan	45	49	94			0,34	0,21			0,34	0,21
	Viktad summa	**312**	**260**	**572**	**0,76**	**0,13**	**0,60**	**0,09**	**–0,12**	**0,16**	**0,56**	**0,09**



Figur 6 *Viktade effektstorlekar i randomiserade studier av interventioner vid kokainberoende: 25 studier – stödjande (n=155), omlärande (n=5 151), samt psykoterapeutiska (n=881). Längsta utfallstid.*

Metaanalys av interventioner vid kokainberoende

Tjugofem av 47 studier som haft förändring av kokainmissbruk som effektmått inkluderas i den slutliga analysen. Skattningen av utfall har gjorts på samma sätt som för opiatstudierna. Studierna som redovisar data för kokain är referenserna [5,6,7,16,26,27,28,29,30,32,42,43,45, 49,50,51,52,54,59,60,73,74,77,78,89,90,91,101,102,109,112,115,119, 128,129,135,137,141,142,143,144,148,149,150,154,158,159,160,165, 173,174]. Av 47 studier som gjort mätningar av kokainanvändning har 25 publicerat data som kunnat analyseras i metaanalysen. Resterande [27,30,32,43,49,50,51,52,54,59,60,77,78,85,91,101,115,119,129,137, 141,142,148,149,154] tillhandahöll inte de data som var nödvändiga för analysen. Några av studierna har också utfallsdata som redovisas under såväl analysen av opiatberoende som av kokainberoende.



Figur 7 *Viktade effektstorlekar i randomiserade kontrollerade studier av interventioner vid kokainberoende: 25 studier – stödjande (n=155), omlärande (n=4 907), samt psykoterapeutiska (n=894). Uppdelat efter fyra utfallstider.*

Samtliga studier var randomiserade och varierade i storlek från 12 till 1 973 patienter. Kvalitetspoängen i studierna är genomgående hög (m=26,0). Detta gäller också de få studier som måste utelämnas pga brister i dataredovisningen. I analysen jämförs de tre nivåerna: stödjande metoder med 155 patienter, omlärande och beteendeterapeutiska metoder med 5 041 patienter, och psykoterapeutiska metoder med 801 patienter, totalt 5 997 patienter. I Figur 6 redovisas viktade effektstorlekar (d/V) för de tre nivåerna av interventioner med längsta utfallstid respektive i Figur 7 och Tabell 3, uppdelat på fyra utfallstider.

Tabell 3 *Effektsstorlekar i randomiserade kontrollerade studier av psykosociala interventionsmetoder vid kokainberoende.*

Ref	Författare	Experiment – Kontroll	E	K	TOT
43	Dansereau	Nodelink – Stand counseling	151	155	306
45	Dees	MMT + nodelink – std couns	82	73	155
148	Sosin	Case–M – Social eftervård	232	187	419
149	Stahler	Inst behandl – boende + couns	420	302	722
137	Schumacher	Enhanced care + bo – usual care	69	62	131
	Viktad summa		**954**	**779**	**1 733**
6	Azrin	Beteendeterapi – stödj	46	36	82
16	Booth	Counseling – motivationsarb	250	2 723	2 973
26	Catalano	MMT + RPT – Std MMT	77	58	135
28,29	Carroll	RPT + desipr – Klinisk + placebo	29	27	56
42	Crits–Christoph		121	123	244
49	Elk		6	6	12
50	Fals–Stewart		19	38	57
73	Higgins		19	19	38
74	Higgins		20	20	40
89	Joe		150	161	311
90	Joe		81	99	180
102	Maude–Griffin		59	69	128
110	McKay		46	52	98
115	Milby		69	62	131
128	Rawson		50	50	100
129	Richard		57	168	225
135	Schmitz		16	16	32
143	Silverman		19	18	37
144	Silverman		40	19	59
165	Weinstein		137	286	423
174	Woody		57	27	84
	Viktad summa		**1 368**	**4 077**	**5 445**
27	Carrol		21	21	42
42	Crits–Christoph		243	123	366
51	Fals–Stewart		40	40	80
59	Friedman		85	50	135
112	McLellan		60	32	92
150	Stanton & Todd		46	72	118
160	Szapocznik		43	22	65
173	Woody		25	31	56
173	Woody		31	31	62
	Viktad summa		**554**	**382**	**936**

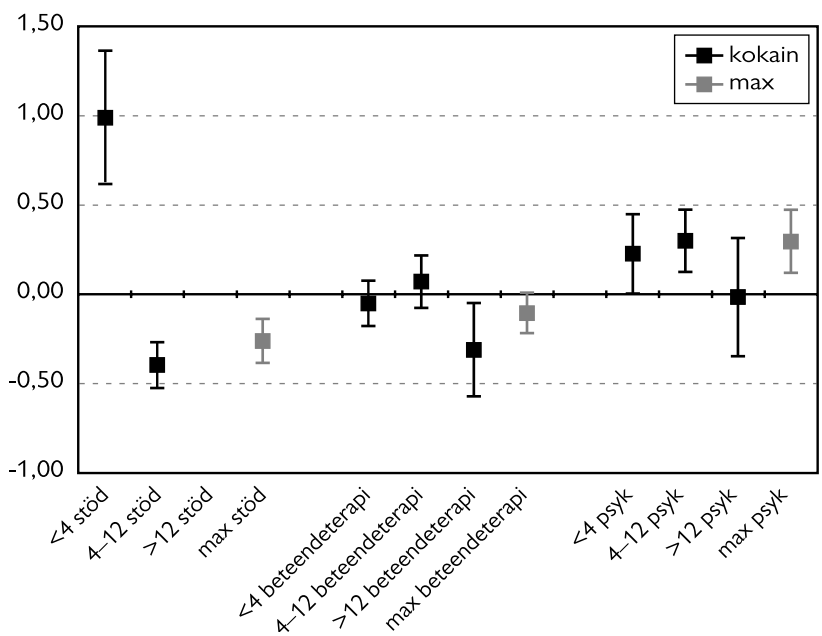
1–3 mån		4–6 mån		7–12 mån		>12 mån		Sista mätn	
d	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**
–0,18	0,16	0,22	0,16	0,08	0,16			0,08	0,16
–0,18	**0,16**	**0,22**	**0,16**	**0,08**	**0,16**			**0,08**	**0,16**
0,51	0,23	0,79	0,23	0,74	0,23	0,79	0,23	0,79	0,23
		0,26	0,07					0,26	0,07
						–0,06	0,17	–0,06	0,17
				–0,35	0,27	0,35	0,27	0,35	0,27
0,10	0,13	0,28	0,13			0,05	0,13	0,05	0,13
1,24	0,36	0,80	0,34	0,00	0,32			0,00	0,32
0,97	0,34	0,49	0,32	0,28	0,32			0,28	0,32
0,20	0,11	0,32	0,11					0,32	0,11
		0,10	0,15			0,13	0,15	0,13	0,15
0,25	0,18	0,21	0,18					0,21	0,18
0,15	0,20	–0,14	0,20					–0,14	0,20
0,40	0,18					0,10	0,18	0,10	0,18
						0,14	0,20	0,14	0,20
0,51	0,36	1,42	0,40					1,42	0,40
0,64	0,34	0,79	0,34					0,79	0,34
4,98	0,54	1,54	0,31					1,54	0,31
				–0,05	0,25			–0,05	0,25
				–0,88	0,24	0,28	0,23	0,28	0,23
0,36	**0,06**	**0,30**	**0,04**	**–0,04**	**0,11**	**0,16**	**0,06**	**0,24**	**0,04**
		–0,15	0,44					–0,15	0,44
–0,21	0,11	0,00	0,11			–0,06	0,11	–0,06	0,11
0,62	0,23			0,46	0,23	0,27	0,22	0,27	0,22
0,82	0,23			0,77	0,23			0,77	0,23
0,17	0,19							0,17	0,19
–0,02	0,26							–0,02	0,26
				0,00	0,27	–1,00	0,29	–1,00	0,29
				0,00	0,25	2,00	0,31	2,00	0,31
0,02	**0,08**	**0,00**	**0,11**	**0,31**	**0,14**	**0,03**	**0,10**	**0,13**	**0,08**

Slutsats

Omlärande behandling har som grupp signifikant effekt i förhållande till behandlad kontrollgrupp. Effektstorleken var liten. Stödjande intervention och psykoterapi hade inga signifikanta effekter. Effekterna av omlärande insatser var störst under de första sex månaderna. Ökat kvarstannande sågs i psykoterapigruppen, men inte i grupperna med omlärande eller stödjande insatser.

Behandlingskvarstannande i kokainstudierna

Analyserna av de som stannar kvar i behandling av kokainmissbruk har kunnat göras i 19 studier med 3 381 patienter. Inom gruppen stödjande finns tre studier, i gruppen omlärande 11 studier och slutligen fyra studier av psykoterapier. Variationen i effektstorlek är stor inom varje nivågruppering. I Figur 8 och Tabell 4 redovisas konfidensintervall för de viktade effektstorlekarna för kvarstannande i de tre nivåerna av metoder över de fyra tidsintervallen vid behandling av kokainmissbruk.



Figur 8 *Viktade effektstorlekar för retention i randomiserade kontrollerade studier av interventioner vid kokainberoende: stödjande (n=1 271), omlärande (n=1 516), psykoterapeutiska (n=593).*

Tabell 4 *Retention i randomiserade studier av psykosociala interventioner vid kokainberoende.*

					<4 mån		4–12 mån		>12 mån		maxtid	
Ref	**Författare**	**E**	**K**	**TOT**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**
148	Sosin	232	187	419			–0,44	0,10			–0,44	0,10
149	Stahler	420	302	722			–0,37	0,08			–0,37	0,08
137	Schumacher	69	62	131	0,99	0,19					0,99	0,19
	viktad summa	**721**	**551**	**1 272**	**0,99**	**0,19**	**–0,40**	**0,06**			**–0,26**	**0,06**
28,29	Carroll	29	27	56			–0,06	0,27			–0,06	0,27
73	Higgins	19	19	38	1,27	0,36	1,02	0,35			1,02	0,35
74	Higgins	20	20	40	0,39	0,32	0,51	0,32	0,51	0,32	0,51	0,32
89	Joe	150	161	311	0,00	0,11	–0,01	0,11			–0,01	0,11
115	Milby	69	62	131			0,24	0,18			0,24	0,18
128	Rawson	50	50	100	0,17	0,20	–0,13	0,20	–0,13	0,20	–0,13	0,20
129	Richard	57	168	225	–0,49	0,16					–0,49	0,16
135	Schmitz	16	16	32	0,00	0,35					0,00	0,35
143	Silverman	19	18	37			0,18	0,33			0,18	0,33
165	Weinstein	137	286	423	–0,13	0,10					–0,13	0,10
174	Woody	82	41	123	0,00	0,19	–0,13	0,19	–0,80	0,20	–0,80	0,20
	viktad summa	**648**	**868**	**1 516**	**–0,05**	**0,06**	**0,07**	**0,07**	**–0,31**	**0,13**	**–0,10**	**0,05**
41,42	Crits–Christoph	121	123	244	–0,10	0,13	0,01	0,13			0,01	0,13
112	McLellan	60	32	92			0,81	0,23			0,81	0,23
161	Szapocznik	56	52	108	1,06	0,21	1,13	0,21			1,13	0,21
173	Woody	32	39	71			–0,02	0,24	–0,03	0,24	–0,03	0,24
173	Woody	39	39	78			0,00	0,23	0,00	0,23	0,00	0,23
	viktad summa	**308**	**285**	**593**	**0,22**	**0,11**	**0,30**	**0,08**	**–0,02**	**0,16**	**0,30**	**0,08**

Stödjande interventioner har större effekt än kontrollbetingelserna över uppföljningsintervallet (<4 månader). En liten studie med stödjande intervention med miljöterapi under två månader har en hög positiv effekt på kvarstannande vid kort uppföljningstid [137]. Beteendeterapeutiska interventioner totalt har en sämre effekt än kontrollbetingelserna. Ett undantag är en studie med uppföljning av community reinforcement som visar hög stabil effekt [73,74]. Övriga jämförelser är negativa. Psykoterapierna är den grupp som visar positiva och konstanta effekter över 4 till 12 månader, främst för två av familjeterapistudierna men inga effekter för övriga metoder.

Slutsats

Det är framför allt psykoterapierna som har god effekt på retentionen under upp till ett år av behandlingen. Det förefaller som samtliga metoder som har god retention är sådana som satsar på multimodala insatser med familjeterapi. Här verkar det i än högre grad än i övriga avsnitt röra sig om specifika tekniker, inte om behandlingsinterventionernas teoretiska inriktning.

Begränsningar vid tolkningen av de metaanalytiska resultaten

Separata statistiska tester som inte redovisas närmare här visar på en betydande heterogenicitet såväl i metaanlyserna av heroinbehandling som av kokainbehandling. Detta innebär att resultat från studier som grupperats i någon av de tre huvudkategorierna skiljer sig åt, inte bara på grund av slumpen utan också pga skillnader i den sanna effektstorleken. Dessa skillnader kan bero på bl a skilda behandlingsmetoder, behandlingens intensitet eller varaktighet samt på att olika patientkategorier ingått i de olika studierna. En utförlig analys av skillnader mellan olika undergrupper av studier kan göras, men säkra slutsatser kan inte dras av denna typ av uppdelning i efterhand. Däremot kan sådana sub-gruppsanalyser ge hypoteser om skillnader som sedan kan testas i nya jämförande studier.

Kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och kognitiv terapi vid kokainmissbruk

I en serie behandlingsstudier av kokainmissbruk publicerade av Carroll och medarbetare har kognitiv beteendeterapisk återfallsprevention jämförts med allmänt stöd från behandlaren och med antidepressiv behandling (desipramin eller i de tidigare studierna, imipramin) [27, 28,29,30].

Etthundratrettionio försökspersoner randomiserades till en av fyra grupper i en 12 veckors studie: (1) återfallsprevention plus desipramin, (2) kliniskt/professionellt bemötande och stöd plus desipramin, (3) återfallsprevention plus placebo samt (4) kliniskt/professionellt bemötande plus placebo [28]. Effekterna mättes såväl vid avslutad behandling som vid en uppföljning 12 månader efter studiestart [29].

Ett första fynd var avsaknaden av signifikanta huvudeffekter vid avslutad behandling (12 veckor) oberoende av om utfallsmåtten var retention, minskat kokainmissbruk eller något annat. Man såg en signifikant symtomförbättring i samtliga grupper.

Det andra fyndet var att svårighetsgraden i missbruket interagerade selektivt med psykoterapi och farmakoterapi så att patienter med hög svårighetsgrad i missbruket hade signifikant bättre utfall i behandling med återfallsprevention jämfört med kliniskt/professionellt bemötande. Desipramin däremot gav högre effekt mätt i abstinens bland patienter med låg svårighetsgrad. Ett tredje fynd var att desipramin var mer effektivt än placebo för minskning i kokainmissbruk över 6 veckor, men inte över 12 veckor. Det fjärde fyndet, slutligen, var att deprimerade försökspersoner hade en större minskning av missbruk än icke-deprimerade försökspersoner och hade en större nytta av återfallsprevention än av kliniskt/professionellt bemötande och stöd.

Ettårsuppföljningen visade att effekterna bestod över uppföljningstiden, och att mindre kokainmissbruk under behandlingen hade starkt samband med mindre kokainmissbruk vid uppföljningen [29]. En sen förbättring över uppföljningstiden visades för de patienter som behand-

lats med kognitiv beteendeterapeutisk återfallsprevention. Denna senare förbättring återfanns inte i de övriga behandlingsbetingelserna. Psykoterapin hade inte någon effekt på depressionssymtomen.

Randomiserade studier för behandling av cannabisberoende

Sju studier har inkluderat utfallsdata för cannabismissbruk eller har marijuanamissbruk som det centrala problemet i behandlingsinterventionen [5,6,7,145,146,158,161,137]. Ytterligare tre studier har redovisat effektstorlekar (d), men spridningsmått saknas.

Studierna omfattar 26 till 212 patienter vardera. De har en något lägre genomsnittlig kvalitetspoäng än övriga studier (m=23,3) (Tabell 5).

Slutsats

Inga säkra effekter har dokumenterats för någon psykosocial behandling vid cannabismissbruk.

Tabell 5 *Effektstorlekar i randomiserade studier med behandling av cannabismissbruk.*

Ref	Författare	Experiment – Kontroll	E	K	TOT
152	Stephens	RPT vs soc stöd	80	87	167
153	Stephens	RPT vs soc stöd	106	106	212
6	Azrin	Soc skills vs couns	15	11	26
5,7	Azrin	Bete ter vs stöd	30	36	60
70	Henggeler	Fam ter vs counsel	28	19	47
88	Joanning	Fam ter vs underv	60	29	89
97	Lewis	Fam ter vs ind ter	95	41	136
158	Szapocznik	Fam ter vs couns	19	18	37
161	Szapocznik	Fam ter vs stand	54	54	108
144	Silverman	Kontingent vs non kontingent	40	19	59
138	Scopetta	Struk fam vs ekolo fam	15	15	30
	Viktad summa		**399**	**308**	**707**

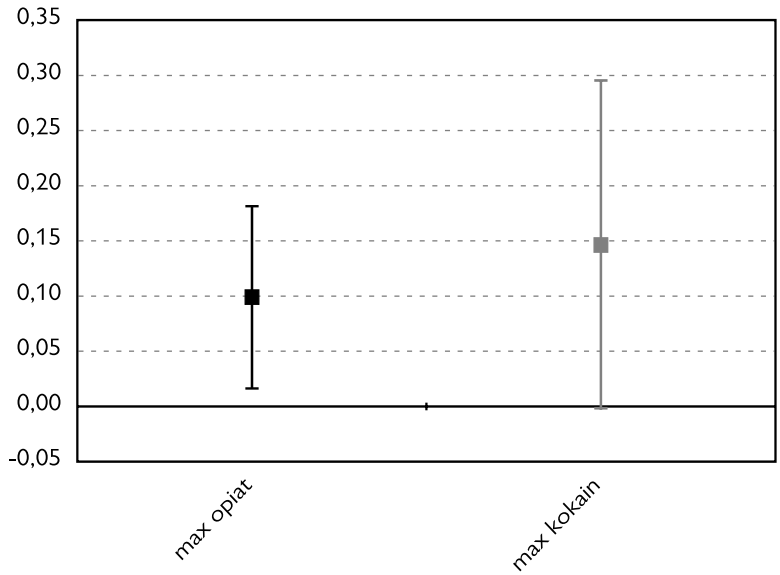
Randomiserade studier av institutionell behandling

Trots den komplexitet som ligger i att randomisera patienter på olika institutioner har 18 studier påträffats, publicerade i 22 artiklar [2,3,4,8, 9,10,23,35,54,62,65,75,82,85,94,105,106,107,117,149,155,167]. Kvalitetspoängen för de studier där denna kunnat skattas, är genomsnittligt hög (m=25,7). Två studier kommenteras mer ur metodsynpunkt, men de studier där tillräckliga data redovisas, omfattar 4 430 patienter [8,62]. Samtliga studier har aktivt behandlade kontrollgrupper. Vanligen är kontrollgruppens behandling ganska likvärdig experimentbetingelsen.

Metaanalys av institutionell behandling med opiatmissbruk som behandlingsmått

Sex studier med totalt 15 jämförelser har inkluderats i effektberäkningarna i metaanalysen av opiatberoende [4,9,10,65,147,155]. Samtliga jämförelser har här kalkylerats för längst registrerade uppföljningstid, vilken således kan variera från tre månader till flera år. Totalt omfattar de redovisade studierna 1 064 patienter. I Figur 9 och Tabell 6 redovisas effektstorlekar för institutionell behandling av opiatberoende. Effekten är

1–3 mån		4–6 mån		7–12 mån		>12 mån		Sista mätn	
d	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**
0,06	0,15	0,01	0,15	–0,04	0,15	–0,04	0,15	–0,04	0,15
0,00	0,14							0,00	0,14
				1,18	0,43			1,18	0,43
				0,00	0,40			0,00	0,40
						0,54		0,54	
						0,63		0,63	
				0,56	0,00	0,25		0,25	
				0,09	0,33	0,09	0,25	0,09	0,25
				0,02	0,19			0,02	0,19
0,46	0,28	0,11	0,28					0,11	0,28
0,03	**0,10**	**0,01**	**0,15**	**0,10**	**0,15**	**–0,04**	**0,15**	**0,05**	**0,10**



Figur 9 *Viktade effektstorlekar i randomiserade studier av institutionsbehandling vid opiat- och kokainberoende: 9 studier och 4 430 patienter. Längsta uppföljningstid.*

signifikant men mycket liten när experiment- och kontrollbetingelser jämförs. Inte heller är institutionsbehandling väl beskrivet över olika mätintervall, vilket gör att det inte går att urskilja om institutionsbehandling är bättre vid någon specifik mätpunkt. I Figur 10 redovisas resultat för de fyra utfallsmätningarna samt längsta uppföljningstid för opiater i vänstra diagramfältet och kokain i det högra (Figur 10, Tabell 6,7).

Metaanalys av institutionell behandling med minskat kokainmissbruk som behandlingsmått

I Figur 9 redovisas också utfall för institutionsbehandling i kokainmissbruk. Totalt redovisas fyra studier utfall i kokainmissbruk med sex jämförelser (Figur 9, Tabell 7). Jämförelserna omfattar 779 patienter.

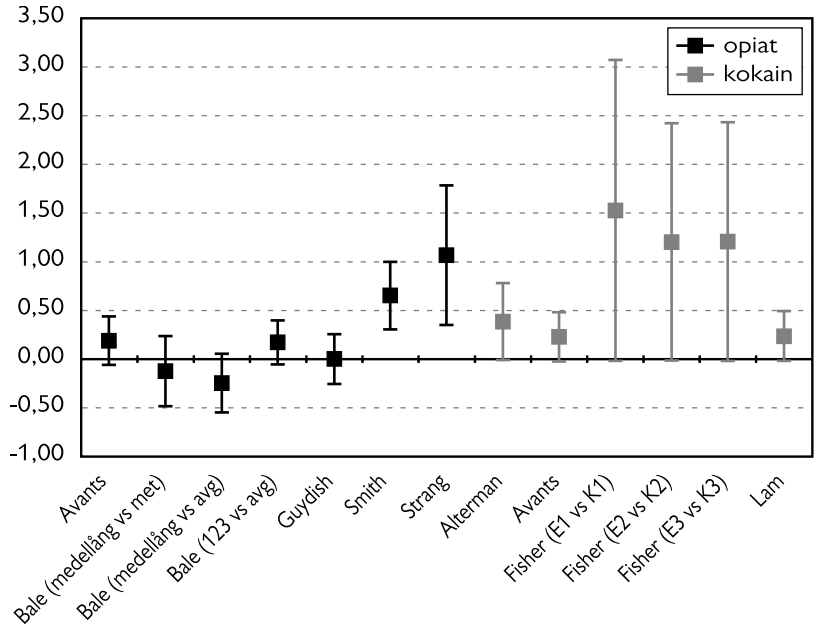


Diagram 10 *Effektstorlekar i randomiserade kontrollerade studier av institutionell behandling vid opiatberoende och kokainberoende: 9 studier, 13 jämförelser, 4 867 patienter.*

Metaanalysen av institutionsbehandling vid kokainberoende visar en mycket låg och på gränsen till signifikant effekt till förmån för experimentbetingelserna. Inte heller i studier av kokainmissbrukare ger analysen av data någon möjlighet att avgöra om behandlingen är mer effektiv vid någon tidpunkt jämfört med någon annan.

Retention i institutionell behandling

Tid i behandling kan vara behandlingstider från 3 månader upp till 2 år. I stort sett samtliga studier där tid gånger effekt kan utläsas noteras att förbättringen ökar med ökande tid i behandling [3,4,9,10,36,65,75, 80,94,105,167]. Detta gäller dock för den del av studierna som inte bygger på icke randomisering (Tabell 8).

Tabell 6 *Randomiserade kontrollerade studier av institutionell behandling vid opiatberoende.*

					1–3 mån		4–6 mån		7–12 mån		>12 mån		Sista mätn	
Ref	**Författare**	**E**	**K**	**TOT**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**
3	Avants	145	146	291	–0,04	0,12	0,19	0,12					0,19	0,12
9	Bale (kort vs met)	75	59	134							–0,43	0,18	–0,43	0,18
9	Bale (kort vs avg)	75	128	203							–0,54	0,15	–0,54	0,15
9	Bale (lång vs met)	75	59	134							0,17	0,17	0,17	0,17
9	Bale (lång vs avg)	75	128	203							0,03	0,15	0,03	0,15
9	Bale (met vs avg)	59	128	187							0,39	0,16	0,39	0,16
10	Bale (1 vs 2)	25	77	102							–0,14	0,23	–0,14	0,23
10	Bale (1 vs 3)	25	79	104							0,08	0,23	0,08	0,23
10	Bale (2 vs 3)	77	79	156							0,26	0,16	0,26	0,16
10	Bale (1 vs avg)	25	166	191							0,10	0,21	0,10	0,21
10	Bale (2 vs avg)	77	166	243							0,29	0,14	0,29	0,14
10	Bale (3 vs avg)	79	166	245							0,05	0,14	0,05	0,14
65	Guydish	115	101	216			0,00	0,12					0,00	0,12
147	Smith	67	82	149			–1,49	0,19	–1,10	0,18	0,65	0,17	0,65	0,17
155	Strang	29	14	43	0,71	0,33			1,07	0,36			1,07	0,36
	Viktad summa	**2 078**	**2 422**	**4 500**	**0,04**	**0,11**	**–0,18**	**0,08**	**–0,68**	**0,16**	**0,08**	**0,05**	**0,10**	**0,04**

Tabell 7 *Randomiserade kontrollerade studier av institutionell behandling vid kokainberoende.*

					1–3 mån		4–6 mån		7–12 mån		>12 mån		Sista mätn	
Ref	**Författare**	**E**	**K**	**TOT**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**
2	Alterman	51	51	102					0,03	0,20			0,03	0,20
4	Avants	145	146	291	0,10	0,12	0,05	0,12					0,05	0,12
54	Fisher (E1 vs K1)	6	6	12	2,34	0,78							2,34	0,78
54	Fisher (E2 vs K2)	6	6	12	0,95	0,61							0,95	0,61
54	Fisher (E3 vs K3)	6	6	12	0,95	0,62							0,95	0,62
94	Lam	182	112	294	0,18	0,12			0,18	0,12			0,18	0,12
	Viktad summa	**785**	**637**	**1 422**	**0,19**	**0,08**	**0,05**	**0,12**	**0,14**	**0,10**			**0,15**	**0,08**

En studie publicerad i fyra arbeten som inte ingår i metaanalyserna är en studie med randomisering av patienterna till olika lång behandlingstid för att studera effekten av planerad tid i behandling [105,106,107,167]. Resultaten är intressanta eftersom de ger en relief åt den nästan enhetliga slutsatsen från kohortstudier att tid i behandling i sig ökar det positiva utfallet linjärt i en rad variabler. Forskarnas slutsats är att sambandet mellan förbättring och tid i behandling kvarstår tydligt vid tre månader, som längst upp till sex månader men inte senare. Man finner också att missbrukare dömda till vård visar en högre effekt än kontrollgruppen upp till tre månader, men inte senare [167]. Patienter med lång planerad vårdtid vilka avbryter tidigt har sämre utfall än de med kort vårdtid som avbryter tidigt. Vid jämförelse av behandlingsmetodik finner man vidare i samma studie att betingelsen med relapse–prevention, var effektivare upp till sex månader medan vid 12 månader hade kontrollgruppen något högre effekt.

Slutsats

Det finns inga effektskillnader mellan institutionsvård och öppen vård för vare sig opiat- eller kokainmissbrukare. I en studie fann man större effekt av sex månaders institutionsbehandling än av tre månaders.

Strukturskapande interventioner

Struktur-, ram- och motivationsskapande aktiviteter har studerats i fem randomiserade undersökningar omfattande 461 patienter [68,96,104, 134,155]. Dessa har inte kunnat inkluderas i metaanalysen. Sättet att redovisa behandlingsresultat skiljer sig från övriga studier.

Ett försök att åtgärda sidomissbruk under pågående underhållsbehandling med metadon redovisas i en jämförelse av en intervention med hög struktur kring behandlingen, inklusive strikt utskrivning från programmet vid upprepade återfall, jämfört med ett program med mindre tydliga regler [104]. Resultatet var signifikant bättre för gruppen där strikt utskrivning tillämpades. En annan studie med 80 patienter undersökte om narkotikamissbrukare som tagit överdoser eller gjort självmordsförsök fungerar bättre i efterbehandling hos en specialist i psykiatri jämfört med

Tabell 8 *Effektstorlekar av retention i randomiserade kontrollerade studier av institutionell behandling vid opiat- och kokainberoende.*

						<4 mån		4–12 mån		>12 mån		maxtid	
Ref	**Författare**	**Drog**	**E**	**K**	**TOT**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**
2	Alterman	K	55	56	111	0,44	0,19					0,44	0,19
4	Avants	O	145	146	291	0,03	0,12					0,03	0,12
9	Bale	O	150	59	209	–1,08	0,16	–1,28	0,17	–1,20	0,16	–1,20	0,16
10	Bale (1 vs 2)	O	25	77	102	–0,63	0,23	0,71	0,24	0,71	0,24	0,71	0,24
10	Bale (1 vs 3)	O	25	79	104	0,00	0,23	0,15	0,23	0,63	0,23	0,63	0,23
10	Bale (2 vs 3)	O	77	79	156	0,69	0,16	–0,54	0,16	–0,11	0,16	–0,11	0,16
35	Conrad	K + O	178	180	358	0,00	0,11					0,00	0,11
65	Guydish	K	255	253	508			–0,25	0,09			–0,25	0,09
75	Hiller	?	11	10	21	–0,43	0,44					–0,43	0,44
80	Hughes	K	31	22	53	0,49	0,28	0,96	0,29	0,56	0,28	0,56	0,28
118	Nuttbrock	O	373	321	694	–0,26	0,08	–0,22	0,08	–0,22	0,08	–0,22	0,08
147	Smith	K	67	82	149	–0,50	0,17	0,71	0,17	0,49	0,17	0,49	0,17
155	Strang	O	69	30	99	0,63	0,22					0,63	0,22
	viktad summa		**1 873**	**1 655**	**3 528**	**–0,11**	**0,04**	**–0,19**	**0,05**	**–0,11**	**0,05**	**–0,07**	**0,04**

hos allmänpraktiker. Bägge interventionerna gav en förbättring i psykisk funktion och i missbruk, men specialistbehandling var inte överlägsen eftervård hos allmänpraktiker mätt i psykiatriska symtom eller i nya självmordsförsök [68].

Kort motivationshöjande intervju testades på 122 patienter i pågående metadonbehandling [134]. Vid sexmånadersuppföljning visade patienterna med metadon plus motivationshöjande intervju en signifikant snabbare och högre nivå av drogfrihet, högre nivå av positiva förväntningar på abstinens, färre opiatrelaterade problem. Experimentgruppen hade också bättre följsamhet till programmet och återföll senare än kontrollgruppens patienter vilka endast erhöll metadonsbehandling och en kort utbildningsinsats.

I en israelisk studie av metadonbehandlade patienter hade experimentgruppen som hade en mindre tät kontakt, men fick materiella incitament en högre grad av drogfrihet i urinprov än patienter som dagligen erhöll dosen på metadonmottagning [96].

Behandling av missbrukare med psykisk sjukdom och hemlöshet

I litteratursökningen identifierades totalt åtta randomiserade studier som specifikt rörde svåra psykiska störningar hos drogberoende personer omfattande 1 965 personer [23,34,82,86,87,95,117,118,162]. Åtminstone en Axel-I-störning förutom missbruksdiagnos krävdes för inklusion, företrädesvis schizofrenier och affektiva störningar. Axel-II-störningar (personlighetsstörning) redovisas inte. Kvalitetspoäng i studierna är genomsnittligt lägre än i flertalet andra undersökningar av psykosociala interventioner (m=17,1) (Appendixtabell 5).

Fyra studier omfattar hemlösa personer med missbruksproblem i storstäder i USA. Prevalensen av psykisk sjukdom i gruppen hemlösa anges till cirka 20 procent [23]. En studie är metodstudie [162]. Samtliga studier har en godtagbar operationell diagnostik och adekvata utfallsmått. De fyra undersökningarna av hemlösa missbrukare har väldefinierade popu-

lationsdata men visar på svårigheterna att rekrytera ett representativt urval från denna grupp [23,82]. Bortfallsnivåerna är extrema redan före behandling påbörjas och följsamheten utgör ett stort problem [23,82, 95]. I tre av fyra studier som jämför case–managementbetingelser är bara 25 procent av patienterna kvar i behandling efter 12 månader [87,117, 118]. Få egentliga effekter kan påvisas och rekryteringsgenomförandet försämrar generaliserbarheten av resultaten.

En av de fyra studierna med hemlösa missbrukare och psykisk sjukdom är en studie av institutionsbehandling kontra öppenvårdsbehandling, den andra jämför effekten av två betingelser med och utan möjlighet till kontraktsboende [23,82]. Två studier jämför terapeutiskt samhälle och skyddat boende [117,118].

Case–management plus kontrakt till bostad ger signifikant större förbättring i boendestabilitet än de med case–management men utan kontrakt, både efter 12 och 24 månader och dubbelt så stor för kvinnor som för män [82]. Patienternas initiala sjukdomsbild påverkade inte förmågan att hantera boendet.

I en treårsuppföljning av patienter med psykisk sjukdom och missbruk behandlades experimentgruppen av uppsökande team med specialkompetens inom missbruksbehandling. Kontrollbehandlingen var standard case–management. Mätningar varje halvår visade förbättringar i såväl experiment- som kontrollgrupp. Standard-case–management gav större förbättring under de två första åren, medan specialistteamens patienter förbättrades mer under det tredje och sista uppföljningsåret [34].

En studie jämförde tre betingelser; 12-stegsmodell, färdighetsträning och intensiv case–management för patienter med huvudsakligen affektiva störningar [87]. Färdighetsträningen gav därvid signifikant störst förbättring i alkoholmissbruk och i drogmissbruk. Case–management gav störst förbättringar i symtom och var den betingelse där patienterna uttryckte högst livstillfredsställelse efter behandling. 12-stegsmodellen hade störst inverkan på patienternas totala symtombild. Effekterna ökade med ökande tid i behandling.

Slutsatser

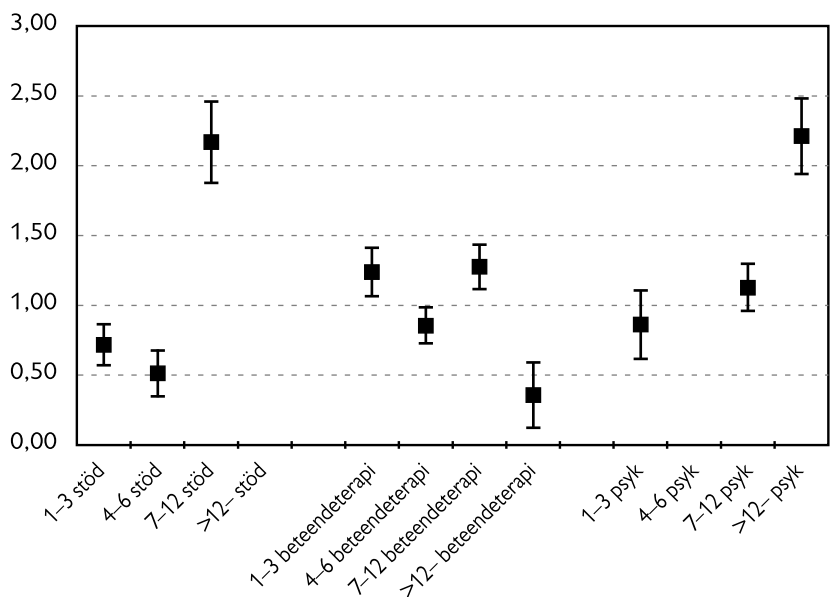
Korttidsuppföljningar visar bättre resultat av institutionsbehandling för personer med samtidigt narkotikamissbruk och psykisk sjukdom. Effekter ses på boendeförhållanden och på missbrukets omfattning, men inte på psykiatriska symtom. Terapeutiska samhällen förefaller överlägsna vanliga stödboenden.

Före–efter-förändringar i behandling

När de olika betingelserna i en studie slås samman, får vi en resultatbild motsvarande den i studier utan kontrollgrupp.

Studier av opiatmissbruk

Vid en sådan jämförelse av missbruksbeteendet före och efter behandling ser man en klar minskning av missbruket. Effekten är mycket större än vid jämförelser mellan olika behandlingar och väl i nivå med de resultat man ser vid behandling av kroniska sjukdomar (Figur 11, Tabell 9).



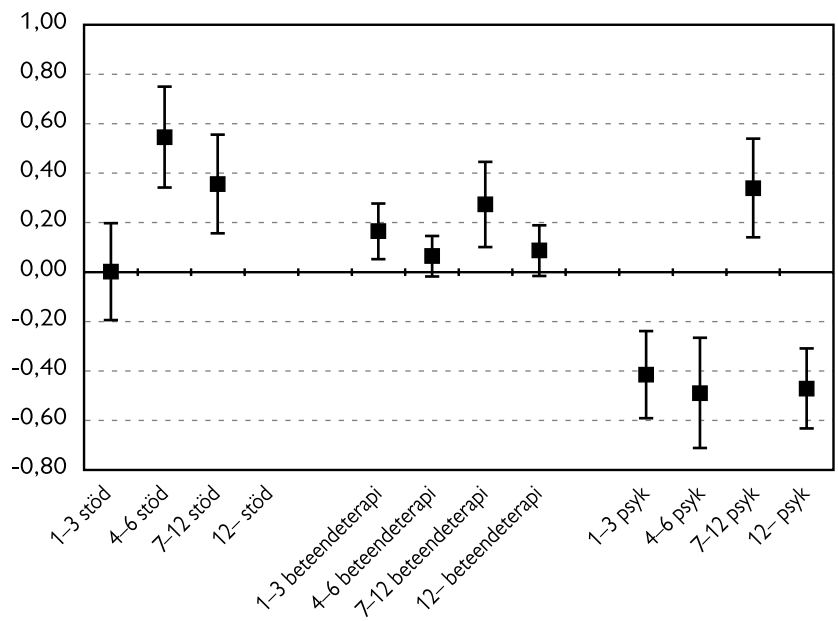
Figur 11 *Totalt resultat över samtliga betingelser vid före–efter-mätning (resultat) i randomiserade kontrollerade studier av psykosocial behandling för opiatberoende (n=5 662).*

Studier av kokainmissbruk

Total resultatbild (före–efter-mätning) över experiment- och kontrollbetingelser visar inte samma konsistenta bild som för opiatstudierna (Figur 12, Tabell 10). Tvärtom ses ingen säker förbättring över tid.

Studier av institutionell behandling

För opiatmissbruk noteras ingen förbättring (före–efter-mätning) över experiment- och kontrollbetingelser vid uppföljningstider upp till tre månader, men däremot måttliga eller stora effekter vid längre uppföljningstider. För längsta interventionstid ses en låg till måttlig effekt. För institutionsbehandling vid kokainmissbruk ses en liten effekt för längsta uppföljningstid. Vid de olika uppföljningsintervallen finns en låg effektstorlek på förbättring vid 1–3 månader, negativ effektstorlek vid 4–6 månader, samt en hög effektstorlek på förbättring vid 6–12 månader. En studie visar ett klart negativt resultat före–efter (Tabell 11 och 12) [4].



Figur 12 *Totalt resultat över samtliga betingelser vid före–efter-mätning (resultat) i randomiserade kontrollerade studier av behandling för kokainberoende: stödjande (n=155), omlärande (n=151), psykoterapeutiska (n=736). Uppdelat på fyra utfallsmätningar.*

Tabell 9 *Total resultatbild över samtliga betingelser vid före–efter-mätning (resultat) i randomiserade kontrollerade studier av psyksocial behandling vid opiatberoende.*

					1–3 mån		4–6 mån		7–12 mån		>12 mån		Sista mätn	
Ref	**Författare**	**E**	**K**	**TOT**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**
43	Dansereau	151	155	306	0,23	0,08	0,51	0,08					0,51	0,08
45	Dees	82	73	155	2,33	0,15			2,17	0,14			2,17	0,14
127	Rawson	25	25	50										
	Viktad summa	**258**	**253**	**511**	**0,72**	**0,07**	**0,51**	**0,08**	**2,17**	**0,14**			**0,92**	**0,07**
1	Abbott	103	63	166										
16	Booth	250	2 723	2 973			0,77	0,07					0,77	0,07
26	Catalano	77	58	135							0,37	0,12	0,37	0,12
44	Dawe	34	35	69										
50	Fals–Stewart	19	38	57	1,58	0,32	1,04	0,30	0,26	0,28	0,26	0,28	0,26	0,28
89	Joe	150	161	311	1,28	0,09			1,33	0,09			1,33	0,09
90	Joe	81	99	180										
103	McAuliffe	93	75	168			1,35	0,17	1,46	0,17			1,46	0,17
136	Schmitz	15	17	32	0,20	0,36							0,20	0,36
174	Woody	57	27	84					0,48	0,16	0,56	0,16	0,56	0,16
	Viktad summa	**879**	**3 296**	**4 175**	**1,24**	**0,08**	**0,85**	**0,06**	**1,27**	**0,08**	**0,36**	**0,11**	**0,89**	**0,05**

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 9 *fortsättning*

Ref	Författare	E	K	TOT	1–3 mån d	1–3 mån SE(d)	4–6 mån d	4–6 mån SE(d)	7–12 mån d	7–12 mån SE(d)	>12 mån d	>12 mån SE(d)	Sista mätn d	Sista mätn SE(d)
14	Bernal	15	15	30										
51	Fals–Stewart	40	40	80	2,37	0,21			1,68	0,18	1,38	0,18	1,38	0,18
93	Krinsley & Bry	12	17	29										
98	Liddle	47	48	95										
112	McLellan	60	32	92	0,09	0,22							0,09	0,22
114	McLellan	45	49	94					0,85	0,15			0,85	0,15
131	Rounsaville	22	28	50	0,04	0,21			–0,16	0,21			–0,16	0,21
158	Szapocznik	19	18	37					0,09	0,23			0,09	0,23
150	Stanton & Todd	46	72	118										
172	Woody	71	39	110										
173	Woody	25	31	56					2,85	0,27	2,76	0,27	2,76	0,27
173	Woody	31	31	62					2,25	0,23	4,11	0,32	4,11	0,32
	Viktad summa	**426**	**317**	**743**	**0,86**	**0,12**			**1,13**	**0,08**	**2,21**	**0,13**	**0,99**	**0,08**

Tabell 10 *Total resultatbild över samtliga betingelser vid före–efter-mätning (resultat) i randomiserade kontrollerade studier av psykosocial behandling vid kokainberoende.*

					1–3 mån		4–6 mån		7–12 mån		>12 mån		Sista mätn	
Ref	**Författare**	**E**	**K**	**TOT**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**
45	Dees	82	73	155	0,00	0,10	0,55	0,10	0,36	0,10			0,36	0,10
	Viktad summa	**82**	**73**	**155**	**0,00**	**0,10**	**0,55**	**0,10**	**0,36**	**0,10**			**0,36**	**0,10**
6,7	Azrin	46	36	82	–0,71	0,23	–0,76	0,23	–0,81	0,23	–0,82	0,23	–0,82	0,23
16	Booth	250	2 723	2 973			0,00	0,07					0,00	0,07
26	Catalano	77	58	135							0,27	0,14	0,27	0,14
28,29	Carroll	29	27	56					1,09	0,17	0,03	0,16	0,03	0,16
42	Crits–Christoph	121	123	244	–0,61	0,13	–0,59	0,13			–0,61	0,13	–0,61	0,13
73	Higgins	19	19	38	–1,24	0,36	–1,52	0,37	–2,15	0,41			–2,15	0,41
74	Higgins	20	20	40	–1,25	0,35	–1,56	0,36	–1,70	0,37			–1,70	0,37
89	Joe	150	161	311	0,26	0,10	0,27	0,10					0,27	0,10
90	Joe	81	99	180			–0,04	0,09			–0,21	0,09	–0,21	0,09
102	Maude–Griffin	59	69	128	0,65	0,18	0,61	0,18					0,61	0,18
109	McKay	46	52	98	0,21	0,13	0,30	0,13					0,30	0,13
115	Milby	69	62	131	1,00	0,19					0,74	0,18	0,74	0,18
128	Rawson	50	50	100							1,31	0,15	1,31	0,15
135	Schmitz	16	16	32	2,97	0,23	10,27	0,49					10,27	0,49
143	Silverman	19	18	37	1,03	0,35	0,79	0,34					0,79	0,34
144	Silverman	40	19	59	5,53	0,45	2,95	0,30					2,95	0,30
165	Weinstein	137	286	423					0,91	0,17			0,91	0,17
174	Woody	57	27	84					0,23	0,17	0,30	0,17	0,30	0,17
	Viktad summa	**1 286**	**3 865**	**5 151**	**0,16**	**0,06**	**0,06**	**0,04**	**0,27**	**0,09**	**0,09**	**0,05**	**0,16**	**0,03**

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 10 *fortsättning*

					1–3 mån		4–6 mån		7–12 mån		>12 mån		Sista mätn	
Ref	**Författare**	**E**	**K**	**TOT**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**
27	Carrol	21	21	42										
42	Crits–Christoph	243	123	366			–0,49	0,11			–0,51	0,11	–0,51	0,11
112	McLellan	60	32	92					–0,14	0,22			–0,14	0,22
150	Stanton & Todd	46	72	118	–0,49	0,11							–0,49	0,11
173	Woody	25	31	56	0,03	0,22			0,45	0,14	–1,00	0,15	–1,00	0,15
173	Woody	31	31	62	–0,54	0,19			0,50	0,19	0,50	0,19	0,50	0,19
	Viktad summa	**426**	**310**	**736**	**–0,42**	**0,09**	**–0,49**	**0,11**	**0,34**	**0,10**	**–0,47**	**0,08**	**–0,45**	**0,07**

Tabell 11 *Total resultatbild över samtliga betingelser vid före–efter–mätning (resultat) av institutionell behandling vid opiatmissbruk.*

					1–3 mån		4–6 mån		7–12 mån		>12 mån		Sista mätn	
Ref	**Studie**	**E**	**K**	**TOT**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**
4	Avants	145	146	291	–0,69	0,09	–0,60	0,08					–0,60	0,08
9	Bale (kort vs met)	75	59	134							0,52	0,12	0,52	0,12
9	Bale (kort vs avg)	75	128	203							0,43	0,10	0,43	0,10
9	Bale (lång vs met)	75	59	134							0,46	0,12	0,46	0,12
9	Bale (lång vs avg)	75	128	203							0,39	0,10	0,39	0,10
9	Bale (met vs avg)	59	128	187							0,47	0,10	0,47	0,10
10	Bale (1 vs 2)	25	77	102							0,56	0,14	0,56	0,14
10	Bale (1 vs 3)	25	79	104							0,59	0,14	0,59	0,14
10	Bale (2 vs 3)	77	79	156							0,50	0,11	0,50	0,11
10	Bale (1 vs avg)	25	166	191							0,49	0,10	0,49	0,10
10	Bale (2 vs avg)	77	166	243							0,44	0,09	0,44	0,09
10	Bale (3 vs avg)	79	166	245							0,45	0,09	0,45	0,09
65	Guydish	115	101	216			0,69	0,09					0,69	0,09
147	Smith	67	82	149			4,05	0,20	4,35	0,21	4,21	0,21	4,21	0,21
155	Strang	29	14	43	0,73	0,22			0,65	0,23			0,65	0,23
	Viktad summa				**–0,50**	**0,08**	**0,34**	**0,06**	**2,63**	**0,16**	**0,56**	**0,03**	**0,44**	**0,03**

Tabell 12 *Total resultatbild över samtliga betingelser vid före–efter–mätning (resultat) av institutionell behandling vid kokainmissbruk.*

					1–3 mån		4–6 mån		7–12 mån		12– mån	
Ref	**Studie**	**E**	**K**	**TOT**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**	**d**	**SE(d)**
2	Alterman	51	51	102					0,15	0,14		
4	Avants	145	146	291	–0,48	0,08	–0,33	0,08				
54	Fisher (E1 vs K1)	6	6	12	1,11	0,44						
54	Fisher (E2 vs K2)	6	6	12	3,47	0,66						
54	Fisher (E3 vs K3)	6	6	12	0,50	0,42						
94	Lam	182	112	294	1,24	0,09			1,24	0,09		
	Viktad summa	**396**	**327**	**723**	**0,37**	**0,06**	**–0,33**	**0,08**	**0,92**	**0,08**		

Av tabellerna framgår att också här är skillnaderna avsevärda mellan de olika institutionella programmen. Enskilda studier redovisar höga eller mycket höga konsistenta effektstorlekar på förbättring som består över tid. Tid i behandling har närmast en kurvlinjär profil. Slutsatser får dras med viss försiktighet, men liknar de som man kunnat dra från stora nationella kohortstudier i USA [36]. Insatser som visat sig gynnsamma är sådana för hemlösa missbrukande mödrar [147] och avgiftning på narkomanvårdsenhet jämfört med avgiftning på psykiatrisk avdelning. Massiva insatser med institutionsvård följt av olika strukturerade öppenvårdsinsatser har också visats vara effektiva [54,94]. Intressant är att det är samma studier där klara effektskillnader mellan experiment- och kontrollbetingelsen redovisas, som också redovisar höga effektstorlekar vid resultatberäkning.

Slutsats

Det finns en klar förbättring (före–efter-mätning) i både experiment- och kontrollgrupperna i flertalet studier av opiatmissbruk.

En sådan förbättring över tid ses inte i studierna av kokainmissbruk.

En förklaring till skillnaderna kan vara att i nästan samtliga opiatstudier behandlas patienterna också med metadon, medan det saknas verkningsfulla läkemedel vid kokainberoende.

Effekter på andra faktorer än missbruket

Studierna där metadonbehandling kombinerades med counseling och olika former av strukturerad psykoterapi visade att man över tid fick bättre resultat än då metadon gavs ensamt eller enbart kombinerades med counseling [172,173,174]. Man fann också att arbetsförmågan förbättrades liksom den psykiska hälsan, och att antalet begångna brott minskade. Patienterna i kombinationsbehandling behövde också lägre metadondoser. Senare studier har också visat en sådan tilläggseffekt av kombinationsbehandling [175].

Behandlingens fokus

De aktuella metaanalyserna, liksom tidigare litteraturgenomgångar visar tydligt att behandlingens primära fokus ska vara själva missbruket. Framgångsrika behandlingar präglas av hög strukturering och en behandlingstid på minst tre månader [12,40,41,42,58,119,120,121,122,145,146]. Studierna ger inte stöd för att effekter på missbruket ökar vid behandling i mer än sex månader.

Begränsningar i randomiserade behandlingsstudier

Flera viktiga faktorer har inte studerats med randomiserad metodik. Kohortstudier visar generellt på bättre behandlingsresultat för kvinnor än för män. Från svenska undersökningar vet man att amfetaminmissbrukare har bättre behandlingsresultat än heroinister. Kohortstudier talar också för att patienter förbättras mer vid andra eller tredje behandlingstillfället [35], samtidigt som andra studier visat på ett negativt samband mellan många behandlingsförsök och en dålig prognos [20]. Detta kan sannolikt förklaras med att särskilt svårbehandlade patienter återkommer fler gånger till behandling, medan de som förbättras långsiktigt inte behöver återkomma. Det är därför troligen viktigt att ta hänsyn till tidigare behandlingseffekter när man rekryterar patienter till en studie. Den hittills gjorda forskningen kan inte heller ge svar på vad som är en optimal längd på behandlingen.

Referenser

1. Abbott PJ, Weller SB, Delaney HD, Moore BA. Community reinforcement approach in the treatment of opiate addicts. Am J Drug Alcohol Abuse 1998;24:17-30.

2. Alterman AI, O'Brien OB, McLellan AT, August DS, Snider EC, Droba M, Cornish JW, Hall CP, Raphaelson AH, Schrade FX. Effectiveness and costs of inpatient versus day hospital cocaine rehabilitation. J Nerv Ment Dis 1994;182:157-63.

3. Avants KS, Margolin A, Kosten TR, Rounsaville BJ, Schottenfeld RS. When is less treatment better? The role of social anxiety in matching methadone patients to psychosocial treatments. J Consult Clin Psychol 1998;66:924-931.

4. Avants KS, Margolin A, Sindelar JL, Rounsaville BJ, Schottenfeld RS, Stine S, Cooney NL, Rosenheck RA, Shou-Hua L, Kosten TR. Day treatment versus enhanced standard methadone services for opioid-dependent patients: A comparison of clinical efficacy and cost. Am J Psychiatry 1999;156:27-33.

5. Azrin NH, McMahon PT, Donohue B, Besalel VA, Lapinski KJ, Kogan ES, Acierno RE, Galloway E. Behavior therapy for drug abuse: a controlled treatment outcome study. Behav Res Ther 1994;32:857-866,

6. Azrin NH, Donohue B, Besalel VA, Kogan ES, Acierno RE. Youth drug abuse treatment: A controlled outcome study. J Child Adolescent Subst Abuse 1994;3:1-16.

7. Azrin NH, Acierno ES, Kogan B, Donahue VA, Besalel VA, McMahon PT. Follow-up results of supportive versus behavioral therapy for illicit drug use. Behav Res Ther 1996;34:41-6.

8. Bailey RC, Berg D. The Behavioral and Attitudinal Modification Project (BAM): a failed experiment using a classical experimental research design in a closed institutional setting for drug addicts. Int J Addict 1994;29:1315-45.

9. Bale RN, Van Stone WW, Kuldau JM, Engelsing MJ, Elashoff RM, Zarcone VP. Therapeutic communities vs methadone maintenance. A prospective controlled study of narcotic addiction treatment: design and one-year follow-up. Arch Gen Psychiatry 1980;37:179-93.

10. Bale RN, Zarcone VP, Van Stone WW, Kuldau JM, Engelsing MJ, Elashoff RM. Three therapeutic communities. A prospective controlled study of narcotic addiction treatment: process and two-year follow-up results. Arch Gen Psychiatry 1984;41:185-91.

11. Beck AT, Wright F, Newman CF, Liese BS. Cognitive Therapy of Substance Abuse. Guilford Press, New York 1993.

12. Bergmark A, Björling B, Grönblad L, Olsson B, Oscarsson L, Segraeus V. Klienter i Institutionell Narkomanvård - Analyser av bakgrund, behandling och utfall. Pedagogisk Forskning i Uppsala No 89, Pedagogiska Institutionen, Uppsala Universitet, Uppsala 1989.

13. Berglund GW, Bergmark A, Björling B, Grönblad L, Lindberg S, Oscarsson L, Olsson B, Segraeus V. The Swedate Project: Interaction between treatment, client background and outcome in a one year follow-up. J Subst Abuse Treat 1991;8:161-169.

14. Bernal G, Flores-Ortiz JL, Diamond G, Bonilla J. Intergenerational family therapy

with methadone maintenance patients and family members: Findings of a clinical outcome study. In Stanton, M.D, & Shadish, W.R. Outcome, attrition, and family-couples treatment for drug abuse: Psychol Bull 1997;122:170-191.

15. Bickel WK, Amass L, Higgins ST, Badger GJ, Esch RA. Effects of adding behavioral treatment to opioid detoxification with buprenorphine. J Consult Clin Psychol 1997;65:803-810.

16. Booth RE, Crowley TJ, Zhang Y. Substance abuse treatment entry, retention and effectiveness: out-of-treatment opiate injection drug users. Drug Alcohol Depend 1996;42:11-20.

17. Bowman V, Ward LCh, Bowman D, Scogin F. Self-examination therapy as an adjunct treatment for depressive symptoms in substance abusing patients. Addict Behav 1996;21:129-133.

18. Bozormeinyi-Nagy I. Foundations of Contextual Therapy. Brunner & Mazel, New York 1997.

19. Braucht GN, Rechard CS, Geissler LJ, Bormann CA, Kwiatkowski CF, Kirby MW. Effective services for homeless substance abusers. J Addict Dis 1995;14:87-109.

20. Brewer DD, Catalano RF, Haggerty K, Gainey RR, Fleming CB. A meta-analysis of predictors of continued drug use and after treatment for opiate addiction. Addiction 1998;93:73-92.

21. Brindis CD, Theidon KS. The role of case management in substance abuse treatment services for women and their children. J Psychoactive Drugs 1997;29:79-88.

22. Brooner RK, Kidorf M, King VL, Stoller K. Preliminary evidence of good treatment response in antisocial drug abusers. Drug Alcohol Depend 1998;49: 249-260.

23. Burnam MA, Morton SC, McGlynn EA, Petersen LP, Stecher BM, Hayes C, Vaccaro JV. An experimental evaluation of residential and nonresidential treatment for dually diagnosed homeless adults. J Addict Dis 1995;14:111-134.

24. Calsyn DA, Wells EA, Saxon AJ, Jackson TR, Wrede AF, Stanton V, Fleming C. Contingency management of urinalysis results and intensity of counseling services have an interactive impact on methadone maintenance treatment outcome. J Addict Dis 1994;13:47-63.

25. Campbell WG. Evaluation of a residential program using the Addiction Severity Index and stages of change. J Addict Dis 1997;16:27-39.

26. Catalano RF, Haggerty KP, Gainey RR, Hoppe MJ. Reducing parental risk factors for children's substance misuse: preliminary outcomes with opiate-addicted parents. Subst Use Misuse 1997;32:699-721.

27. Carroll KM, Rounsaville BJ, Gawin FH. A comparative trial of psychotherapies for ambulatory cocaine abusers: relapse prevention and interpersonal psychotherapy. Am J Drug Alcohol Abuse 1991; 17:229-247.

28. Carroll KM, Rounsaville BJ, Gordon LT, Nich C, Jatlow P, Bisighini RM, Gawin FH. Psychotherapy and pharmacotherapy for ambulatory cocaine abusers. Arch Gen Psychiatry 1994;51:177-87.

29. Carroll KM, Rounsaville BJ, Nich C, Gordon LT, Wirtz PW, Gawin F. One-year follow-up of psychotherapy and pharmacotherapy for cocaine dependence. Delayed emergence of psychotherapy effects. Arch Gen Psychiatry 1994;51:989-97.

30. Carroll KM, Nich C, Rounsaville BJ. Differential symptom reduction in depressed cocaine abusers treated with psychotherapy and pharmacotherapy. J Nerv Ment Dis 1995;183:251-259.

31. Carroll KM, Rounsaville BJ, Nich C, Gordon L, Gawin F. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy for cocaine dependence: results from a randomized clinical trial. NIDA Research Monograph 1995;150:19-35.

32. Carroll KM, Nich Ch, Ball SA, McCance E, Rounsaville B. Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. Addiction 1998;93:713-728.

33. Carter BL, Tiffany ST. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. Addiction 1999;94:327-340.

34. Clark RE, Teague GB, Ricketts SK, Busch PW, Wie H, McGuire TG, Drake RE, McHugo GJ, Keller AM, Zubkoff M. Cost-effectiveness of assertive community treatment versus standard case management for persons with cooccuring severe mental illness and substance use disorders. Health Serv Res 1998;33:1285-1308.

35. Conrad KJ, Hultman ChI, Pope AR, Lyons JS, Baxter WC, Daghestani AN, Lisiecki JP, Elbaum PL, McCarthy M, Manheim LM. Case managed residential care for homeless veterans – Results of a true experiment. Med Care 1998;36:40-53.

36. Condelli WS. Hubbard RL. Relationship between time spent in treatment and client outcomes from therapeutic communities. J Subst Abuse Treat 1994;11: 25-33.

37. Covi L, Hess JM, Kreiter NA, Haertzen CA. Effects of combined fluoxetine and counseling in the outpatient treatment of cocaine abusers. Am J Drug Alcohol Abuse 1995;21:327-344.

38. Craig JR. Reducing the treatment dropout in drug abuse programs. J Subst Abuse Treat 1985;2:209-219.

39. Crits-Christoph P. The efficacy of brief dynamic psychotherapy: A meta-analysis. Am J Psychiatry 1992;149:151-158.

40. Crits-Christoph P, Siqueland L. Psychosocial treatment for drug abuse: selected review and recommendations for national health care. Arch Gen Psychiatry 1996; 53:749-756.

41. Crits-Christoph P, Siqueland L, Blaine J, Frank A, Luborsky L, Simon Onken L, Muenz L, Thase ME, Weiss R, Gastfriend DR, Woody G, Barber JP, Butler SF, Daley, D, Bishop S, Najavis LM, Lis J, Griffin ML, Moras K, Beck AT. The National Institute on Drug Abuse Collaborative Cocaine Treatment Study. Rationale and methods. Arch Gen Psychiatry, 1997;54: 721-726.

42. Crits-Christoph P, Siqueland L, Blaine J, Frank A, Luborsky L, Onken LS, Muenz LR, Thase ME, Weiss RD, Gastfriend DR, Woody GE, Barber JP, Butler SF, Daley D, Salloum I, Bishop S, Najavits LM, Lis J, Mercer D, Griffin ML, Moras K, Beck AT. Psychosocial Treatments for Cocaine Dependence. – National Institute on Drug

Abuse Collaborative Treatment Study. Arch Gen Psychiatry 1999;56:493-502.

43. Dansereau DF, Joe GW, Simpson DD. Attentional difficulties and the effectiveness of a visual representation strategy for counseling drug-addicted clients. Int J Addict 1995;30:371-386.

44. Dawe S, Powell J, Richards D, Gossop M, Marks I, Strang J, Gray JA. Does post-withdrawal cue exposure improve outcome in opiate addiction? A controlled trial. Addiction 1993;88:1233-1245.

45. Dees SM, Dansereau DF, Simpson DD. Mapping-enhanced drug abuse counseling: urinalysis results in the first year of methadone treatment. J Subst Abuse Treat 1997; 14:45-54.

46. DeLeon G. The Therapeutic Community: Study of Effectiveness. NIDA Research Report no 37, Rockville, Maryland 1984.

47. DeLeon G. Retention in Drug-free Therapeutic Communities. NIDA Res Monogr 1991;106:218-44.

48. Dudish-Poulsen SA, Hatsukami DD. Dissociation between subjective and behavioral responses after cocaine stimuli presentations. Drug Alcohol Depend 1997; 47:1-9.

49. Elk R, Mangus L, Rhoades H, Andres R, Grabowski J. Cessation of cocaine use during pregnancy: Effects of contingency management interventions maintaining abstinence and complying with prenatal care. Addict Behav 1998;23:57-64.

50. Fals-Stewart W, Schafer J. The treatment of substance abusers diagnosed with obsessive-compulsive disorder: an outcome study. J Subst Abuse Treat 1992;9:365-70.

51. Fals-Stewart W, Birchler GR, O'Farrell TO. Behavioral couples therapy for male substance-abusing patients: effects on relationship adjustment and drug-using. behavior. J Consult Clin Psychol 1996;64: 959-972.

52. Fals-Stewart W, O'Farrell T J, Birchler G.R. Behavioural couples therapy for male substance-abusing patients: A cost outcomes analysis, J Consult Clin Psychol 1997;65:789-802.

53. Finney JW, Moos RH, Humphreys K. A comparative evaluation of substance abuse treatment: II. Linking outcomes of 12-step and cognitive-behavioural treatment to substance abuse outcomes. Alcohol Clin Exp Res 1999;23:537-544.

54. Fisher MS, Bentley KJ. Two group therapy models for clients with a dual diagnosis of substance abuse and personality disorder. Psychiatr Serv 1996;47:1244-50.

55. Fleiss JL. Measures of effect size for categorical data. I Cooper H & Hedges, E.V. (Eds.): The Handbook of Research Synthesis. New York, Russel Sage Foundations. 1994:245-260.

56. Fridell M. Kvalitetsstyrning i psykiatrisk narkomanvård – Effekter på personal och patienter. Akad. Avhandl, Almqvist & Wiksell International, Stockholm 1990.

57. Fridell M. Personlighet och Drogmissbruk – En forskningsöversikt. PM-serie no 10, CAN, Stockholm 1991.

58. Fridell M. Institutionella Behandlingsformer vid Missbruk – Organisation,

Ideologi och Resultat. Natur och Kultur, Stockholm 1996.

59. Friedman AS. Family therapy vs parent groups: Effects on adolescent drug abusers. Am J Family Therapy 1989;17:335-347.

60. Gottheil E, Thornton CC, Weinstein SP. Treatment structure, client coping methods, and response to brief individual counseling: Preliminary findings in a substance dependent sample. J Addict Dis 1997;16:51-65.

61. Gottheil E, Weinstein SP, Sterling RC, Lundy A, Serota R.D. A randomized controlled study of the effectiveness of intensive outpatient treatment for cocaine dependence. Psychiatr Serv, 1998;49:782-787.

62. Glider P, Hughes P, Mullen R, Coletti S, Sechrest L, Neri R, Renner B, Sicilian D. Two therapeutic communities for substance-abusing women and their children. NIDA Res Monogr 1996;166:32-51.

63. Gossop J, Edwards C, Stewart D, Wilson A, Segar G, Lehman P, Marsden J. NTORS. Two Year Outcomes – The National Treatment Outcome Research Study - Changes in Substance use, Health and Crime. Department of Health, London 1999.

64. Griffith JD, Rowan-Szal GA, Roark RR, Simpson DD. Contingency management in outpatient methadone treatment: a meta-analysis. Drug Alcohol Depend 2000; 58:55-66.

65. Guydish J, Werdegar D, Sorensen JL, Clark W, Acampora A. Drug abuse day treatment: A randomized clinical trial comparing day and residential treatment programs. J Consult Clin Psychol 1998;66: 280-289.

66. Hawkins JD, Catalano Jr RF, Gillmore MR, Wells EA. Skills training for drug abusers: generalization, maintenance, and effects on drug use. J Consult Clin Psychol 1989;57:559-63.

67. Hawkins JD, Catalano Jr RF, Wells EA. Measuring effects of skills training intervention for drug abusers. J Consult Clin Psychol 1986;54:661-664.

68. Hawton K, McKeown S, Day A, Martin P, O'Connor M, Yule J. Evaluation of out-patient counselling compared with general practitioner care following overdoses. Psychol Med 1987;17:751-761.

69. Hedges LV. Fixed Effects Models. I Cooper H, & Hedges, E.V. (Eds.): The Handbook of Research Synthesis. New York, Russel Sage Foundations. 1994: 285-299.

70. Henggeler SW, Borduin CM, Melton GB, Mann BJ, Smith LA, Hall JA, Cone L. Effects of multisystemic therapy on drug use and abuse in serious juvenile offenders: A progress report from two outcome studies. Family Dynamics of Addiction Quarterly 1991;1:40-51.

71. Henggeler SW, Melton GB, Smith LA. Family preservation using multisystemic therapy: An effective alternative to incarcerating serious juvenile offenders. J Consult Clin Psychol 1992;60:953-961.

72. Henggeler SW, Pickrel SG, Brondino M J, Crouch JL. Eliminating (almost) treatment dropout of substance abusing or

dependent delinquents through home-based multisystemic therapy. Am J Psychiatry 1996;153:427-428.

73. Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, Hughes JR, Foerg F, Badger G. Achieving cocaine abstinence with a behavioral approach. Am J Psychiatry 1993;150: 763-769.

74. Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, Foerg FE, Donham R, Badger GJ. Incentives improve outcome in outpatient behavioral treatment of cocaine dependence. Arch Gen Psychiatry 1994;51:568-576.

75. Hiller ML, Rowan-Szal GA, Bartholomew G, Simpson D W. Effectiveness of a specialized women's intervention in a residential treatment program. Subst Use Misuse 1996;31:771-783.

76. Hodgins DC, el-Guebaly N, Addington J. Treatment of substance abusers: single or mixed gender programs? Addiction 1997; 92:805-812.

77. Hoffman JA, Caudill BD, Koman JJ 3rd, Luckey JW, Flynn PM, Hubbard RL. Comparative cocaine abuse treatment strategies: enhancing client retention and treatment exposure. J Addict Dis 1994;13: 115-128.

78. Hoffman JA, Caudill BD, Koman JJ, Luckey JW, Flynn PM, Mayo DW. Psychosocial treatments for cocaine abuse. 12-month treatment outcomes. J Subst Abuse Treat 1996;13:3-11.

79. Houston CC, Milby JB. Drug-seeking behavior and its mediation: effects of aversion therapy with narcotic addicts on methadone. Int J Addict, 1983;18:1171-1177.

80. Hughes PH, Coletti SD, Neri RL, Urmann CF, Stahl S, Sicilian DM, Anthony JC. Retaining cocaine-abusing women in a therapeutic community: the effect of a child live-in program. Am J Public Health 1995; 85:1149-1152.

81. Humphreys K, Huebsch D, Finney JW, Moos RH. A comparative evaluation of substance abuse treatment: V: Substance abuse treatment can enhance the effectiveness of self-help groups. Alcohol Clin Exp Res 1999;23:558-563.

82. Hurlburt MS, Hough RL, Wood PA. Effects of substance abuse on housing stability of homeless mentally ill persons in supported housing. Psychiatr Serv, 1996;47: 731-736.

83. Iguchi MY, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson LA. Contingency management in methadone maintenance: effects of reinforcing and aversive consequences on illicit polydrug use. Drug Alcohol Depend 1988;22:1-7.

84. Irvin JE, Bowers CA, Dunn ME, Wang MC. Efficacy of Relapse Prevention: A meta-analytic review. J Consult Clin Psychol 1999;65:563-570.

85. Jeffrey LA, McLaren S, Siegfrid N. Treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse. The Cochrane Library May 1999.

86. Jerrell JM, Ridgely MS. Gender differences in the assessment of specialized treatments for substance abuse among people with severe mental illness. J Psychoactive Drugs 1995;27:347-355.

87. Jerrell JM, Ridgely MS. Comparative effectiveness of three approaches to serving

people with severe mental illness and substance abuse disorders. J Nerv Ment Dis 1995;183:566-76.

88. Joanning H, Thomas F, Quinn W, Mullen R. Treating adolescent drug abuse: A comparison of family systems therapy, group therapy, and family education. J Marital Fam Ther 1992;18:345-356.

89. Joe GW, Dansereau DF, Simpson DD. Node-link mapping for counseling cocaine users in methadone treatment. J Subst Abuse 1994;6:393-406.

90. Joe GW, Dansereau DF, Pitre U, Simpson DD. Effectiveness of Node-Link Mapping enhanced counseling for opiate addicts: A 12 month posttreatment follow-up. J Consult Clin Psychol 1997;183: 306-313.

91. Kang SY, Kleinman PH, Woody GE, Millman RB, Todd TC, Kemp J, Lipton DS. Outcomes for cocaine abusers after once-a-week psychosocial therapy. Am J Psychiatry 1991;148:630-635.

92. Kaufman E, Kaufman PN. Family Therapy of Drug and Alcohol Abuse. Gardner Press, New York 1979.

93. Krinsley KE, Bry BH. Decreasing school failure and early substance use in high risk adolescents through coordinated behavioral family and school intervention. In Stanton MD, Shadish WR. Outcome, attrition, and family-couples treatment for drug abuse: A meta-analysis and review of the controlled, comparative studies. Psychol Bull 1997;122:170-191.

94. Lam JA, Jekel JF, Thompson KS, Leaf PJ, Hartwell SW, Florio L. Assessing the value of a short-term residential drug treatment program for homeless men. J Addict Dis 1995;14:21-39.

95. Lehman AF, Herron JD, Schwartz R, Myers PC. Rehabilitation for adults with severe illness and substance use disorders. – A clinical trial. J Subst Abuse Treat 1994; 181;86-90.

96. Lerner AG, Gelkopf M, Oyffe I, Sigal M. Home-based inpatient treatment vs outpatient day clinic treatment: a preliminary report in opiate-dependent patients. J Nerv Ment Dis 1995;183:71.

97. Lewis RA, Piercy F, Sprenkle D, Trepper T. Family-based interventions and community networking for helping drug abusing adolescents: The impact of near and far environments. J Adolesc Res 1990; 5:82-95.

98. Liddle HA, Dakof GA. Efficacy of family therapy for drug abuse: Promising but not definitive. J Marital Fam Ther 1995;21:511-543. – Original effects published in – Stanton MD, Shadish WR. Outcome, attrition, and family-couples treatment for drug abuse: A meta-analysis and review of the controlled, comparative studies. Psychol Bull 1997;122:170-191.

99. Luborsky L, Crits-Cristoph P, Mintz J, Auerback A. Who will benefit from Psychotherapy – Predicting Therapeutic Outcome. Basic Books, New York 1988.

100. Marlatt GA, Gordon JR. (Eds.): Relapse Prevention. New York, Guilford Press. 1985.

101. Marlowe DB, Kimberly CK, Kirby D, Festinger DS, Husband SD, Platt JJ: Impact of comorbid personality disorders and personality disorder symptoms on

outcomes of behavioral treatment for cocaine dependence. J Nerv Ment Dis 1997;185:483-490.

102. Maude-Griffin PM, Hohensten JM, Humfleet GL, Reilly PM, Tusel DJ, Hall SM. Superior efficacy of Cognitive-Behavioral Therapy for urban crack cocaine abusers: main and matching effects. J Consult Clin Psychol 1998;66:832-837.

103. McAuliffe WE. A randomized controlled trial of recovery training and self-help for opioid addicts in New England and Hong Kong. J Psychoactive Drugs 1990;22: 197-209.

104. McCarthy JJ, Borders OT: Limit setting on drug abuse in methadone maintenance patients. Am J Psychiatry 1985; 142:1419-1423.

105. McCusker J, Vickers-Lahti M, Stoddard A, Hindin R, Bigelow C, Zorn M, Garfield F, Frost R, Love C, Lewis B. The effectiveness of alternative planned durations of residential drug abuse treatment. Am J Public Health 1995;85:1426-1429.

106. McCusker J, Bigelow C, Vickers-Lahti M, Spotts D, Garfield F, Frost R, Planned duration of residential drug abuse treatment: Efficacy versus Effectiveness. Addiction 1997;92:1467-1478.

107. McCusker J, Bigelow C, Frost R, Garfield F, Hindin R, Vickers-Lahti M, Lewis B. The effects of planned duration of residential drug abuse treatment on recovery and HIV risk behavior. Am J Public Health 1997;87:1637-1644.

108. McElroy SL, Weiss RD, Mendelson JH, Teoh SK, McAfee B, Mello NK. Desipramine treatment for relapse prevention in cocaine dependence. NIDA Res Monogr 1989;95:57-63.

109. McKay JR, Alterman A I, Cacciola JS, Rutherford M, O'Brien CP, Koppenhaver J. Group counseling versus individualized relapse prevention after-care, following intensive outpatient treatment for cocaine dependence: Initial results. J Consult Clin Psychol, 1997;65:778-788.

110. McKay JR, McLellan AT, Alterman AI, Cacciola JS, Rutherford M, O'Brien CP. Predictors of participation in aftercare sessions and self-help groups following completion of intensive outpatient treatment for substance abuse. Studies on Alcohol 1998;59:152-162.

111. McKay JR, Alterman AI, McLellan AT, Boardman CR, Mulvaney FD, O'Brien CP. Random versus nonrandom assignment in the evaluation of treatment for cocaine abusers. J Consult Clin Psychol 1998;66: 697-701.

112. McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP: The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. JAMA 1993;269:1953-1959.

113. McLellan AT, et al. Similarity of outcome predictors across opiate, cocaine, and alcohol treatments: role of treatment services. J Consult Clin Psychol, 1994; 62(6):1141-58.

114. McLellan AT, Grissom GR, Zanis D, Randall M, Brill P, O'Brien CP. Problem-service "matching" in addiction treatment. A prospective study in 4 programs: Arch Gen Psychiatry, 1997;54(8):730-735.

115. Milby JB, Schumacher JE, Raczynski JM, Caldwell E, Engle M, Michael M, Carr J. Sufficient conditions for effective

treatment of substance abusing homeless persons. Drug Alcohol Depend 1996;43: 39-47.

116. Moos RH, Finney JW, Oimette PC, & Suchinsky RT. A comparative evaluation of substance abuse treatment: 1. Treatment orientation, amount of care and 1-year outcomes. Alcohol Clin Exp Res 1999;23: 529-536.

117. Nuttbrock L, Rahav M, Rivera J, Ng-Mak D & Struening E. Mentally ill chemical abusers in residential treatment programs: Effects of psychopathology on levels of functioning. J Subst Abuse Treat 1997;143:269-274.

118. Nuttbrock L, Rahav M, Rivera J, Ng-Mak D, & Lnik BG: Outcomes of homeless mentally ill chemical abusers in community residences and a therapeutic community. Psychiatr Serv 1998;491:68-76.

119. O'Brien CP, Childress AR, McLellan T & Ehrman R. Integrating systemic cue exposure with standard treatment in recovering drug dependent patients. Addict Behav 1990;154:355-65.

120. O'Brien CP, Woody GE, and McLellan AT. Enhancing the effectiveness of methadone using psychotherapeutic interventions. NIDA Res Monogr 1995; 150:5-18.

121. O'Brien CP, & McLellan AT. Myths about the treatment of addiction. Lancet, 1996;347:237-240.

122. O'Brien CP. Recent Developments in the pharmacotherapy of substance abuse. J Consult Clin Psychol 1996;644:677-686.

123. Oimette PC, Finney JW, Moos RH. Twelve-step and cognitive-behavioral treatment for substance abuse: A comparison of treatment effectiveness. J Consult Clin Psychol 1997;652:230-240.

124. Ouimette PC, Finney JW, Gima K, Moos RH. A comparative evaluation of substance abuse treatment III. Examining mechanisms underlying patient-treatment matching hypotheses for 12-step and cognitive-behavioral treatments for substance abuse. Alcohol Clin Exp Res 1999;233:545-551.

125. Oimette PC, Gima K, Moos RH, Finney JW. A comparative evaluation of substance abuse treatment IV. The effect of comorbid psychiatric diagnoses on amount of treatment, continuing care and 1-year outcomes. Alcohol Clin Exp Res 1999;233: 552-557.

126. Powell J, Gray J & Bradley B. Subjective craving for opiates: evaluation of a cue exposure protocol for use with detoxified opiate addicts. Br J Clin Psychol 1993; 32(Pt 1):39-53.

127. Rawson RA, Mann AJ, Tennant FS Jr. & Clabough D. Efficacy of psychotherapeutic counseling during 21-day ambulatory heroin detoxification. Drug Alcohol Depend, 1983;122:197-200.

128. Rawson RA, Shoptaw SJ, Obert JL, McCann MJ, Hasson AL, Marinelli-Casey PJ, Brethen PR & Ling W. An intensive outpatient approach for cocaine abuse treatment. The Matrix model. J Subst Abuse Treat 1995;122:117-127.

129. Richard AJ, Montoya ID, Nelson R & Spence RT. Effectiveness of adjunct

therapies in crack cocaine treatment. J Subst Abuse Treat 1995;126:401-13.

130. Rosenthal R. Parametric Measures of effect Size. I Cooper H & Hedges EV. (Eds.): The handbook of Research Synthesis. New York, Russel Sage Foundations. 1994;231-244.

131. Rounsaville BJ, Glazer W, Wilber Ch. Short-term interpersonal psychotherapy in methadone-maintained opiate addicts. Arch Gen Psychiatry 1983;40:629-636.

132. Rounsaville B J, & Carroll K. Interpersonal psychotherapy for patients who abuse drugs. I New Applications of Interpersonal Psychotherapy. NIDA Research Report, Rockville, Maryland 1994.

133. Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, Teague GB, Drake RE & Ackerson TH. Evaluating use of continuous treatment teams for persons with mental illness and substance abuse. Psychiatr Serv 1995;467: 689-695.

134. Saunders B, Wilkinson C & Phillips M. The impact of a brief motivational intervention with opiate users attending a methadone programme. Addiction 1995; 903:415-24.

135. Schmitz JM, Oswald LM, Jacks SD, Rustin T, Rhoades HM & Grabowski J. Relapse prevention treatment for cocaine dependence: group vs individual format. Addict Behav 1997;223:405-18.

136. Schmitz JM, Rhoades HM, Elk R, Creson D, Hussein I, Grabowski J. Medication take-home doses and contingency management. Exp Clin Psychopharmacol 1998;6:162-168.

137. Schumacher JE, Milby JB, Caldwell E, Raczinsky J, Engle M, Michael M, Carr J: Treatment outcome as a function of treatment attendance with homeless persons abusing cocaine. J Addict Dis 1995; 144:73-85.

138. Scopetta MA, King OE, Szapocznik J, Tillman W. Ecological structural family therapy with Cuban immigrant families. In Stanton MD, & Shadish WR. Outcome, attrition, and family-couples treatment for drug abuse: A meta-analysis and review of the controlled, comparative studies. Psychol Bull 1997;1222:170-191.

139. Shadish WR & Haddock KC. Combining estimates of effect size. I Cooper H & Hedges EV (Eds): The handbook of research synthesis. New York, Russel Sage Foundations 1994;261-281.

140. Shaffer HJ, LaSalvia TA & Stein JP. Comparing Hatha yoga with dynamic group psychotherapy for enhancing methadone maintenance treatment: a randomized clinical trial. Altern Ther Health Med 1997;34:57-66.

141. Shoptaw S, Rawson RA, McCann MJ & Obert JL. The Matrix model of outpatient stimulant abuse treatment: evidence of efficacy. J Addict Dis 1994;134: 129-141.

142. Siegal HA, Fisher JH, Rapp RC, Kelliher CW, Wagner JH, O'Brien WF, Cole PA. Enhancing substance abuse treatment with case management. Its impact on employment. J Subst Abuse Treat, 1996; 132:93-98.

143. Silverman K, Higgins St, Brooner RK, Montoya ID, Cone EJ & Schuster CR,

Preston KL. Sustained cocaine abstinence in methadone maintenance patients through voucher-based reinforcement therapy. Arch Gen Psychiatry 1996;53:409-415.

144. Silverman L, Wong CJ, Umbricht-Schneiter A, Montoya ID, Schuster CR & Preston KL. Broad beneficial effects of cocaine abstinence reinforcement among methadone patients. J Consult Clin Psychol 1998;665:811-824.

145. Simpson DD, Joe GW & Bracy SA. Six-year follow-up of opioid addicts after admission to treatment. Arch Gen Psychiatry 1982;39:1318-23.

146. Simpson DD, Joe GW, Fletcher BW, Hubbard RlL, Angling MD. A national evaluation of treatment outcomes for cocaine dependence. Arch Gen Psychiatry 1999;566:507-514 .

147. Smith EM, North CS & Fox LW. Eighteen-month follow-up data on treatment program for homeless substance abusing mothers. J Addict Dis 1995;144: 57-72.

148. Sosin MR, Bruni M, and Reidy M. Paths and impacts in the progressive independence model: a homelessness and substance abuse intervention in Chicago. J Addict Dis 1995;144:1-20.

149. Stahler GJ, Shipley TF, Bartelt D, DuCette JP, Shandler IW: Evaluating alternative treatments for homeless substance abusing men: outcomes and predictors of success. J Addict Dis 1995;144:151-167.

150. Stanton MD, Todd TC, Steier F, Deusen JM, Cook L. Treatment Outcome. I Stanton MD & Todd TC (eds): The family therapy of drug abuse and addiction. Guilford Press, New York 1982;403-418.

151. Stanton MD & Shadish WR. Outcome, attrition, and family-couples treatment for drug abuse: A meta-analysis and review of the controlled, comparative studies. Psychol Bull 1997;1222:170-191.

152. Stephens RS, Roffman RA & Simpson EE. Treating adult marijuana dependence: a test of the relapse prevention model. J Consult Clin Psychol, 1994;621:92-9.

153. Stephens RS, Wertz JS & Roffman RA. Predictors of marijuana treatment outcomes: the role of self-efficacy. J Subst Abuse Treat 1993;54:341-53.

154. Stitzer ML, Felch LJ & Iguchi M. Contingent take-home incentive: Effects on drug use of methadone maintenance patients. J Consult Clin Psychol 1992;606: 927-934.

155. Strang J, Marks I, Powell J, Gossop M, Richards D, Gray J. Type of hospital setting and treatment outcome with heroin addicts. Results from a randomized controlled trial. Br J Psychiatry 1997;171:325-339.

156. Svikis DS, Lee JH, Haug NA & Stitzer ML. Attendance incentives for outpatient treatment: effects in methadone- and nonmethadone-maintained pregnant drug dependent women. Drug Alcohol Depend 1997;48:33-41.

157. Swindle RW, Phibbs CS, Paradise MJ, Recine BP, Moos RH. Inpatient treatment for substance abuse patients with psychiatric disorders: A national study of determinants of readmission. J Subst Abuse 1995;7:79-97.

158. Szapocznik J, Kurtines W, Foote FH, Perez-Vidal A, Hervis O. Conjoint versus one-person family therapy: Some evidence for the effectiveness of conducting family therapy through one person. J Consult Clin Psychol 1983;51:889-899.

159. Szapocznik J, Kurtines W, Foote FH, Perez-Vidal A, Hervis O. Conjoint versus one-person family therapy: Further evidence for the effectiveness of conducting family therapy through one person with drug abusing adolescents. J Consult Clin Psychol 1986;54:395-397.

160. Szapocznik, Perez-Vidal A, Brickman AL, J Foote FH, Santisteban D, Hervis O. Engaging adolescent drug abusers and their families in treatment: A Strategic structural systems approach adolescents. J Consult Clin Psychol 1988;56:552-7.

161. Szapocznik J, Rio A, Murray E, Cohen R, Scopetta M, Ricas-Vasques A, Hervis O, Posada O, Kurtines W. Structural family therapy versus psycho-dynamic child therapy for problematic Hispanic boys. J Clin Psychol 1989;57:571-578.

162. Teague GB, Drake RE & Ackerson TH. Evaluating use of continuous treatment teams for persons with mental illness and substance abuse. Psychiatr Serv 1995; 467:689-695.

163. Vaglum P. Unge Stoffmissbrukere i et Terapeutisk Samfunn. Akad. Avhandl, Universitetsforlaget, Oslo 1979.

164. Waldron HB. Adolescent Substance Abuse and Family Therapy Outcome. – A review of randomized trials. I Ollendick TH & Prinz RJ (Eds): Advances in clinical child psychology 1997;19:199-234. Plenum Press, New York.

165. Weinstein SP, Gottheil E & Sterling RC. Randomized comparison of intensive outpatient vs individual therapy for cocaine abusers. J Addict Dis 1997;162:41-56.

166. Weiss RD, Martinez-Raga J, Griffin MI, Greenfield SF, Hufford C. Gender differences in cocaine dependent patients: a 6 month follow-up study. Drug Alcohol Depend 1997;441:35-40.

167. Vickers-Lahti M, Garfield F, McCusker J, Hindin R, Bigelow C, Love C & Lewis B. The relationship between legal factors and attrition from a residential drug abuse treatment program. J Psychoactive Drugs 1995;27:17-25.

168. Wickler Ch. Dynamics of drug dependence: Implications of a conditioning theory for research and treatment. Arch Gen Psychiatry 1973;28:611-616.

169. Winick Ch. Retention and outcome at ACI – A unique therapeutic community. Int J Addict 1990;251:1-26.

170. Wolberg LR. (Ed): Short-Term Psychotherapy. Grune & Stratton, New York 1965.

171. Wolberg LR. The Technique of Psychotherapy Vol 1: Grune & Stratton, New York 1988.

172. Woody GE, Luborsky L, McLellan AT, O'Brien CP, Beck AT, Blaine J & Hole A. Psychotherapy for opiate addicts: does it help? Arch Gen Psychiatry 1983; 40:639-645.

173. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L & O'Brien CP. Twelve-month follow-up of psychotherapy for opiate dependence: Am J Psychiatry 1987;144:590-596.

174. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L & O'Brien CP. Psychotherapy in community methadone programs: a validation study. Am J Psychiatry 1995;152:1302-1308.

175. Woody GE, Metzger D, Navaline McLellan AT, O'Brien CP. Psychiatric symptoms, risky behavior, and HIV infection. NIDA Res Monogr 1997;172:156-170.

176. Yalom I. The Theory and Practice of Group Psycho-therapy. Basic Books, New York, (3rd Ed),1985.

177. Ziegler-Driscoll G. Family research study at Eagleville Hospital and Rehabilitation Center. Fam Process 1977;16:175-190.

Appendix

Appendixtabell 1 *Randomiserade kontrollerade studier till metaanalys av effekter vid psykosocial behandling av opiatberoende.*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
1. Stödjande interventioner					
1.1. Case-management					
Braucht [19] (1995)	Hemlösa med missbruk (n=323)	*Experiment:* Intensiv case-management vs *Kontroll:* Standard case-management. Studeras på ett stort sampel hemlösa med missbruk (38%) vid base-line och efter 4 månader. Follow-up efter 12–14 mån. Studien utesluts pga den ringa andelen drogmissbrukare. Attrition: *Exp:* 88% av 163=143, *Kontroll:* 77% av 160=123.	–0,7	0,18	21/30
Siegal [142] (1996)	Kokain och heroinmissbrukare (n=193) **Exkluderad**	*Experiment:* case-management vs *Kontroll:* en 10-veckors intervention i syfte att öka kapaciteter hos missbrukaren jämförs med *Kontroll:* standardbehandling. Mätning: base-line, 6 mån. Retention: Ej uppgift.	0,11	0,08	23/30
1.2. Case-management och Counseling med tekniker som node-link-mapping *utan* manualintervention					
Dansereau [43] (1995)	Opiatmissbrukare i metadonbeh stannar mer än 3 månader n=331	*Experiment:* Node-link-mapping för missbrukare med hög resp låg uppmärksamhetsstörning jämförs med *Kontroll:* Standard counseling för missbrukare med hög resp låg uppmärksamhetsstörning. Mätning: Baseline, 3 månader. Studien är en completers analysis. Attrition: 66%.	0,13	0,11	20/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 1 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Dees [45] (1997)	Opiatmissbrukare i metadonpro gram efter 12 mån i behandling	Två behandlingsbetingelser testas i en studie av opiatmissbrukare med sidomissbruk under behandling i metadonunderhållsbehandling sedan 12 månader: *Experiment:* Node-link-mapping + metadon kontra (n=155). *Kontroll:* Standard counseling. Mätning: Baseline, 3–6 mån, 7–12 mån. Attrition: Ej uppgift.	0,21	0,16	20/30
Rawson [127] (1983)	Heroinmissbrukare i 21 dagars poliklinisk avgiftning (n=50)	En enkel jämförelse av poliklinisk avgiftning för heroinmissbrukare: *Experiment:* Avgiftning med obligatorisk counseling, kontra *Kontroll:* endast avgiftning. Mätning: Baseline, Avslutad behandling, samt Follow-up efter 6 månader. Attrition: *Exp* = 16%, *Kontroll* = 12%.	0,38	0,29	22/30
Shaffer & La Salvia [140] (1997)	Opiatmissbrukare på väntelista vid Metadonprogram (n=61) **Exkluderad**	Två fem-månadersinterventioner jämförs för opiatmissbrukare inför (E 1): metadon underhållsbehandling. *Experiment:* Individuell counseling + Hatha Yoga, kontra *Kontroll:* Individuell counseling + gruppterapi. Mätning: Baseline och 5 månader. Attrition: E: 28%, K: 33%	–	–	22/30
2. Reedukativa terapiformer					
2.1. Manualbaserade counselingtekniker: drug-, standard eller node-link-mapping					
Booth [16] (1996)	Multicenterstudie från 15 städer i USA av opiatmissbrukare (n=2 973)	Försök att minska riskbeteende hos 2 973 opiatmissbrukare i rikstäckande sampel med 3-månaders intervention. *Experiment:* HIV-counseling, riskbeteendebearbetning (manual), kontra *Kontroll:* undervisning/motivationsarbete. Mätning: Baseline, 6 månader. Attrition: Tot= 92%.	0,18	0,07	25/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 1 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Joe [89] (1994)	Patienter i metadon-underhållsbeh 1990–1992 (n=311)	*Experiment:* 6 månaders Node-link-mapping för patienter med låg nivå av positiva urinsvar respektive hög nivå av positiva urinsvar respektive *Kontroll:* Counseling för patienter med hög respektive låg nivå av positiva labsvar i urin: Mätning: Base-line, 6 mån metadon. Attrition: 53%. Små skillnader vid 6 mån mellan grupperna.	0,20	0,11	24/33
Joe [90] (1997)	Opiatmissbrukare i metadonbehandling + terapi (n=350)	Behandling under två betingelser: *Experiment:* Mer än 6 månaders behandling med Node-link-mapping och standard counseling kontra *Kontroll:* Mindre än 6 månaders behandling med Node-link-mapping och standard counseling. Mätning: Baseline, 6 månaders metadonbehandl samt 12 mån follow-up. Attrition: 53% vid 6 mån.	0,12	0,15	28/30
Woody [174] (1995)	Opiatmissbrukare i tre metadon-program (n=123)	En studie av metadonunderhållsbehandling plus counseling i två olika behandlings-betingelser över tre olika metadonprogram och en längd på interventionen av 1 session i veckan under 6 månader. Samtliga behandlingar är manualstyrda. En studie där behand-larna INTE är utbildade terapeuter. Mätning: Baseline, Follow-up 7 månader, Follow-up 12 mån. Attrition: 10%	0,50	0,36	31/33
2.2. Aversionsbehandling					
Houston & Milby [79] (1983)	Opiatmissbrukare under metadon-behandling (n=12) **Exkluderad**	Opiatmissbrukare i metadonbehandling som inte kunnat sluta sidomissbruka. *Experiment:* 7–10 sessioner med aversionsterapi kontra *Kontroll:* Väntelista. Mätning: Baseline, Follow-up efter 6 månader. Attrition: Ej angivet. **Ej med pga effekter enbart i kokainmissbruk**	–	–	17/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 1 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
2.3. Stimuluskontroll – cue-exposure etc					
Dawe [44] (1993)	Opiatmissbrukare i metadonprogram (n=186)	*Två experimentbetingelser* med (E 1): cue-exposure och metadon i inpatient i 10 veckor samt (E 2) beteendeterapeutisk avdelning + Clonidin i 3 veckor, kontra två *kontrollbetingelser* (K 1): cue-exposure + allmänpsykiatrisk avdelning i 8–12 veckor och (K 2): beteendeterapi på avdelning 1 vecka. Mätning: Baseline, 6 mån follow-up. Attrition: E 2: 4 (44%), K 1: 7 (30%), K 2: 3 (25%)	0,21	0,24	25/30
Powell [126] (1993)	Opiatmissbrukare på avgiftningsavdelning (n=21) **Exkluderad**	Två typer av mycket kort behandling med cue-exposure (E 1) 2 sessioner med Cue-exposure och (E 2) 2 sessioner med cue-exposure + cognitiv aversionsterapi kontra (K): ingen behandling. Mätning: För- och eftertest. Attrition: Ej angivet.	–	–	21/30
2.4. Kontingensförstärkning – behavioral skills etc					
Brooner [22] (1998)	Opiatmissbrukare med antisocial personlighets-störning (n=40) **Exkluderad**	Nyintagna patienter och tidigare vårdade patienter i institutionell behandling med 4 veckors base-line + 13 veckors intervention för opiatmissbrukare stabiliserades på en metadondos av 55mg/d med två olika interventioner: *Experiment* (E): kontingent ökning av psykosociala insatser beroende på negativa drogsvar, och *Kontroll* (K): icke-kontingenta counselingsessioner. Mätning: Varje vecka genom hela försöket. Attrition: (E): 30% resp (K): 10%.	–	–	24/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 1 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Calsyn [24] (1994)	Opiatmissbrukare i metadonbehandling (n=353) **Exkluderad**	Opiatmissbrukare i metadonbehandling randomiserades på två 6-månadersinterventioner med *Experiment:* tre grupper av contingency management kontra *Kontroll:* tre grupper som ej fick contingency management. Mätning: Baseline, 3 mån, 6 mån och 4: 12 mån. Attrition: E: 76%, K: 54%.	–	–	23/30
Hawkins [66,67] (1986,1989)	Klienter i terapeutiskt samhälle (n=130)	Två 10 veckors interventioner som tillägg ovanpå TC behandling: *Experiment:* Behavioral Färdigbehandlade skills träning och nätverksarbete, kontra *Kontroll:* Kvar i TC men ingen extra träning. Mätning: Baseline för studien, Follow-up 12 månader. Attrition: E=33%, K=30%. **Anger inte vilken drog man mäter.**	–	–	23/30
Iguchi [83] (1988)	Opiatmissbrukare i metadonbehandling (n=16) **Exkluderad**	12 veckors base-line + 20 veckors intervention med "take-home" contingency doser + bestraffning kontra samma längd på baseline och intervention samt "take-home" contingency doser men utan bestraffning vid positiva urinsvar. Mätning: 12 v, 32 v, Follow-up vid 4 mån. Attrition: E=25%, K=25%. Utfall i kokain studeras men redovisas inte tillräckligt.	–	–	20/30
Silverman [144] (1998)	Kokainmissbrukare med sidomissbruk i metadonprogram (n=49)	5 veckors baselineperiod + 3 månaders behandling med tre behandingar per vecka under pågående metadonbehandling. *Experiment:* (E 1): Abstinensförstärkning genom upptrappning av voucherbelöning, (E 2): upptrappad abstinensförstärkning med inledande boosterdosering samt, *Kontroll* (K): icke-contingent voucherförstärkning. Follow-up under 8 veckor efter avslutad behandling. Mätning: Baseline, (5 veckor), kontinuerlig mätn/vecka i 24 veckor, eftermätning vecka 21. Attrition: 0%.	1,50	0,31	25/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 1 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Stitzer [154] (1992)	Sidomissbruk hos patienter i metadon-behandling (n=53) **Exkluderad**	6 månaders intervention: *Experiment:* (E 1) kontingent take-home-doser i relation till 2 veckors konsekutiv drogfrihet, kontra *Kontroll:* (K 1): icke-contingenta take-home-doser. Attrition: (E): 10=38% resp (K): 7=(26%). Ringa skillnad i dos (E): 23,1 w kontra (K): 22,8 w.	–	–	26/30
2.5. Relapse-Prevention, & Cognitive Relapse Prevention, individuellt och i grupp					
Catalano [26] (1997)	Opiatmissbrukare i metadonbehand-ling (n=133)	Två behandlingsbetingelser jämförs *Experiment:* Metadonunderhållsbehandling med Relapse Prevention kontra *Kontroll:* Standard metadonunderhållsbehandling. Mätning: Baseline, 9 månader. Attrition: E: 12% (6), K: 12% (6).	0,37	0,18	25/30
Fals-Stewart [50] (1992)	Patienter i (TC) sedan 1 mån med OCD Axel-II-diagnos, (n=60) Kokain (39%)	Nyintagna patienter i Terapeutiskt samhälle med DSM-III-R, Axel II-diagnos av obsessivt–kompulsiv störn som behandlas i två betingelser. *Experiment:* Miljöterapi + individuell beteendeterapi mot tvångssymtom, kontra *Kontroll:* (K 1): Miljöterapi + response prevention, och (K 2): Miljöterapi + avslappningsbehandling. Mätning: Baseline, 6 mån, Follow-up 12 mån. Attrition: n=3 (5%).	0,57	0,29	25/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 1 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Schmitz [136] (1998)	Sampel om 32 opiat-missbrukare i metadonbeh med sidomissbruk	DEL A: Tot 26 veckors behandling : FAS I: 2 veckors stabilisering och metadoninställning FAS II: 8 veckor utan förstärkning vid sidomissbruk samt base-line inställning E: (hög) 2ggr/vecka resp. K: (hög) take-home-contingency doser 5 ggr/vecka, FAS III: 12 veckors behandling där take-home-frekvensen varieras kontingent utifrån negativa drogsvar i urin. Slutligen – FAS IV: 4 veckors behandling med samma frekvens av take-home-doser som i FAS II. Mätning: base-line, två ggr urinanalyser per vecka under samtl 6 månader.	0,50	0,36	28/30
3. Psykoterapier					
3.1. Familjeterapi					
Bernal [14] (1997)	30 familjer med unga missbrukare	Intervention med *Experiment* (E): Kontextuell familjeterapi kontra *Kontroll* (K): Familjeundervisning. Mätning; Base-line, posttest och Follow-up, 6 mån.	0,00	0,00	Från Stanton
Fals-Stewart [51] (1996)	80 par där en medlem missbrukar	Patienter randomiserade efter en månads orienteringsfas på *Experiment:* Beteendeorienterad parterapi + individualterapi 1 g/v i 12 veckor (manual), kontra *Kontroll:* Individualterapi 2 tim/v plus hemuppgifter i 12 veckor (manual). Mätning: Baseline, Behandlingens slut = 12 veckor, Follow-up 3, 6, 9, och 12 månader. Attrition: 0 = alla genomför behandlingen.	0,27	0,00	28/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 1 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Stanton & Todd [150] (1982)	Missbrukare av olika droger och i olika åldersgrupper (n=118)	18 veckors strukturell familjeterapi i två versioner och två kontrollgrupper med annan behandling. *Experiment:* (E 1): Familjterapi med belöning för deltagande, (E 2) Familjeterapi utan belöning, *Kontroll:* (K 1): Metadon + individuell counseling, (K 2): Familjefilm. Mätning: Baseline, Follow-up 12 månader. Attrition: Ej angivet – men låg enl Stanton & Shadish 1997.	0,70	0,48	22/30
Szapocznik [158] (1983)	Spansktalande missbrukare, mest marijuana (n=37)	Familjeinterventionsprogram med två typer av familijeterapi för ungdomar med lindringt missbruk av narkotika, främst marijuana. *Experiment:* En-persons familjeterapi kontra *Kontroll:* conjoint familjeterapi. Mätning: Baseline, Follow-up 6–12 månader. Attrition: Ej angivet.	0,09	0,33	25/30
Szapocznik [160] (1986)	Som ovan	Uppföljning av ovanstående undersökning. Mätning: Baseline, 24 månadersuppföljning. Attrition: anges ej	–	–	25/30
Ziegler-Driscoll [177] (1977)	Ungdomar i ett terapeutiskt samhälle (drogfritt) (n=79) **Exkluderas**	3 månaders intervention. *Experiment:* (E 1): Strukturell conjoint familjterapi. (E 2) Familjeterapi med enbart anhöriga, *Kontroll:* (K 1): kamratgrupp. Mätning: Baseline, 12 veckor samt follow-up fem och sex månader.	0,58	0,63	19/20

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 1 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
3.2. Kognitiv och dynamisk psykoterapi					
McLellan [112,113] (1993,1994)	Patienter i metadon-behandling med eller utan psyko-social behandling (n=92)	Tre betingelser för patienter i metadonunderhållsbehandling prövas. *Experiment:* (E 1): Utvidgad – metadonbehandling med arbetsträning, counseling och familje/parterapi, (E 2): Standard metadonbehandling med drug counseling och förstärkningsscheman, kontra *Kontroll:* (K) Minimum metadonbehandling med endast indviduell justering av dos. Mätning: Start, 6 mån. Attrition: 0%	0,88	0,23	26/30
McLellan [114] (1997)	Matchning av miss-brukare med olika droger till 4 privata behandlings-program (n=94)	Studie på ngt mindre belastat klientel än i undersökningar av narkotikamissbrukare i gemen. Två interventioner jämförs. I bägge är det en 21-dagars behandling som erbjuds. *Experiment:* patienterna matchades efter randomisering till standardintervention kontra *Kontroll:* patienterna gavs enbart den givna behandlingen utan matchning. Mätning: Baseline, och 6 månader. Attrition: n=12 (12%)	0,88	0,22	27/30
Rounsaville [131] (1983)	Opiatmissbrukare i metadonbe-handling (n=72)	24 veckors intervention med metadonunderhållsbehandling som stabiliserande inter-vention plus gruppterapi och ytterligare en behandlingsmodell. *Experiment:* MM + Grupp + Interpersonell psykoterapi kontra *Kontroll:* MM + Grupp + stöd-behandling. Mätning: Baseline 6 v, 12 v, 24 v. Attrition: E: 50%, K: 42%	0,09	0,33	25/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 1 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Woody [172] (1983)	Opiatmissbrukare i metadonunderhålls-behandling (n=110)	Tre olika interventionstyper prövas med metadonunderhållsbehandling som stabiliserande grund i alla behandlingsmodellerna. *Experiment:* (E 1): Drug Counselling + Supportive-Expressive Psychotherapy (E 2): Drug Counselling + Cognitive-Behavioral Therapy, kontra *Kontroll:* Drug Counselling only. Samtliga interventioner varar i 6 månader. Mätning: Baseline, Follow-up 7 mån, 12 mån, Attrition: 10%	–	–	24/30
Woody [173] (1987)	Opiatmissbrukare i metadonunder-hållsbehandling (n=110)	Tre olika interventionstyper som presenteras ovan. Follow-up: 12 månader efter avslutad behandling.	–0,65 0,00	0,28 0,25	29/30

Appendixtabell 2 *Randomiserade kontrollerade studier till metaanalyser av effekter vid psykosocial behandling av kokainberoende.*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
1. Stödjande interventioner					
1.1. Case-management					
Siegal [142] (1996)	Kokain och heroinmissbrukare (n=193) **Exkluderad**	*Experiment:* case-management vs *Kontroll:* en 10-veckors intervention i syfte att öka kapaciteter hos missbrukaren jämförs med *Kontroll:* standardbehandling. Mätning: Base-line, 6 mån. Retention: Ej uppgift	0,11	0,08	23/30
Sosin [148] (1995)	Hemlösa missbrukare (n=419) **Exkluderad**	Två experimentbetingelser jämförs med en kontrollbetingelse för hemlösa med missbruksproblem. *Experiment:* (E 1): case-management i 3 månader, (E 2): case-management + skyddat boende i 6 månader samt *Kontroll:* normal social eftervård. Mätning: Baseline, 3 månader, 6 månader. Attrition: E=22% och K=42%. Dos/ drogbehandl: E1=2,2 (n=131), E2=2,9 (95), K=2,1 (185)	–	–	24/30
1.2. Case-management och Counseling med tekniker som node-link-mapping					
Dansereau [43] (1995)	Opiatmissbrukare i Metadonbeh n=331 stannar mer än 3 månader **Exkluderad**	*Experiment:* Node-link-mapping för missbrukare med hög resp låg uppmärksamhetsstörning jämförs med *Kontroll:* Standard counseling för missbrukare med hög resp låg uppmärksamhetsstörning. Mätning: Baseline, 3 månader. Studien baseras på de som fullföljer. Attrition: 66%.	–	–	20/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 2 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Dees [45] (1997)	Opiatmissbrukare i metadonprogram efter 12 mån i behandling	Två behandlingsbetingelser testas i en studie av opiatmissbrukare med sidomissbruk under behandling i metadonunderhållsbehandling sedan 12 månader: *Experiment:* Node-link-mapping + metadon kontra (n=155). *Kontroll:* Standard counseling. Mätning: Baseline, 3–6 mån, 7–12 mån. Attrition: Ej uppgift	0,21	0,16	20/30
Schumacher [137] (1995)	Hemlösa Crack-missbrukare (n=176)	Två 2-månaders interventionstyper för hemlösa missbrukare prövades: *Experiment:* Enhanced care med daglig behandling i TC, individuell målplanering etc samt *Kontroll:* Usual care med counseling individuellt och i grupp 2 ggr/vecka. Mätning: Baseline, 2 mån, F–U 6, 12 månader. Uppföljda = 74%	–	–	24/30
Stahler [149] (1995)	Hemlösa missbrukare (n=722) med missbruksproblem **Exkluderad**	Två experimentbetingelser med counseling jämförs med en kontrollbetingelse. *Experiment:* 6 mån institutionell behandling, (E 2): 4–9 månaders intensiv counseling + skyddat boende, samt *Kontroll:* Reguljärt kortvarigt skyddat boende + standard counseling. Mätning: Baseline, utskrivn. Follow-up 6 månader efter utskrivning. Attrition: E = 86%, K = 71%	–	–	22/30
2. Reedukativa terapiformer					
2.1. Manualbaserade counselingtekniker: drug-, standard eller node-link-mapping					
Booth [16] (1996)	Multicenterstudie från 15 städer i USA av opiatmiss-brukare (n=2 973)	Försök att minska riskbeteende hos 2 973 opiatmissbrukare i rikstäckande sampel med 3-månaders intervention. *Experiment:* HIV-counseling, riskbeteendebearbetning (manual), kontra *Kontroll:* undervisning/motivationsarbete. Mätning: Baseline, 6 månader. Attrition: Tot= 92%	0,18	0,07	25/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 2 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Woody [174] (1995)	Opiatmissbrukare i tre metadonprogram, (n=123)	En studie av metadonunderhållsbehandling plus counseling i två olika behandlingsbetingelser över tre olika metadonprogram och en längd på interventionen av 1 session i veckan under 6 månader. Samtliga behandlingar är manualstyrda. En studie där behandlarna INTE är utbildade terapeuter. Mätning: Baseline, Follow-up 7 månader, Follow-up 12 mån. Attrition: 10%	0,50	0,36	31/33
2.4. Kontingensförstärkning – behavioral skills etc					
Elk [49] (1998)	Gravida kokainmissbrukare (n=12) **Exkluderad**	Kokainmissbrukande gravida kvinnor i två interventioner där alla erhåller besök på vårdcentral + drug counseling men med skillnad i *Experiment* (E): kontingent förstärkning för drogfrihet resp *Kontroll* (K): Ej förstärkningsschema. Mätning: Kontinuerligt över 26 veckor. Attrition: 0% – alla genomförde 16 veckor	–	–	25/30
Gottheil [61] (1998)	Kokainmissbrukare i öppenvård (n=448) **Exkluderad**	3 månaders intervention i tre betingelser: *Experiment:* (E 1): Intensiv outpat counseling + drogundervisning 3 dgr/vecka, *Kontroll:* (K 1): Individuell counseling 1 g/v, (K 2): Individuell counseling + grupp 1 g/vecka. Mätning: Baseline, 1 mån, 2 mån, 3 månader, 9 månader. Attrition: 77%. Samma studie som Weinstein (1997) nedan. Längre uppföljning	–	–	28/3
Marlowe [101] (1997)	Konsekutivt urval kokainmissbrukare + Axel II-störning (n=264) **Exkluderad**	12 veckors behandling i två betingelser: *Experiment:* (E 1): Dagvård + högnivå kontingensförstärkning, (E 2): Outpatient counseling + högnivå kontingensförstärkning kontra *Kontroll:* Outpatient behavioral counseling + lågnivå kontingensförstärkn, och (K 2): outpatient counselling + lågnivå kontingensförstärning. Mätning: Baseline = 2 veckors assessment. Attrition: Ej angivet	–	–	24/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 2 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Weinstein [165] (1997)	Kokainmissbrukare i öppenvård (n=448)	3 månaders intervention i tre betingelser: *Experiment:* (E 1): Intensiv outpat counseling + drogundervisning 3 dgr/vecka, *Kontroll:* (K 1): Individuell counseling 1 g/v, (K 2): Individuell counseling + grupp 1 g/vecka. Mätning: Baseline, 1 mån, 2 mån, 3 månader. Attrition: 77%	–0,05	0,25	28/30
Silverman [143] (1996)	Kokainmissbrukare med sidomissbruk i metadonprogram (n=37)	3 månaders behandling med tre behandingar per vecka under pågående metadon-behandling. *Experiment:* (E 1): Abstinensförstärkning genom voucher och *Kontroll* (K): icke-kontingent voucherförstärkning. Mätning: Baseline, (5 veckor), kont mätn/vecka i 12 veckor, eftermätning vid vecka 21. Attrition: 11% vs 17%	0,79	0,34	25/30
Silverman [144] (1998)	Kokainmissbrukare med sidomiss-bruk i metadon-program (n=49)	5 veckors baslineperiod + 3 månaders behandling med tre behandingar per vecka under pågående metadonbehandling. *Experiment:* (E 1): Abstinens-förstärkning genom upptrappning av voucherbelöning, (E 2): upptrappad abstinensförstärkning med inledande boosterdosering samt, *Kontroll (K):* icke-kontingent Voucherförstärkning. Follow-up under 8 veckor efter avslutad behandling. Mätning: Baseline, (5 veckor), kontinuerlig mätn/vecka i 24 veckor, eftermätning vecka 21. Attrition: 0 %	1,54	0,31	25/30
Stitzer [154] (1992)	Sidomissbruk hos patienter i metadon-behandling (n=53) **Exkluderad**	6 månaders intervention: *Experiment:* (E 1) kontingent take-home-doser i relation till 2 veckors konsekutiv drogfrihet, kontra *Kontroll:* (K 1): icke-kontingenta take-home-doser Attrition: (E): 10=38% resp (K): 7= 26%. Ringa skillnad i dos (E): 23,1 v kontra (K): 22,8 v	–	–	27/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 2 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
2.5. Modelling, behavioral skills training, etc					
Azrin [5] (1994)	Marijuana (70%) och kokainmissbrukare (65%), (n=82)	Behandlingsintervention över 12 månader: *Experiment:* Beteendeterapi kontra *Kontroll:* stödjande diskussion. Mätning: Baseline, 12 mån. Attrition: n=11 (24%)	0,79	0,23	20/30
Azrin [7] (1996)	Missbrukare från samplet ovan, (n=74)	9 månaders uppföljning efter avslutad behandling av ovanstående sampel. Mätning: 12 + 9 månader. Attrition: n=10, (14%)	som ovan		22/32
Hawkins [66,67] (1986,1989)	Klienter i terapeutiskt samhälle Reentryfas. Färdigbehandlade (n=130)	Två 10 veckors interventioner som tillägg ovanpå TC behandling: *Experiment:* Behavioral-skills träning och nätverksarbete, kontra *Kontroll:* Kvar i TC men ingen extra träning. Mätning: Baseline för studien, Follow-up 12 månader. Attrition: E=33%, K=30%. **Anger inte vilken drog man mäter.**	–	–	23/30
2.6. Relapse Prevention, & Cognitive Relapse Prevention, individuellt och i grupp					
Carroll [27] (1991)	Kokainmissbrukare vid kokainklinik (n=42)	Två interventioner med 12 veckors duration, *Experiment:* Relapse Prevention (RPT), och *Kontroll* (K): Interpersonell dynamisk psykoterapi av korttidstyp som kontroll. Mätning: Terapistart, avslutning – 12 veckor. Attrition: E: 33%, K: 62%.	–0,06	0,11	24/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 2 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Carroll [28,29] (1994, 1994)	Kokainmissbrukare i fyra olika betingelser (n=169) – öppenvård	Fyra interventioner över 12 veckor: *Experiment* (E 1): Relapse prevention (RPT) + desipramin, (anti-depr) (E 2): Klinisk hantering + desipramin, (E 3): relapse prevention + placebo, samt (K): klinisk hantering + placebo. Mätning: Baseline, månatligen, 6 månaders avslutad behandling. Attrition: 60% fullgjorde inte alla 12 sessionerna: (E1)=51%, (E2)=63%, (E 3)=64%, samt (K)=61%.	0,35	0,27	28/30
Carroll [29] (1994)	Kokainmissbrukare i fyra olika betingelser (n=121) – öppenvård	Ettårsuppföljning av ovanstående studie med fyra olika betingelser.	0,35	0,27	29/30
Carroll [30] (1995)	Kokainmissbrukare med depressions-diagnos (n=110) – öppenvård	Ovanstående betingelser men med depressionsnivå som ett av utfallsmåtten.	Redovisas separat		29/30
Carroll [32] (1998)	Missbrukare med kokainberoende – och samtidigt alkoholberoende (n=122)	Disulfiram och tre typer av manualstödd terapi över 12 veckor. (I): Kognitiv beteendeterapi (CBT) plus Disulfiram, (II) 12-stegsbehandling (TSF) plus Disulfiram, (III) Kliniskt bemötande (CM) plus Disulfi-Kliniskt bemötande (CM) plus Disulfi-Ram, (IV): Kognitiv beteendeterapi (CBT) utan medicin, (V): 12-steg (TSF) utan medicin. Mätning: urinanalys varje vecka under undersökningsperioden. Sampel: 117 av 122 (96%) påbörjar behandling. Attrition: 83=(68%). Mätning: urinanalyser varje vecka.	Redovisas separat		29/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 2 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Catalano [26] (1997)	Opiatmissbrukare i metadonbehandling (n=133)	Två behandlingsbetingelser jämförs *Experiment:* Metadonunderhållsbehandling med Relapse Prevention kontra *Kontroll:* Standard metadonunderhållsbehandling. Mätning: Baseline, 9 månader. Attrition: E : 12% (6), K: 12% (6)	–0,06	0,17	25/30
Fals-Stewart [50] (1992)	Patienter i (TC) sedan 1 mån med obsessiv–kompulsiv Axel-II-diagnos, (n=60) Kokain (39%) **Exkluderad**	Nyintagna patienter i Terapeutiskt samhälle med DSM-III-R, Axel II-diagnos av obsessiv kompulsiv störn som behandlas i två betingelser. *Experiment:* Miljöterapi + individuell beteendeterapi mot tvångssymtom, kontra *Kontroll:* (K 1): Miljöterapi + response prevention, och (K 2): Miljöterapi + avslappningsbehandling. Mätning: Baseline, 6 mån, Follow-up 12 mån. Attrition: n=3 (5%)	–	–	25/30
McKay [109] (1997)	Kokainberoende män i eftervård (n=98)	Polikliniskt program med en månads inskolning och 5 + 18 månaders intervention med randomisering. *Experiment:* Individuell Relapse-Prevention + grupp, kontra *Kontroll:* 12-stegs-behandling + drug counseling. Mätning: Inträningsmånad slut, samt 6 mån efter avslutad behandling	–0,14	0,20	29/30
Milby [115] (1996)	Hemlösa med Crack-missbruk (n=176)	Två betingelser av psykosociala insatser för hemlösa missbrukare: *Experiment:* Enhanced Day Treatment med gruppterapi, relapse prevention m m och *Kontroll:* en grupp med sociala standardinsatser Inom ramen för 12-stegsbehandling. Mätning: T 1: Baseline, T 2: 2 mån, T 3: 6 mån, T 4: och follow-up vid 12 månader. Attrition: 23,6%	0,10	0,18	29/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 2 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Schmitz [135] (1997)	Kokainmissbrukare (n=32)	DEL A: Tot 24 veckors behandling : FAS I: 3 veckors avgiftning och stabilisering, FAS II: 8 veckors behandling med *Experiment:* Grupp Relapse Prevention och *Kontroll:* Individuell Relapse Prevention. Mätning: Base-line, avslutad behandling och 2, 4, 8, 12 resp 24 veckor efter avslutad behandling. Attrition: E=21%, K=22%	1,42	0,40	28/30
2.7. Community Reinforcement – matrix-modellen och andra sammansatta modeller					
Higgins [73] (1993)	Kokainmissbrukare i öppenvårds-behandling (n=38)	24 veckors intervention i två betingelser: *Experiment:* Contingency management + community reinforcement kontra *Kontroll:* drug counseling i grupp och individuellt. Mätning: Baseline, 24 veckor. Retention: E: 11 (58%), K: 2 (11%)	0,00	0,32	25/30
Higgins [74] (1994)	Kokainmissbrukare i öppenvårds-behandling (n=40)	24 veckors intervention i två betingelser: *Experiment:* Contingency management + community reinforcement kontra *Kontroll:* drug counseling i grupp och individuellt. Mätning: Baseline, Follow-up 12 v, Follow-up 24 v Attrition: 12 v (10%), 24 v (35%)	0,28	0,32	26/30
Hoffman [77] (1994)	Kokainmissbrukare i öppenvårds-behandling (n=303)	4 månaders intervention med manualbehandling. *Experiment:* Intensiv gruppterapi med två tilläggsbehandlingar, kontra *Kontroll:* Standardgruppbehandling med två tilläggsbehandlingar. Mätning: Baseline, 4 månader. Attrition: (E)=37%, (K)=56%	–	–	26/30
Hoffman [78] (1996)	Kokainmissbrukare i öppenvårds-behandling (n=184)	4 månaders intervention med manualbehandling: *Experiment:* Intensiv gruppterapi med två tilläggsbehandlingar, kontra *Kontroll:* Standardgruppbehandling med två tilläggsbehandlingar. Mätning: Baseline, 4 månader. Follow-up 12 mån. Attrition: (E)=37%, (K)=56%	–	–	28/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 2 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Rawson [128] (1994)	Kokainmissbrukare i akutfas i öppenvård (n=100)	26 veckors intervention med manualbaserade interventioner: *Experiment:* Matrix-behandling kontra *Kontroll:* Standardbehandling. Mätning: Baseline, 3 mån, 6 mån, FU, 12 mån. Attrition: 40–52%	0,14	0,20	24/30
Richard [129] (1995)	Crack-missbrukare i poliklinisk behandling (n=228) **Exkluderad**	Neurobehavioral treatment (Matrix-modellen) jämförs i tre olika interventionsvarianter med enbart neurobehavioral treatment. *Experiment:* (E 1): NbT + akupunktur, (E 2): NbT + Anti-craving medication, (E 3): NbT + Bio-Feedback, kontra *Kontroll:* Enbart NbT. Mätning: Baseline, Follow-up 9 mån. Attrition: E=8%, K=8%	–	–	22/30
Shoptaw [141] (1994)	Stimulantia-dependence (n=146) **Exkluderad**	6 månaders intervention randomiseras på två betingelser. *Experiment:* (E 1): Matrix-behandling, och desipraminbehandling, kontra *Kontroll:* Matrix Treatment enbart. Mätning: Baseline, T 2: 2 mån, F-up Retention: 56,8% totalt	–	–	25/30
2.8. Kognitiv beteendeterapi individuellt och i grupp – Enbart inriktad på förändring av drogbeteendet					
Bowman [17] (1996)	Konsekutivt urval institutionsbeh narkomaner med mild till medelsvår depression (n=28) **Exkluderad**	Narkotikamissbrukare av olika typer av droger randomiserades på två betingelser, varav en är en behandlingsmodell utvecklad för depressionsbehandling: *Experiment:* Self-examination Therapy kontra *Kontroll:* Diskussiongrupp (Current events). Mätning: Före behandl, efter 4 veckor. Attrition: E=3 (11%) K=3 (11%)	–	–	23/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 2 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Fisher [54] (1996)	3 behandlings-betingelser på en behandlings-klinik resp på poliklinik (n=38) **Exkluderad**	Dubbeldiagnostiserade (Axel-II) missbrukare jämfördes i *Experiment:* poliklinisk behandling med *Kontroll:* patienter som vårdats inneliggande på avdelning: I bägge betingelserna fanns två experimentgrupper: (E 1): Kognitiv beteendeterapi, (E 2): 12-stegsbehandling samt (K) "vanlig behandling". Mätning: Baseline och efter 12 veckor. Attrition: n=0	–	–	24/30
Maude-Griffin [102] (1998)	Patienter med kokainmissbruk rekryterade från veterans adm (n=128, varav 126 män)	1 månads drogfrihet + 3 månaders intervention för pat med kokain som huvudmissbruk. *Experiment* (E): Kognitiv beteendeterapi (CBT) och *Kontroll* (K): 12-stegsbehandling. Mätning: Baseline, 4, 8, 12 veckor. Follow-up vid 26 veckor. Attrition: (?) men skiljer ej sign mellan grupperna. Dos: M(grupp)=14, M(ind)=5 Follow-up 92% (12 v), 84% (26 v)	0,21	0,18	29/30
3. Psykoterapier **3.1. Familjeterapi**					
Fals-Stewart [51] (1996)	80 par där en medlem missbrukar	Patienter randomiserade efter en månads orienteringsfas på *Experiment:* Beteende-orienterad parterapi + individualterapi 1 g/v i 12 veckor (manual), kontra *Kontroll:* Individualterapi 2 tim/v plus hemuppgifter i 12 veckor (manual). Mätning: Baseline, Behandlingens slut = 12 veckor, Follow-up 3, 6, 9, och 12 månader. Attrition: 0 = alla genomför behandlingen	0,27	0,22	28/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 2 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Friedman [59] (1989)	Familjeterapi för tonåriga drog-missbrukare, mest marijuana (88%) Alk (87%), Kokain (52%) **Exkluderad**	Multicenterstudie med 6 familjeprogram och två interventioner: *Experiment* (E): Funktionell familjeterapi eller *Kontroll:* (K): föräldragrupp. Interventionen pågick under 6 mån med en gg/v Mätning: Baseline och Follow-up vid 50 veckor efter baseline. Attrition: inga data	0,01	0,25	23/30
Stanton & Todd [150] (1982)	Missbrukare av olika droger och i olika åldersgrupper (n=118)	18 veckors strukturell familjeterapi i två versioner och två kontrollgrupper med annan behandling. *Experiment:* (E 1): Familjterapi med belöning för deltagande, (E 2) Familje-terapi utan belöning, *Kontroll:* (K 1): Metadon + individuell counseling, (K 2): Familjefilm. Mätning: Baseline, Follow-up 12 månader. Attrition: Ej angivet – men låg enl Stanton & Shadish 1997	0,17	0,19	22/30
Szapocznik [160] (1988)	Spansktalande missbrukare av Marijuana (n=74)	Intervention med max 12 familjeterapisessioner. *Experiment:* Strukturell familjeterapi kontra *Kontroll:* Standard intervention – counseling. Mätning: Varierar. Attrition: E: 7%, K: 58%	–0,02	0,26	25/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 2 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
3.2. Kognitiv och dynamisk psykoterapi					
Crits-Cristoph [41,42] (1999)	Multicenterstudie av kokainmissbrukare från 5 centra (n=487)	Fyra manualstyrda behandlingsinterventioner: (E 1): Individuell + grupp drug counseling (E 2): kognitiv terapi + grupp drug counseling, (E 3): supportive-expressive therapy + grupp drug counseling samt (K): Grupp drug counseling enbart. Intervention: 36 individuella och 24 gruppsessioner över 6 månader. Grupp counseling stimulerade till deltagande i 12-stegsprogram och själv-hjälpsgrupper. Mätning: Varje månad under behandling samt Follow-up: 9 månader resp 12 månader efter baseline. Attrition: (E1) högre attrition än (E2) och (E3)	–0,06	0,11	33/36
Kang [91] (1991)	Kokainmissbrukare med god social stabilitet (n=168) **Exkluderad**	Tre interventionsmodeller jämförs i en studie av kokainmissbrukare med arbete sedan mer än 3 år. Det är en jämförande studie med tre likvärdiga terapibetingelser med en intensitet av 1 gång/vecka (E 1): Familjeterapi, (E 2): Individuell Supportive Psychotherapy och (E 3): Gruppterapi. Mätning: Baseline, Follow-up 6–12 mån. Attrition: 27%	–	–	20/30
McLellan [112] (1993)	Patienter i meta-donbehandling med eller utan behandling (n=92) psykosocial	Tre betingelser för patienter i metadonunderhållsbehandling prövas. *Experiment:* (E 1): Utvidgad – metadonbehandling med arbetsträning, counseling och familje/parerapi, (E 2): Standard metadonbehandling med drug counseling och förstärkningscheman, kontra *Kontroll:* (K) Minimum metadon behandling med endast indviduell justering av dos. Mätning: En vecka efter start, och efter 24 veckors behandling. Attrition: 0%	0,77	0,23	26/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 2 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
O'Brien [119] (1990)	Kokainmissbrukare i öppenvård (n=30) **Exkluderad**	Två interventioner prövades i en 18-veckors pilotstudie av kokainmissbrukare. *Experimentbetingelser:* (E 1): Supportive-Expressive Psychotherapy + utsläckning, (E 2): Standard Drug Counseling + utsläckning, kontra *Kontrollbetingelser:* (K 1): Supportive-Expressive Psychoterapy + uppmärksamhet och (K 2): Standard Drug Counseling + uppmärksamhet. Mätning: Baseline efter 7–10 dgrs avgiftning. Avslutad behandling efter 15 veckor. Attrition: Ingen	–	–	23/30
Woody [173] (1987)	Opiatmissbrukare i metadonunderhålls-behandling (n=110)	Tre olika interventionstyper prövas med metadonunderhållsbehandling som stabiliserande grund i alla behandlingsmodellerna. *Experiment:* (E 1): Drug Counseling + Supportive-Expressive Psychotherapy (E 2): Drug Counseling + Cognitive-Behavioral Therapy, kontra *Kontroll:* Drug Counseling only. Samtliga interventioner varar i 6 månader. Mätning: Baseline, Follow-up 12 mån. Attrition: 10%	–1,0 2,00	0,29 0,31	29/30

Appendixtabell 3 *Randomiserade kontrollerade studier till metaanalys av effekter för psykosocial behandling av cannabismissbruk.*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
2. Reedukativa terapiformer, modelling, behavioral skills training, etc					
Azrin [5] (1994)	Marijuana (96%), kokainmissbruk, (35%), Hallucinog (31%), (n=82)	Behandlingsintervention över 6 mån. *Experiment:* Modelling, behavioral skills training och stimuluskontroll om max 15 sessioner mot *Kontroll:* Supportive counseling. Mätning: Baseline, kontinuerlig urinprovstagning samt vid 6 månader. Attrition: 0%	0,00	0,40	25/30
Azrin [6] (1994)	Marijuana (96%), kokainmissbruk, (35%), Hallucinog (31%), (n=26)	Behandlingsintervention över 6 mån. *Experiment:* Modelling, behavioral skills training och stimuluskontroll om max 15 sessioner mot *Kontroll:* Supportive counseling. Mätning: Baseline, kontinuerlig urinprovstagning samt vid 6 månader. Attrition: 0%	0,00	0,14	25/30
Azrin [7] (1996)	Missbrukare från samplet ovan, (n=74)	9 månaders uppföljning efter avslutad behandling av ovanstående sampel. Mätning: 12 + 9 månader. Attrition: n=10, (14%)	1,18	0,43	22/32
Silverman [143,144] (1996,1998)	Kokainmissbrukare med sidomissbruk i metadon-program (n=59)	5 veckors baselineperiod + 3 månaders behandling med tre behandingar per vecka under pågående metadonbehandling. *Experiment:* (E 1): Abstinens förstärkning upptrappad abstinensförstärkning med inledande boosterdosering, samt *Kontroll* (K): icke-kontingent voucherförstärkning. Follow-up under 8 veckor efter avslutad behandling. Mätning: Baseline, (5 veckor), kontinuerlig mätn/vecka i 24 veckor, eftermätning, vecka 21. Attrition: 0 %	0,11	0,28	25/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 3 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Relapse Prevention & Cognitive Relapse Prevention, individuellt och i grupp					
Stephens [153] (1993)	Marijuanamiss-brukare i poli-klinisk behandling (n=106)	Två 4-månaders interventioner jämförs. *Experiment:* Relapseprevention kontra *Kontroll:* Socialt stöd. Mätning: Baseline, Follow-up 3 mån, Follow-up 9 mån, T 4: Follow-up 12 mån. Endast prediktionsdata presenteras i denna delstudie. Attrition: 31%	–0,04	0,15	27/30
Stephens [152] (1994)	Marijuanamiss-brukare i poli-klinisk behand ling (n=212)	Två 4-månaders interventioner jämförs. *Experiment:* Relapseprevention kontra *Kontroll:* Socialt stöd. Mätning: Baseline, Follow-up 3 mån, Follow-up 9 mån, T 4: Follow-up 12 mån. Attrition: 31%	0,00	0,14	27/30
3. Psykoterapier					
3.1. Familjeterapi					
Henggeler [70] (1991)	Familjeterapi för tonåriga drogmissbrukare med kriminalitet (n=200)	Två interventioner: *Experiment* (E): Multisystemisk familjeterapi (24 sessioner), och *Kontroll:* (K): Individuell drug counseling, (28 sessioner). Mätning: Baseline och vid avslutning	0,54	0,07	19/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 3 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Henggeler [71] (1992)	Kriminella tonåringar med missruk av olika droger (n=118)	Två behandlingsmodeller med familjeterapi som experimentmodell jämförs. Behandlingstiden varar mellan två månader upp till ett år. *Experiment:* Hembaserad multisystemtisk familjeterapi kontra *Kontroll:* Gängse poliklinisk behandling. Mätning: Baseline och vid Avslutning. Attrition: E: n=1 (2%), K: n=13, (22%)	–	–	23/30
Joanning [88] (1992)	Tonåriga drog-missbrukare (n= 134)	Tre behandlingsmodeller över 15 sessioner av *Experiment* (E 1): Familjesystem-terapi, E (2): gruppterapi för ungdomar, samt *Kontroll* (K): Familjeundervisning mot droger. Mätning: Baseline, avslutad behandling. Attrition: 23% (FST), 56% (AGT) resp 33% (FDE)	2,39	0,61	24/30
Lewis [97] (1990)	Tonåriga miss-brukare från en större undersökning (n=136)	Två interventioner över 12 veckor och 12 sessioner *Experiment:* (E 1): Purdue Brief Family therapy (PBFT), respektive *Kontroll* (K 1): individuell terapi. Mätning: Baseline, 3 månader Follow-up: 6 och 12 månader. Attrition: redovisas inte	0,89	0,40	20/30
Scopetta [138] (1997)	Immigrantfamiljer med tonåringar (n=oklart)	Tre interventioner: *Experiment:* (E 1): Intramural strukturell familjeterapi, *Kontroll:* (K): ekologisk strukturell familjeterapi. Mätning: Baseline, avslutad behandling. Attrition: okänd	0,00	0,00	–
Szapocznik [159] (1986)	Spansktalande missbrukare, mest marijuana (n=37)	Familjeinterventionsprogram med två typer av familijeterapi för ungdomar med lindrigt missbruk av narkotika, främst marijuana. *Experiment:* En-persons familjeterapi kontra *Kontroll:* conjoint familjeterapi. Mätning: Baseline, Follow-up 12 månader. Attrition: Ej angivet	0,09	0,33	25/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 3 *fortsättning*

Artikel	Drogtyp/ Patienturval	Intervention/Kontrollgrupp/Bortfall	Kvalitet d	Se	QP
Szapocznik [161] (1989)	Spansktalande missbrukare av Marijuana (n=74)	Intervention med max 12 familjeterapisessioner. *Experiment:* Strukturell familjeterapi kontra *Kontroll:* Standard intervention – counseling. Mätning: Varierar. Attrition: E: 7%, K: 58%	0,02	0,19	25/30
Ziegler-Driscoll [177] (1977)	Ungdomar i ett terapeutiskt samhälle (drogfritt) (n=79)	3 månaders intervention. *Experiment:* (E 1): Strukturell Conjoint familjterapi. (E 2): Familjeterapi med enbart anhöriga, *Kontroll:* (K 1): kamratgrupp. Mätning: Baseline, 12 veckor samt Follow-up fem och sex månader. Droger ej specificerade – oklart vad som är alkohol och droger	0,58	0,63	19/20

Appendixtabell 4 *Randomiserade kontrollerade studier av institutionell behandling vid narkotikamissbruk.*

Artikel/år	Drogtyp/ Patienturval	Design/ jämförelsegrupp	Retention	Beh tid
Alterman [2] (1994)	Kokainmissbrukare (n=111)	E = Institt (TC) (n=55) K = Dagsjukhus (n=56)	89% (50) 54% (30)	1 mån
Avants [3] (1998)	Opiatberoende pat med/utan ångest (n=307)	E = Dagsjukhus (n=145) K = Enhanced metadon (n=146)	82%=119 81%=118	3 mån
Avants [4] (1999)	Opiatberoende pat (m=308) Samma studie ovan	E = Dagsjukhus (n=145) K = Enhanced metadon (n=146)	82%=119 81%=118	3 mån 6 mån
Bailey [8] (1994)	Ett avancerat organisations- och behandlingsprojekt inom ramen för fångvård kunskap och kvalitet. Totalt planerades 280 patienter randomiseras på tre motstånd från personalens sida att underkasta sig bedömning och indelning i			
Bale [9] (1980)	Population (n=710) Randomiser (n=457) Int to treat-sample (n=227) = Avgiftade opiatmissbrukare	E1 = TC/Family (n=23) E2 = TC/Quadrants (n=73) E3 = TC/Satori (n=64) E4 = Metadon (n=67) K = Avgiftning enbart: EJ RCT-gr (n=128)		1–2 år

ASI = Addiction Severity Index, Time-Line = Time-Line-Follow-back, en teknik för att med högre reliabilitet mäta drog/alkoholkonsumtion över tid, EMIT = laboratoriemätningsteknik av droger i urin, BDI = Beck Depression Inventory; standardiserad skala för att mäta depression, DSM-III-R = Standardiserat Diagnostiskt instrument, Self-Esteem = Rosenberger's Self-Esteem Scale, TCU/SFR = Amerikanskt frågeinventorium för kunskaper kring AIDS-problematik, självskattningsversionen. Effektberäkning enligt "intention-to-treat"-definitionen där inte annat anges.

Mättillf	Mått	Resultat	Kvalitet
Baseline 7 mån	ASI, Time-line Ekonomi EMIT	Fullgjord beh: E>K, Chi^2=17,06,p<.001 Kokainabst: E >K Chi^2=.21, ns Kostnader: E = $ 6.898, p < K = $ 4.218 Resultat: Förbättr i ASI-områden, 6 sign	27/30
Baseline 3 mån	DSM-III-R BDI, SADS STAI/EMIT	Abstinens: DPT=44%, E-Std=38%, ns Abstinens/ångest: Hög ångest ger högre abstinens (52%) mot låg ångest (38%), p <.03 *Kvasiexperimentell design i frågeställningen*	EJ RCT
Baseline 3 mån 6 mån	DSM-III-R BDI, SADS TAI/EMIT	Abstinens opiater – 6 mån: E=53% E-std=62% Abstinens kokain – 6 mån: E=52% E-std=54% Dagsjukhus 3 ggr dyrare än utvidgad metadonbehandling vid samma resultatnivå.	28/30
där interner skulle randomiseras på tre olika grupper av väktare efter deras grupper om 53 personalmedlemmar. Projektet fick dock avbrytas efter dessa grupper. Lärorikt och problematiskt.			Exkluderad
Baseline, 6 mF-U & 12 mån Svar (93%)	Intervju	Fullst behandl: 88%–99% Resultat: Förbättr i droger, kriminalitet och arbete. Inga skillnader mellan TC/MM Samtl betingelser > ej behandl Tid: Min 50 dgr i TC för att få effekt.	26/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 4 *fortsättning*

Artikel/år	Drogtyp/ Patienturval	Design/ jämförelsegrupp	Retention	Beh tid
Bale [10] (1984)	Int to treat-Sample- (n=227) = Avgiftade missbrukare	E1 = TC/Family (n=25) E2 = TC/Quadrants (n=77) E3 = TC/Satori (n=79)	18% (5) 25% (19) 25% (20)	1 år
Conrad [35] (1998)	Hemlösa missbrukare kokain + opiat (53%) (n=358)	E = Case-manag i institution K = 21 dgrs sjukhusvård + allm samhällsservice	Saknas	6 mån
Fisher [54] (1996)	Patienter med personlighetsstörning (n=38) Population=57 ITT-sample=38	E = Institutionsvård med kognitiv eller 12-steg K = Öppenvård med kognitiv eller 12-steg ”K2” = naturalgrupp	Ingen	3 mån
Glider [62] (1996)	Drogmissbr kvinnor med resp utan sina barn (n anges ej)	Jämförelse av två institutionella behandlinsprogram ett där de inte tilläts ha egna barn med in i behandling. som illustration med RCT-studier i TC:s med hög nivå		
Guydish [65] (1998)	Drogmissbrukare, främst kokain (74%) (n=534)	E = Terap Samh (TC) (n=255) K = Öppen daglig beh (n=253)	6 mån: E=43 (29%) K=39 (34%)	6–12 m

ASI = Addiction Severity Index, Time-Line = Time-Line-Follow-back, en teknik för att med högre reliabilitet mäta drog/alkoholkonsumtion över tid, EMIT = laboratoriemätningsteknik av droger i urin, BDI = Beck Depression Inventory; standardiserad skala för att mäta depression, DSM-III-R = Standardiserat Diagnostiskt instrument, Self-Esteem = Rosenberger's Self-Esteem Scale, TCU/SFR = Amerikanskt frågeinventorium för kunskaper kring AIDS-problematik, självskattningsversionen. Effektberäkning enligt “intention-to-treat”-definitionen där inte annat anges.

Mättillf	Mått	Resultat	Kvalitet
Baseline F-U: 2-år 24 mån Svar: 96%	Intervju	Tid i behandling: Sign rel till utfall (p <0,05) Post TC effekter v s ej behandl: Differentiellt opiatmiss utfall för olika utfallsvariabler i olika TC:sTC (n=181) Avgiftning enbart (166) Resultat: drogfria: Fam=38%, Quadr=46%, Satori=23% och Avgiftning=24%	26/30
3,6,9 mån FU: 12, 18 och 24 mån	ASI PHF EMIT	Differentiell retention anges ej ASI/Drog: Minskade från 12 dgr/mån till 3 dgr/mån vid 12 mån. E > K E > K vid 3 mån för drog, alk, boende (ASI) E > K bäste resultat upp till 9 mån. Vid 2 år är effekterna borta	27/30
Baseline + 3 mån	ASI SCID-II SCID-P	Institutionsvård med såväl kognitiv som 12-steg > än jämförelsegrupp för ASI-områden familjefunktion och sociala relationer (p <0,001) I öppenvård var KBT sign bättre än såväl 12-steg som klinisk jämförelsegrupp i ASI-områdena alkohol (p <0,05), sociala relationer och familjefunktion (p <0,001) samt psykisk funktion (p <0,004)	24/30
(TC:s) – ett där mammor fick ta med sina barn in i behandling och Mätning gjord 12 månader efter avslutad behandling. Exemplarisk av medarbetarinflytande över intagningsprocess etc. Studien avbröts			Ej RTC
1,6,12 mån FU: 83%	ASI, BDI SCL-90	TC-pat mer depression, mer alkohol & psykiatr problem initialt (p <0,05) Hög dropout inom 2 veckor: E=42%, K=55% Post sbd för tid i behandling för TC & utfall > 6 mån > kortare. Gäller ej dagbehandling	28/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 4 *fortsättning*

Artikel/år	Drogtyp/ Patienturval	Design/ jämförelsegrupp	Retention	Beh tid
Hiller [75] (1996)	Missbrukande kvinnor (n=21)	E = 6 v Psykoedukatorisk behandl (n=11) K = Ej behandl (n=10)	8 (76%) 9 (90%)	1,5 mån
Hughes [80] (1995)	Kokainmissbr kvinnor med barn i TC (n=55)	E = TC – Live-in barn (31) K = TC – Ej barn (n=22)	12 m (29%) 12 m (5%)	1–2 år
Lam [94] (1995)	Kokain- och blandmissbrukande hemlösa män (n=300)	E = 90 dgrs TC + eftervård 6 månader (n=182) K = Standardbeh (n=112)	33 %	90 dgr
McCusker [105] (1995)	Drogmissbruk Population (n=628)	E = TC Relapse prevention vid 6 månader (n=294) K = TC Ind/grupp (n=122)	30% (221) 33% (97)	6 mån 12 mån
McCusker [106] (1997)	Drogmissbruk (n=539)	E = TC Relapse prevention vid 6 månader Kort: 3 månader (n=192) Lång: 6 < månader (n=186) K = TC Ind/grupp Kort: 3 månader (n=86) Lång: 6 < mån (n=75)	30%	3 resp 6, 12 mån
McCusker [107] (1997)	Drogmissbruk (n=539)	Samma studie som ovan	30%	Ovan

ASI = Addiction Severity Index, Time-Line = Time-Line-Follow-back, en teknik för att med högre reliabilitet mäta drog/alkoholkonsumtion över tid, EMIT = laboratoriemätningsteknik av droger i urin, BDI = Beck Depression Inventory; standardiserad skala för att mäta depression, DSM-III-R = Standardiserat Diagnostiskt instrument, Self-Esteem = Rosenberger's Self-Esteem Scale, TCU/SFR = Amerikanskt frågeinventorium för kunskaper kring AIDS-problematik, självskattningsversionen. Effektberäkning enligt "intention-to-treat"-definitionen där inte annat anges.

	Mättillf	Mått	Resultat	Kvalitet
	Baseline 6 mån	TCU/SRF	Psykosoc kunskap: E > K, F=4,91, p <0,05 Självkänsla x tid i beh: E > K, F=8,5, p <0,05. Tid i behandling: E > K, F=11,42, p <0,01.	18/30
	Baseline 12 mån 24 mån	DSM-III-R	Tid i beh: E (300 d) > K (102 d) t=2,83, p <0,05	24/30
	Baseline 12 mån Svar: 85%	ASI	Kokain: Baseline (89%), 9 mån (E=28%, K=37) Alkohol: Base (80%), 9 mån (E=39%, K=48%) 5 av 7 ASI-index sign bättre för E än för K Tid i beh: E mer förbättrad vid 21 mån än K	24/30
	Baseline 6 månader 12 mån Svar: 80%	BDI Self-Esteem Intervju	Retention: (6 mån): E=K, men vid 12 mån ngt högre för K än för E. Differentiell attrition: Droganvändn: 6 mån: E=44%, K=50%. Resultat: Sign för 4 av 7 mått i E och 5 av 7 i K	28/30
	FU: 85,1%	ASI	Inga sign effekter av planerad varaktighet i behandling. I RPT-programmet hade patiener randomiserade till 6 mån program längre tid fram till första återfallet än de i tre-månadersprogram. (Risk=0,74). Inga effekter bortom 6 månader kan beläggas	28/30
	Ovan	Ovan	Patienter som stannade längre än 80 dagar hade nytta av behandl upp till 6 mån, ej längre. De som planerat längre behandl, men avbröt hade sämre utfall än de som avbröt från korta program	28/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 4 *fortsättning*

Artikel/år	Drogtyp/ Patienturval	Design/ jämförelsegrupp	Retention	Beh tid
Milby [115] (1996)	Hemlösa med Crack-missbruk (n=176)	E = Enhanced Day Treatment gruppterapi, RPT K = Sociala standardins	74,4%	2 mån + 4 mån
Smith [147] (1995)	Hemlösa mödrar med missbruk (n=149) Kokain=85%	E = Institutionsbehandling (n=67, 45%) K = Öppenvård (n=82, 55%)	13% (n=20) 10% (n=8)	90 dgr
Strang [155] (1997)	Patienter i opiat-avgiftning (n=186)	E = Specialist avdelning (DDU), (n=69) K = Allmän psykiat avd (GEN), (n=30)	52=75% 13=43%	10 dgr
Vickers-Lahti [167] (1995)	Klienter i två TC-betingelser (n=438) med och utan domstolstvång	E = TC med 3 mån behandling (n=221) K = TC med 6 mån behandling (n=217) 3 grader av press fr domstol	Se resultat	3 mån 6 mån

ASI = Addiction Severity Index, Time-Line = Time-Line-Follow-back, en teknik för att med högre reliabilitet mäta drog/alkoholkonsumtion över tid, EMIT = laboratoriemätningsteknik av droger i urin, BDI = Beck Depression Inventory; standardiserad skala för att mäta depression, DSM-III-R = Standardiserat Diagnostiskt instrument, Self-Esteem = Rosenberger's Self-Esteem Scale, TCU/SFR = Amerikanskt frågeinventorium för kunskaper kring AIDS-problematik, självskattningsversionen. Effektberäkning enligt "intention-to-treat"-definitionen där inte annat anges.

Mättillf	Mått	Resultat				Kvalitet
Baseline 3, 6, 12mån	ASI	Retention: E > K (p <0,03), Pos kokain: E < K (p <0,003), Hemlöshet: E < K (p <0,03)				29/30
6, 12 mån	ASI DSM-III-R DIS	Patienter i institutionsbehandling hade 3.2 ggr lägre drop-outrisk än de i öppenvårdsprogram. Drogmissbruk minskade i bägge grupperna, inga Sign skillnader: E=K				24/30
Baseline 10 dgr FU=30 dgr	EMIT	I Exp-gr var 79% drogfria jmfrt med 31% i K-gr. I exp-gr var 42% opiatfria jmfrt m 0% i K-gr. I samtl mått var specialistavdelning överlägset allmänpsykiatrisk avdelning vid avgiftning				25/30
1–3 mån	ASI Intervju	Tidig dropout : (–40 dgr) Odds/Ratios: Sen dropout: (40–79 dgr) Odds/Ratios:	Hög legal 16%, 0,38 Hög legal 25% 0,76	medel 29% 0,86 medel 19% 0,53	låg 33% 0,76 låg 30%	27/30

Appendixtabell 5 *Randomiserade kontrollerade studier av psykosocial behandling vid narkotikamissbruk och psykisk sjukdom.*

Artikel/år	Droger/ Patienturval	Design/ jämförelsegrupp	Retention
Burnam [23] (1995)	Hemlösa drogmissbruk m psykisk sjukd (n=276) Axel-I-diagnos	E1 = Institutionell beh (n=67) E2 = Psykiatr öppenv (n=144) K = Allmän service (n=65)	58%=160
Clark [34] (1998)	Patienter med psykisk sjukdom och drog- & alkoholmissbruk (n=306)	E: Assert Commun tr (n=100) K: Stand Case-manag (n=93)	9%=20
Hurlburt [82] (1996)	Hemlösa drogmissbr m psykisk sjukdom (n=361) schizofreni, bipolär	E = Kontrakt till bostad + case-management (n=104) K = Ej kontrakt till bostad + case-management (n=55)	41%=159
Jerrell [86] (1995)	Missbruk alk el droger & Axel I-diagnos (n=132)	E1 = 12-stegs intervent (n=?) E2 = Behavioral skills (n=?) K = Int Case-managem (n=?)	?
Lehman [95] (1994)	Missbruk alk el droger & Axel I-diagn (n=54)	E = Rehab + Case-manag (n=29) K = Öppenvård (n=25)	80%=11
Nuttbrock [117] (1997)	Drogmissbruk & Axel I-diagn (n=219)	E = Terapeutiskt samh (n=192) K = Skyddat boende (n=129)	25%=48 27%=35

SCID-II och DIS är standardiserade mätinstrument för Axel-I och Axel-II-diagnoser enl DSM-III-R; ASI = Addiction Severity index; SAS = Social Adjustment Scale; RFS = Role Functioning Scale; SLS = Life Satisfaction Scale; SCL-90 = Symtom Checklist 90-item; Alla n där inte annat anges = Minst en gång/dos av behandlingen = Intention to Treat.

	Mättillf	Mått	Resultat	Kvalitet
	Baseline, 3 mån 6 mån, 9 mån	SCID-II, SCL-90, ASI	E1 bättre än E2 för missbr = substance abuse vid 3 mån men ej senare. Inga effekter på psykisk störning	25/30
	Baseline + var 6:e mån – 3 år	SATS Life-Qual	E och K sign lägre missbruk till 3 år (p <0,001). Men E=K DSM-III-R. Livskvalitet förbättras i bägge grupperna. Men E=K Kostnaderna lägre över tid i bägge grupperna. E=K	26/30
	Baseline, 12 mån	DSM-III-R DIS Boende	E 4,9 ggr bättre än K för boende. Kv 2,14 ggr > Män Psykdiagnos påverkar inte vare sig initialt eller i utfallet	19/30
	Baseline, 12 mån, 18 mån	DSM-III-R SAS, DIS SLS, RFS	Antal symtom: E1 > C-M Symt + social anp: E2 > K > E1	20/30
	Baseline, 6 mån 12 mån	SCID-II ASI	Mycket låg compliance (20%) Inga förändr i missbruk och inga tid x behandlingseffekter	18/30
	Baseline 6, 12 mån	CES-D BPRS DSM-III-R	De med 12 mån i TC hade sign högre förbättring i relationer och personlig omvårdnad än de i skyddat boende	22/30

Tabellen fortsätter på nästa sida

Appendixtabell 5 *fortsättning*

Artikel/år	Droger/ Patienturval	Design/ jämförelsegrupp	Retention
Nuttbrock [118] (1998)	Hemlösa med psykisk sjukdom & missbruk (n=694)	E = Terapeutiskt samh (n=169) K = Skyddat boende (n=121)	25%=43 37%=45
Teague [162] (1995)	Missbruk alk el droger & Axel I-diagnos (n=36)	E = Kont behandl team (n=17) K = Stand Case-managem (n=16)	

SCID-II och DIS är standardiserade mätinstrument för Axel-I och Axel-II-diagnoser enl DSM-III-R; ASI = Addiction Severity index; SAS = Social Adjustment Scale; RFS = Role Functioning Scale; SLS = Life Satisfaction Scale; SCL-90 = Symtom Checklist 90-item; Alla n där inte annat anges = Minst en gång/dos av behandlingen = Intention to Treat.

	Mättillf	Mått	Resultat	Kvalitet
	Baseline 6, 12 mån	ASI, GAF DSM-III-R BPRS	Hög attrition redan före behandl (50%) Mentalt sjuka hade lägre drop-out Psykiskt sjuka förbättrades symtomatiskt	26/30
	Baseline, varje månad i 6 mån	Egna skalor	Metodstudie: Studerar inte behandlinseffekter utan behandlingsfakt. Organisation viktig	15/27

7. **Farmakologisk behandling av opioid- och kokainberoende**

Abstinensbehandling vid opioidberoende

Bakgrund

Opioidberoende associeras ofta med en omfattande problematik innefattande bl a psykiatrisk comorbiditet, multipelt drogberoende, familjedysfunktion, arbetslöshet och kriminalitet [24]. Abstinensbehandling är ingen behandling av opioidberoendet i sig men inte sällan ett första steg mot någon form av annan och längre intervention. Abstinensbehandling kan också utgöra slutet på en längre tids metadonbehandling. Behandlingen sker som regel inneliggande, men behandling i öppen vård förekommer.

Opioidabstinenssyndromet utgörs av symtom kopplade till neurofysiologisk rebound i opioidens målorgan med bl a kardiovaskulära, centralnervösa och gastrointestinala symtom som följd. Effekten medieras framför allt av noradrenalin. Heroinabstinens brukar sätta in 4 till 6 timmar efter sista heroindosen, maximala symtom ses efter 24 till 48 timmar men abstinensen kan pågå i 7 till 14 dagar [24].

Syfte

Syftet med denna systematiska litteraturgranskning är att söka besvara frågan: är farmakologisk behandling effektiv vid opioidabstinens?

Sökstrategi och metod

Litteratursökning med sökorden alcohol, substance use och RCT (randomized controlled trials) har skett i Medline 1966–2000. En genom-

gång har också gjorts av Cochrane Library. Referenslistorna i publicerade artiklar och översikter har studerats. Resultatet baseras uteslutande på prospektiva, randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade studier.

Diagnostiska kriterier

Opioidberoende enligt DSM-IV alternativt ICD-10.

Inkluderade studier

I redovisningen har 33 randomiserade studier med totalt 2 258 patienter inkluderats. Två arbeten, Kleber och Rounsaville, utgår från samma patientmaterial och räknas som en studie [17,25]. Fem arbeten redovisas på två olika ställen i kapitlet [7,8,13,22,26]. Vid sammanräkningen av det totala patientmaterialet har respektive placebogrupp räknats med två gånger. Samtliga 33 studier presenteras i textrutor och tabeller. Sex översiktsartiklar har inkluderats. Metaanalyser saknas i litteraturen.

Exkluderade studier

Sammanlagt 20 studier uteslöts. Flertalet av dessa var inte kliniska arbeten.

Effektmått

De primära effektmåtten har varit abstinensutveckling och kvarstannande i behandling. Sekundära effektmått har varit opioidmissbruk och blodtrycksfall. I avsnittet Non-Rapid jämföres bl a olika adrenerga agonister mot varandra. Här tillkom blodtrycksfall som ett primärt effektmått.

Textrutor och tabeller

Materialet presenteras i 4 textrutor och 3 tabeller (non-rapid, rapid och ultra-rapid). I textrutorna redovisas de primära effektmåtten och förekommande signifikanser med $p<0,05$. En icke signifikant effekt markeras med en nolla. I tabellerna redovisas studiernas bakgrundsdata mer

grundligt men utan signifikansbestämningar. Den huvudsakliga behandling patienterna fått redovisas i tabellavsnittet. Behandlingen titreras vanligen upp de första dagarna för att successivt seponeras mot slutet av behandlingsperioden. I tabellernas redovisas inte detta i detalj utan endast maxdoserna.

Metaanalyser

Pga stor heterogenicitet i de ingående studierna har det inte varit meningsfullt att åstadkomma beräkningar för metaanalyser.

Principerna för abstinensbehandling

I. Non-rapid

Denna behandlingsform löper som regel över två veckor. Två huvudlinjer finnes: behandling med icke-opioider respektive opioidagonister.

Vid behandling med icke-opioider menas framför allt antiadrenerga preparat som klonidin (Catapresan®), ett läkemedel som ursprungligen användes vid hypertonibehandling. Alfa-2-agonisten klonidin men även andra adrenerga agonister påverkar den presynaptiska noradrenalinreceptorn alfa-2 i locus coeruleus. Härigenom hämmas frisättningen av noradrenalin som bidrar till abstinensutvecklingen i samband med utsättningen av opioider. Klonidins effekt är således antiadrenerg. Innan och under behandling kontrolleras att patientens blodtryck inte sjunker för mycket. En fördel med de antiadrenerga preparaten är att de inte medför någon toleransutveckling eller har någon beroendepotential.

Opioidagonistbehandling sker vanligtvis med metadon. Principen bygger på korstolerans; en opioidagonist ersätts med en annan. Den partiella opioidagonisten buprenorfin (Subutex®) är i Sverige endast registrerad på indikationen substitutionsbehandling vid opioidberoende. Opioidagonistbehandling är förknippad med risk för tolerans- och beroendeutveckling.

II. Rapid

Vid de snabba abstinensbehandlingarna kortas behandlingstiden genom att abstinensutvecklingen påskyndas med hjälp av tillägg av en opioidantagonist, vanligtvis naltrexon. Behandlingen börjar vanligtvis med klonidin. Senare samma dag eller dagen därpå adderas naltrexon. Den adrenerga agonisten minskar den akut insättande symtomatologin kopplad till antagonistbehandlingen. Behandlingen pågår en knapp vecka. Abstinensproblematiken förstärks således, vilket ställer krav på patientens behandlingsmotivation. Naltrexon (Revia®) är idag endast registrerad på indikationen alkoholberoende.

III. Ultra-rapid

De mycket snabba avgiftningarna bygger på principen ovan men här sker delar av behandlingen i narkos eller under sedering. Patienterna behandlas intravenöst med en opioidantagonist. Behandlingen pågår under timmar till någon eller några dagar. I Sverige saknas erfarenheter av denna metod.

I. Non-rapid

Adrenerga agonister

Klonidin (där inget annat anges) mot

1. Placebo

Gold redovisade i två crossover studier med metadonbehandlade patienter, mindre abstinenssymtom för aktiv substans jämfört med placebo efter 90 respektive 120 minuter [10,11]. I den första studien fortsatte 10 av 11 patienter med klonidin i öppen vård [10]. När behandlingen avslutades hade 9 patienter varit utan metadon i 12 dagar. Även i den andra studien fortsatte patienterna med klonidin, inneliggande behandling under 10 dagar [11]. Samtliga patienter kvarstannade 14 dagar. Jasinski, som också behandlade metadonpatienter, visade att klonidin hade bättre effekt än placebo på autonomt reglerade abstinenssymtom [14]. I Ghodses arbete, där också resultaten av metadonbehandlade patienter redovisades, framkom en likvärdig abstinensutveckling mellan aktiv substans och placebo [9]. Gerra angav mindre abstinenssymtom för

klonidingruppens patienter. Vid en 3-månaders uppföljning var 28 av 33 patienter i klonidingruppen kvar i studien, jämfört med 11 av 19 i placebogruppen. 40 procent av klonidinpatienterna lämnade in opioidpositiva urinanalyser, 72 procent i placebogruppen [7].

2. Metadon

Washton & Resnick undersökte metadonbehandlade patienter. De redovisade en likvärdig abstinensutveckling för klonidin och metadon. Klonidinpatienterna var dock mer besvärade initialt, medan metadonpatienterna hade mer symtom mot slutet av behandlingen. Behandlingsalternativen var lika effektiva på att hålla patienterna drogfria 10 dagar efter sista metadondosen [35]. Cami redovisade en likvärdig abstinensutveckling och biverkningsprofil mellan de två preparaten. Under den senare delen av behandlingen var klonidin effektivare och vid utskrivningen hade dessa patienter nästan inga symtom. Klonidinpatienterna drabbades oftare av ortostatisk hypotension [3].

Rounsaville och Kleber undersökte metadonpatienter och redovisade likvärdiga resultat vad gällde framgångsrik behandling, definierad som 10 dagars opioidfrihet efter sista metadondosen. 40 procent i båda grupperna lyckades med detta. En likvärdig abstinensutveckling och retention redovisades. Metadon reducerade de initiala symtomen effektivare. Preparaten hade likvärda effekter på missbruk och blodtryck. Vid uppföljningen efter 6 månader av patienter utan metadonbehandling var 23 procent i klonidingruppen och 39 procent i metadongruppen opioidfria. Bland de patienter som återupptagit metadonbehandling var siffrorna 31 procent respektive 11 procent [25,17].

San och medarbetare redovisade likvärda resultat mellan metadon och klonidin, som även jämfördes med guanfacin, en annan adrenerg agonist. Sammantaget likvärdig abstinensutveckling samt biverknings- och blodtryckprofil mellan metadon och de adrenerga agonisterna. Metadon var effektivare på att minska de initiala abstinenssymtomen [26]. I Sans arbete från 1994 undersöktes metadonbehandlade patienter. I abstinensbehandlingen jämfördes metadon med metadon kombinerat med guanfacin i olika doser. Inga skillnader mellan grupperna redovisades. Guanfacin kunde inte reducera abstinenssymtomen kopplade till metadonut-

sättningen. Metadonpatienterna hade mildare symtom dag 10 och 11 [28]. Bearn jämförde metadon mot ännu en adrenerg agonist; lofexidin vid abstinensbehandling av metadonpatienter. Sex av tio dagar var metadon bättre än lofexidin på att minska abstinenssymtomen. Kvarstannandet var likartat i de två grupperna [1]. Gerra fann att klonidin var mer effektivt än metadon på att minska abstinenssymtomen [8].

3. Buprenorfin
Nigam visade en likvärdig abstinensutveckling mellan klonidin och buprenorfin även om buprenorfinpatienterna, mellan tredje och fjärde dagen uppvisade mindre abstinenssymtom. Fjorton procent av klonidinpatienterna avbröt pga hypotension. Inga biverkningar i buprenorfingruppen redovisades [21]. Janiri jämförde buprenorfin med klonidin och lefetamin och fann en likvärdig retention mellan preparaten, men färre abstinenssymtom i buprenorfingruppen. Patienternas abstinenssymtom var delvis kopplade till utsättning av metadon [13]. Cheskin visade att buprenorfin, vad gällde självrapporterad abstinens, var överlägset klonidin de första tre dagarna, men inte senare. Vidare noterades ett lägre blodtryck i klonidingruppen de första tre dagarna [5]. O'Connor slutligen visade att buprenorfin var effektivare än klonidin på att reducera abstinenssymtomen [22].

4. Doxepin
Täschner redovisade inga skillnader mellan klonidin och doxepin avseende de primära effektmåtten [32].

5. Andra adrenerga agonister
San och medarbetare jämförde klonidin mot guanfacin. Man såg inga skillnader i blodtryckssänkning eller abstinenssymtom [26]. Janiri inkluderade metadonbehandlade patienter och undersökte skillnaden mellan klonidin och lefetamin. Preparaten var lika effektiva på att behandla abstinenssymtomen och retentionen likvärdig [13]. Kahn, som också inkluderat metadonbehandlade patienter, pekade på en likvärdig abstinensutveckling mellan klonidin och lofexidin, dock redovisades ett ökat subjektivt illabefinnande i klonidingruppen. Lofexidin var att föredra ur blodtryckshänseende pga mindre systoliskt blodtrycksfall dag 4 till 7 [16]. Lin visade att klonidin, ur abstinens- och retentionshänseende, var

likvärdigt med lofexidin. Mindre blodtrycksfall i lofexidingruppen redovisades [18]. Carnwath konkluderade att både klonidin och lofexidin med framgång kan användas vid abstinensbehandling av metadonbehandlade patienter. Man såg mindre systoliskt blodtrycksfall i lofexidingruppen. Båda preparaten var lika framgångsrika vid uppföljningen efter fyra veckor; 58 procent var opioidfria i båda grupperna [4].

Textruta 1 Non-rapid.

Adrenerga agonister

Klonidin (där inget annat anges) mot

	Primära effektmått
1. *Placebo, 5 studier, n=189*	
Gold [10] 1978	+ [abstinensutveckling] p <0,01
Gold [11] 1980	+ [abstinensutveckling] p <0,01
Jasinski [14] 1985	+ [abstinensutveckling] p=0,05
Ghodse [9] 1994	0
Gerra [7] 1995	+ [abstinensutveckling] p <0,001
2. *Metadon, 7 studier, n=506*	
Washton & Resnick [35] 1980	0
Cami [3] 1985	0
Rounsaville 1985, Kleber 1985 [25,17]	0
San [26] 1990 [klonidin, guanfacin]	0
San [28] 1994 [guanfacin]	0
Bearn [1] 1996 [lofexidin]	– [abstinensutveckling] p <0,05
Gerra [8] 2000	+ [abstinensutveckling] p <0,05
3. *Buprenorfin, 4 studier, n=216*	
Nigam [21] 1993	0
Janiri [13] 1994 [klonidin, lefetamin]	– [abstinensutveckling] p <0,05
Cheskin [5] 1994	0
O'Connor [22] 1997	– [abstinensutveckling] p <0,01

Textrutan fortsätter på nästa sida

Textruta 1 *fortsättning*

Adrenerga agonister

Klonidin (där inget annat anges) mot

	Primära effektmått
4. *Doxepin, 1 studie, n=100*	
Täschner [32] 1986	0
5. *Andra adrenerga agonister, 5 studier, n=244*	
San [26] 1990 [guanfacin]	0
Janiri [13] 1994 [lefetamin]	0
Kahn [16] 1997 [lofexidin]	– [blodtryck] p <0,01
Lin [18] 1997 [lofexidin]	– [blodtryck] p <0,005
Carnwath [4] 1998 [lofexidin]	– [blodtryck] p <0,05

Opioidagonister

Metadon mot

1. Placebo

San och medarbetare redovisade en studie med 22 patienter som spontant gått över från heroin till buprenorfin. Buprenorfin sattes ut direkt varefter patienterna fick antingen metadon eller placebo. Åtta av elva placebopatienter behövde behandling med metadon [27].

2. Buprenorfin

Bickel redovisade inga skillnader mellan behandlingarna vad gällde abstinensrelaterade symtom, retention eller missbruk [2]. Johnson inkluderade 162 metadonpatienter som randomiserades till tre olika behandlingar: metadon 60 mg respektive 20 mg/dag samt buprenorfin 8 mg/dag. Endast 50 patienter kvarstannade de 17 behandlingsveckorna; 17, 11 respektive 22 patienter. Dessa patienter fick sedan abstinensbehandling under 8 veckor. De patienter som behandlades med metadon 60 mg/dag

samt buprenorfinpatienterna kvarstannade längre än metadonpatienterna som fick 20 mg/dag. Inga skillnader i missbruk sågs [15].

3. Propoxyfen
Tennant visade att metadon var mer effektivt vad gällde abstinensutveckling och kvarstannande, medan resultaten för opioidpositiva urinanalyser var likvärda. Vid uppföljningen en månad efter avslutad behandling hade 50 procent i båda grupperna återfallit i heroinmissbruk [31].

4. Klordiazepoxid
Drummond visade likvärdig abstinensutveckling och ett likvärdigt kvarstannande mellan metadon och klordiazepoxid [6].

Textruta 2 Non-rapid.

Opioidagonister

Metadon mot

	Primära effektmått
1. *Placebo, 1 studie, n=22*	
San [27] 1992	+ [abstinensutveckling] p=0,0005
2. *Buprenorfin, 2 studier, n=95*	
Bickel [2] 1988	0
Johnson [15] 1992	0
3. *Propoxyfen, 1 studie, n=72*	
Tennant [31] 1975	+ [abstinensutveckling, kvarstannande] p< 0,05, p< 0,05
4. *Klordiazepoxid, 1 studie, n=24*	
Drummond [6] 1989	0

Sammanfattning Non-Rapid

Klonidin är effektivare än placebo och lika effektivt som metadon avseende abstinensutveckling och retention. De adrenerga agonisterna saknar beroendepotential. Buprenorfin är i två av fyra studier bättre än klonidin. Opioidagonistbehandlade patienter har minst abstinensbesvär initialt i behandlingen. De adrenerga agonisterna är lika effektiva, men lofexidin ger mindre blodtrycksfall än klonidin. Metadon är effektivare än placebo och likvärdigt med buprenorfin. Vid valet mellan en adrenerg agonist och en opioidagonist bör man beakta att risken för allvarliga blodtrycksfall är liten med de adrenerga agonisterna samtidigt som risken för beroendeutveckling inte är försumbar med exempelvis metadon och buprenofin.

II. Rapid

Adrenerga agonister + opioidantagonister

Klonidin mot Klonidin + Naltrexon/Naloxon mot

1. Placebo

Gerra visade att klonidin efter 48 timmar var bättre än de två kombinationsalternativen (klonidin och naltrexon/naloxon) och placebo på att minska abstinenssymtomen. Den initialt accentuerade abstinensutvecklingen för kombinationsalternativen hörde samman med tillägg av opioidantagonist. Efter 72 timmar sågs samma abstinensgrad för de aktiva behandlingsalternativen, som alla var bättre än placebo på att reducera abstinenssymtomen. Den initialt accentuerade abstinensproblematiken för kombinationsalternativen medförde inget ökat bortfall. Vid uppföljningen tre månader efter avslutad behandling var 85 procent av klonidinpatienterna, som fortsatt med placebo, kvar i studien. Siffran var 91 procent i kombinationsalternativen som fortsatt med naltrexon, och 58 procent i placebogruppen. Beträffande opioidpositiva urinanalyser noterades vid uppföljningen 40 procent, 4 procent, 7 procent och 72 procent för respektive grupp [7].

2. Buprenorfin
O'Connor jämförde 1) klonidin 2) klonidin plus naltrexon med 3) buprenorfin – senare med tillskott av klonidin och naltrexon – och visade att behandlingsalternativen var likvärda beträffande lyckosam behandling; klonidinpatienterna 65 procent, kombinationsalternativet och buprenorfingruppen 81 procent vardera. Med lyckosam behandling menades mottagande av 50 mg naltrexon. Beträffande abstinensutvecklingen var buprenorfin mer framgångsrikt än de två andra alternativen som bedömdes likvärda. Samma retention sågs i de tre behandlingsalternativen [22].

4. Metadon
I Gerras andra arbete jämfördes tre behandlingsalternativ: 1) klonidin i 5 dagar, 2) klonidin + opioidantagonister i 2 dagar samt 3) metadon i 10 dagar. Gerra noterade en likvärdig abstinensutveckling mellan de två första behandlingsalternativen vilka var bättre än metadon på att minska abstinenssymtomatologin från dag 6. De två första behandlingsmodellerna var även bättre på att behandla negativ craving. Vid uppföljningen 3 månader efter avslutad behandling hade 53 procent av patienterna i grupp 1, 75 procent i grupp 2, samt 26 procent av patienterna i den sista gruppen fortsatt med naltrexon. Bland naltrexonpatienterna hade: 41 procent, 38 procent respektive 33 procent återfallit i de olika grupperna. Bland icke naltrexonbehandlade patienter motsvarades siffrorna av: 73 procent, 75 procent respektive 88 procent [8].

Partiell opioidagonist + opioidantagonist + adrenerg agonist

Buprenorfin + Naltrexon + Klonidin mot
1. Buprenorfin + Klonidin
Umbricht studerade två avgiftningsprinciper; buprenorfin + klonidin 1) med eller 2) utan naltrexon. När naltrexon adderades dag 2 i den första behandlingsgruppen accentuerades abstinensproblematiken och 25 procent av patienterna i denna grupp föll bort. Den kumulativa abstinensutvecklingen var dock likvärdig mellan de två behandlingsmodellerna. Det förelåg inte heller någon skillnad för retention dag 8 [33].

Textruta 3 Rapid.

Adrenerga agonister + opioidantagonister

Klonidin (K) mot Klonidin + Naloxon/Naltrexon (KN) mot

	Primära effektmått
1. *Placebo (P) 1 studie, n=152*	
Gerra [7] 1995	K=KN + [abstinensutveckling] $p < 0{,}001$
2. *Buprenorfin (B) 1 studie, n=162*	
O'Connor [22] 1997	K=KN – [abstinensutveckling] $p < 0{,}01$
3. *Metadon (M) 1 studie, n=98*	
Gerra [8] 2000	K=KN + [abstinensutveckling] $p < 0{,}05$

Partiell opioidagonist + opioidantagonist + adrenerg agonist

Buprenorfin + Naltrexon + Klonidin (BNK) mot

	Primära effektmått
Buprenorfin + Klonidin (BK) 1 s, n=60	
Umbricht [33] 1999	0

Sammanfattning Rapid

Genom att addera en opioidantagonist kan vårdtiden kortas, men till priset av en initialt accentuerad abstinensutveckling, vilket kräver motiverade patienter. Data visar dock inte på ett sämre kvarstannande vid potentiering med en opioidantagonist. Behandling i öppen vård fungerar. En fördel med denna behandlingsmetod är att vissa patienter kan fortsätta med naltrexon som farmakologisk återfallsprevention.

III. Ultra-rapid

(Adrenerg agonist) + opioidantagonist i narkos eller under olika sederingsdjup

Naloxon i anestesi mot

Placebo

Loimer randomiserade 18 patienter till antingen intravenös behandling med naloxon eller till placebo. Behandlingen skedde i narkos. Naloxon var effektivare än placebo på att minska abstinenssymtomen [19].

(Klonidin) + naloxon/naltrexon under

Lätt eller djup sedering

Seone randomiserade 300 patienter till abstinensbehanding under antingen lätt eller djup sedering. Sövningen gjordes med propofol och midazolam. Behandling skedde sedan med bl a naloxon intravenöst, klonidin subkutant och naltrexon i tablettform. Seone redovisade en framgångsrik behandling av abstinensutvecklingen även bland de lätt sederade patienterna. Patienterna skrevs ut efter ett dygn och fortsatte med naltrexon 50 mg/dag under ett års tid. Vid uppföljning en månad efter avgiftningen var 93 procent av patienterna opioidfria [29].

Textruta 4 Ultra-rapid.

(Adrenerg agonist) + opioidantagonist

Naloxon/i anestesi mot

	Primära effektmått
Placebo, 1 studie, n=18	
Loimer [19] 1990	+ [abstinensutveckling] p <0,01

(Klonidin) + Naloxon/Naltrexon under lätt sedering mot

Djup sedering, 1 studie, n=300	
Seoane [29] 1997	0

Sammanfattning Ultra-rapid

Detta är en ny metod som eventuellt kan lämpa sig för patienter med stor oro inför abstinensutvecklingen eller som har misslyckats med tidigare behandlingar. Naltrexon är mer effektivt än placebo. Metoden kan vara förknippad med förhöjda risker för både morbiditet och mortalitet.

IV. Översiktsartiklar

O'Connor diskuterade de snabba (Rapid) och mycket snabba (Ultra-rapid) abstinensbehandlingarna. Tolv arbeten avhandlade Rapid medan nio studier utvärderade Ultra-rapid. O'Connor pekade på att flertalet arbeten var behäftade med metodologiska begränsningar. Två arbeten inom respektive grupp var randomiserade studier. O'Connor efterlyste mer forskninginsatser, bl a avseende säkerhet, kostnadseffektivitet och uppföljning [23].

I O'Connors andra översiktsartikel diskuterades även Non-rapid som delades in i behandling med icke-opioidagonister respektive opioidagonister [24].

1. Non-rapid: Beträffande icke-opioidagonister diskuterades klonidin och lofexidin som visat sig kunna minska abstinensutvecklingen vid metadonutsättning. Klonidin ansågs lika effektivt som lofexidin som dock mer sällan gav blodtrycksfall. Abstinensbehandling med klonidin i öppenvård fungerade. Behandlingen ansågs kunna vara ett alternativ för vissa högt motiverade patienter med liten grad av beroende och som senare inte behövde behandling med opioidagonister, exempelvis metadon. Metadon och buprenorfin var jämförbara preparat. Buprenorfin ansågs även jämförbart med klonidin.

2. Rapid: Buprenorfin med tillägg av klonidin och naltrexon var bättre på att behandla abstinenssymtom än klonidin eller klonidin tillsammans med naltrexon.

3. Ultra-rapid: O'Connor påpekade att det rörde sig om små studier med metodsvårigheter. Tekniken var ännu inte jämförd med andra metoder. Behandlingen var dyr, upp mot 7 500 dollar. Riskerna med anestesi och

säkerhet begränsade användbarheten i klinisk praxis. De snabba och mycket snabba abstinensbehandlingarna kunde dock ha fördelar, bl a i form av minskad risk för återfall samt skapa möjlighet för patienten att påbörja farmakologisk återfallsprevention med naltrexon snabbare [24].

Beträffande abstinensbehandling med metadon varnade man i NIH-rapporten för att fasa ut preparatet för fort, pga risk för bl a återfall. Buprenorfin ansågs vara löftesrikt pga dess förmåga att reducera abstinenssymtomen genom partiell agonistverkan. Klonidin samt klonidin tillsammans med naltrexon (Rapid) nämndes kort. Båda metoderna kunde användas till både inneliggande patienter och till patienter i öppen vård. Klonidin framhölls pga sin förmåga att lindra autonoma symtom [20].

Valmaña diskuterade samtliga tre behandlingsprinciper. 1) Non-rapid – de adrenerga agonisterna klonidin och lofexidin ansågs båda vara säkra och lika effektiva samt sakna beroendepotential. Lofexidin ansågs medföra mindre blodtrycksfall. 2) Rapid – Valmaña nämnde att metoden utvecklats för att reducera behandlingstiden genom att påskynda abstinensutvecklingen med opioidantagonister. 3) Ultra-rapid – opioidantagonistbehandling i narkos eller under olika sederingsdjup. Metoden beskrevs som en variant av rapid [34].

Gowing gick igenom studierna av de snabba (Rapid) behandlingarna, där en adrenerg agonist kombineras med en opioidantagonist, vanligtvis naltrexon. Tre randomiserade studier uppfyllde inklusionskriterierna. Sex andra arbeten togs upp till diskussion. Gowing konkluderade att det var möjligt att sätta igång abstinensbehandling genom att använda klonidin i kombination med naltrexon [12].

Strang avhandlade de artiklar som diskuterade lofexidin vid behandling av opioidabstinens. Tre studier jämförde lofexidin och klonidin, två arbeten jämförde lofexidin mot metadon. Strang summerade att lofexidin och klonidin var jämförbara avseende förmågan att behandla abstinenssymtom men att lofexidin medförde mindre problem med hypotension. Lofexidin var snabbare än metadon på att reducera abstinenssymtomen [30].

V. Konklusion

Non-rapid; klonidin är effektivare än placebo och jämförbart med metadon och den partiella opioidagonisten buprenorfin. Bland de adrenerga agonisterna har lofexidin fördelen att orsaka blodtrycksfall i mindre utsträckning än klonidin. Lofexidin är dock inte godkänt för användning i Sverige.

Rapid; en intressant metod som kortar behandlingstiden och skapar möjligheter för farmakologisk återfallsprevention med naltrexon.

Ultra-rapid; opioidantagonistbehandling i narkos är dyr och kan vara kopplad till en ökad morbiditets- och mortalitetsrisk. Metoden ökar möjligheten att påbörja farmakologisk återfallsprevention med naltrexon.

Tabell I *Non–rapid.*

Studie	n	Preparat	Beh per (dgr)	Primära effektmått Abstinens-utveckling	Kvar-stannande
Adrenerga agonister					
Klonidin (där inget annat anges) mot					
1. Placebo					
Gold [10] 1978	11	1. Klonidin 5 µg/kg x 2 2. Placebo	1	NARS BL–90 min–120 min 1. 14–0,5–0,2p 2. 0p	1. 100% 2. 100%
Gold [11] 1980	30	1 Klonidin 6 µg/kg x 1 2. Placebo	1	NARS BL–90 min–120 min 1. 14–6–0,6 2. 0p	1. 100% 2. 100%
Jasinski [14] 1985	10	1. Klonidin 0,6 mg/d 2. Klonidin 1,2 mg/d 3. Morfin 9 mg/d 4. Morfin 18 mg/d 5. Placebo	1	Himmelsbach 1. 79p 2. 49p 3. 105p 4. 96p 5. 142p	**
Ghodse [9] 1994	86	1. Klonidin 1,2 mg/d 2. Placebo	14	**	1. 57% 2. 73%

ARCI = Addiction research center inventory; ASRS = Abstinence symptoms rating scale; BL = Baseline; BT = Blodtryck; CQ = Craving questionnaire; DBT = Diastoliskt blodtryck; HDRS = Hamilton depression rating scale; im = Intramuskulär; iv = Intravenös; mg = Milligram; mmHg = Millimeter kvicksilver; NARS = Nurse abstinence rating scale; OOWS = Objective opiate withdrawal scale; OWC = Opiate withdrawal checklist;

	Opioidpositiva urinanalyser	Sekundära effektmått Blodtryck (mm-Hg)	Övrigt	Kvalitets-poäng
	**	SBT 1. 124–106 2. 0 DBT 1. 85–69 2. 0	Metadonpatienter	24
	**	SBT 1. 131–102 2. 0 DBT 1. 91–70 2. 0	Metadonpatienter	25
	**	SBT/DBT 1. 103/69 2. 100/79 3. 115/75 4. 113/75 5. 117/80	50% metadonpatienter	26
	**	**	Metadonpatienter	26

OWS = Opiate withdrawal syndrom; po = Per os, oral tillförsel; SCL = Symptom checklist; SBT = Systoliskt blodtryck; SOWS = Short opiate withdrawal scale; µg = Mikrogram; VAS = Visual analoge scale; WOW = Weak opiate withdrawal scale; ( ) = Resultat completers analys; * = Data finns på annat ställe i tabellerna; ** = Data saknas alt ofullständigt redovisad; ⇒ = Patientmaterialet ingår i mer än en studie; £ = Naltrexonbehandling påbörjas.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	n	Preparat	Beh per (dgr)	Primära effektmått Abstinens-utveckling	Kvar-stannande
Gerra [7] 1995	52	1. Klonidin 0,15 mg iv x 3/d 2. Placebo	7	9 abstinenssymt d 2–3 1. 5–4p 2. 49–56p	1. 94% 2. 74%
2. Metadon					
Washton & Resnick [35] 1980	26	1. Klonidin, individuell dosering 2. Metadon 15–30 mg/d	30	Början Slutet 1. ↑symt 2. ↑symt	**
Camí [3] 1985	45	1. Klonidin 1,1 mg/d 2. Metadon 35 mg/d	12	19 opiatabst symtom d 1–3–6–9–12 1. (55–60–40–30–15%) 2. (75–60–40–50–50%)	**
Rounsaville [25] 1985⇒	49	1. Klonidin 1,0 mg/d Placebo d 16–30 2. Metadon 20 mg/d Placebo d 21–30	30	ARCI d 0–7–14–21–28 1. 15–36–41–37–22p 2. 12–13–13–18–27p	d 14–28 1. 77–36% 2. 100–48%

ARCI = Addiction research center inventory; ASRS = Abstinence symptoms rating scale; BL = Baseline; BT = Blodtryck; CQ = Craving questionnaire; DBT = Diastoliskt blodtryck; HDRS = Hamilton depression rating scale; im = Intramuskulär; iv = Intravenös; mg = Milligram; mmHg = Millimeter kvicksilver; NARS = Nurse abstinence rating scale; OOWS = Objective opiate withdrawal scale; OWC = Opiate withdrawal checklist;

Opioidpositiva urinanalyser	Sekundära effektmått Blodtryck (mm-Hg)	Övrigt	Kvalitets-poäng
1. 30% 2. 48%	**	HDRS d 1–8 1. 44–22p 2. 40–37p Öppen vård	27
**	**	10 d drogfrihet efter sista metadondosen 1. 31% 2. 46% Metadonpatienter Öppen vård	21
**	Pat m ortostatisk hypotension 1. (20%) 2. (7%)	17 symtom på biverkningar d 1–3–6–9–12 1. (65–60–40–40–10%) 2. (70–60–45–40–20%)	26
1. 58% 2. 43%	Lägsta blodtryck SBT/DBT 1. 100/71 2. 101/68	10 d opioidfrihet efter sista metadondosen 1. 42% 2. 39% Metadonpatienter Öppen vård	29

OWS = Opiate withdrawal syndrom; po = Per os, oral tillförsel; SCL = Symptom checklist; SBT = Systoliskt blodtryck; SOWS = Short opiate withdrawal scale; µg = Mikrogram; VAS = Visual analoge scale; WOW = Weak opiate withdrawal scale; ( ) = Resultat completers analys; * = Data finns på annat ställe i tabellerna; ** = Data saknas alt ofullständigt redovisad; ⇒ = Patientmaterialet ingår i mer än en studie; £ = Naltrexonbehandling påbörjas.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	n	Preparat	Beh per (dgr)	Primära effektmått Abstinens-utveckling	Kvar-stannande
San [26] 1990	90	1. Klonidin 1,05 mg/d 2. Guanfacin 3,6 mg/d 3. Metadon 37 mg/d	12	Abstinensskala 21 items d 1–2–3–4–5–6–12 1. (7–8–7–5–5–4–3p) 2. (8–8–5–5–4–4–2p) 3. (7–5–3–3–3–3–3p)	**
San [28] 1994	144	1. Metadon 28 mg/d x VIII, d e guanfacin 4 mg/d x IX 2. Metadon 28 mg/d x VIII, d e guanfacin 3 mg/d x VII 3. Metadon 28 mg/d x XII	18	OWC d 1–10–20 1. 13–8–6p 2. 10–6–2p 3. 11–4–2p OWS d 1–10–20 1. 10–4–6p 2. 10–6–2p 3. 10–4–2p	1. 35% 2. 60% 3. 40%
Bearn [1] 1996	86	1. Lofexidin 2,0 mg/d 2. Metadon 58 mg/d	10	SOWS d 1–3–7–10–14–21 1. 5–11–14–15–10–6p 2. 6–6–9–11–14–8p	1. 86% 2. 98%

ARCI = Addiction research center inventory; ASRS = Abstinence symptoms rating scale; BL = Baseline; BT = Blodtryck; CQ = Craving questionnaire; DBT = Diastoliskt blodtryck; HDRS = Hamilton depression rating scale; im = Intramuskulär; iv = Intravenös; mg = Milligram; mmHg = Millimeter kvicksilver; NARS = Nurse abstinence rating scale; OOWS = Objective opiate withdrawal scale; OWC = Opiate withdrawal checklist;

Opioidpositiva urinanalyser	Sekundära effektmått Blodtryck (mm-Hg)	Övrigt	Kvalitets-poäng
**	SBT d 1–2–3–12 1. (115–100–95–110) 2. (110–105–100–110) 3. (120–110–110–110)	Biverkningar 24 items d 1–2–3–4–12 1. (5–8–8–7–2) 2. (4–7–6–6–2) 3. (4–6–5–6–2)	29
**	**	Metadonpatienter	29
**	SBT/DBT d 1–10max 1. 112/70–128/82 2. 112/70–120/79	Metadonpatienter	29

OWS = Opiate withdrawal syndrom; po = Per os, oral tillförsel; SCL = Symptom checklist; SBT = Systoliskt blodtryck; SOWS = Short opiate withdrawal scale; µg = Mikrogram; VAS = Visual analoge scale; WOW = Weak opiate withdrawal scale; ( ) = Resultat completers analys; * = Data finns på annat ställe i tabellerna; ** = Data saknas alt ofullständigt redovisad; ⇒ = Patientmaterialet ingår i mer än en studie; £ = Naltrexonbehandling påbörjas.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	n	Preparat	Beh per (dgr)	Primära effektmått Abstinens-utveckling	Kvar-stannande
Gerra [8] 2000	66	1. Klonidin iv 0,15 mg x 6 x II. Klonidin iv 0,15 mg x 3 x III. Klonidin po 0,15 mg, dag I–V. 2. Metadon 40 mg.	5, 10	9 abst symtom, 0–5p d 1–2–3–4–5–8–10–12–15 1. 1–3–2–1–1–1–1 2. 1–1–3–3–3–16–28–35–5	**
3. Buprenorfin					
Nigam [21] 1993	44	1. Klonidin 0,3–0,9 mg/d 2. Buprenorfin 0,6–1,2 mg/d	10	SOWS d 1–2–3–4–5–6–10 1. 12–20–20–16–12–8–3p 2. 11–16–14–10–7–5–2p OOWS d 1–2–3–4–5–6–10 1. 3–5–5–4–2–2–1p 2. 3–4–3–2–2–1–0p	**
Janiri [13] 1994	39	1. Klonidin im 0,9 mg/d 2. Lefetamin im 240 mg/d 3. Buprenorfin im 0,9 mg/d	9	Abstinensskala med totalt 27 items d 1–5–8 1. 3–16–13p 2. 7–19–18p 3. 3–4–3p	1. 85% 2. 77% 3. 85%

ARCI = Addiction research center inventory; ASRS = Abstinence symptoms rating scale; BL = Baseline; BT = Blodtryck; CQ = Craving questionnaire; DBT = Diastoliskt blodtryck; HDRS = Hamilton depression rating scale; im = Intramuskulär; iv = Intravenös; mg = Milligram; mmHg = Millimeter kvicksilver; NARS = Nurse abstinence rating scale; OOWS = Objective opiate withdrawal scale; OWC = Opiate withdrawal checklist;

Opioidpositiva urinanalyser	Sekundära effektmått Blodtryck (mm-Hg)	Övrigt	Kvalitets-poäng
1. 40% 2. 62%	**	Neg/pos craving VAS före avgiftn / efter avgiftn 1. 2,4/1,6p / 3,4/2,5p 2. 2,6/2,1p / 3,9/3,3p 3. 2,0/5,8p / 7,4/7,6p Öppen vård	27
Dag 4 och framåt [n=27] 1. (0%) 2. (0%)	Avbrott pga hypotension 1. 14% 2. 0%	**	28
**	**	Metadonpatienter	28

OWS = Opiate withdrawal syndrom; po = Per os, oral tillförsel; SCL = Symptom checklist; SBT = Systoliskt blodtryck; SOWS = Short opiate withdrawal scale; µg = Mikrogram; VAS = Visual analoge scale; WOW = Weak opiate withdrawal scale; ( ) = Resultat completers analys; * = Data finns på annat ställe i tabellerna; ** = Data saknas alt ofullständigt redovisad; ⇒ = Patientmaterialet ingår i mer än en studie; £ = Naltrexonbehandling påbörjas.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	n	Preparat	Beh per (dgr)	Primära effektmått Abstinens-utveckling	 Kvar-stannande
Cheskin [5] 1994	25	1. Klonidin 0,9 mg/d 2. Buprenorfin 6–8 mg/d	10	ARCI BL–d1–2–3–10 1. (11–9–12–8–4p) 2. (10–6–4–6–6p)	**
O'Connor [22] 1997	108	1. Klonidin po 0,6–1,2 mg/d x VII. Naltrexon po 50 mg dag VIII. 2. Buprenorfin po 3 mg/d x III. Klonidin som ovan fr o m dag IV. Naltrexon po 25 mg dag IV. Naltrexon po 50 mg dag V.	8	24 abstin param, 0–3p BL–d1–2–3–4–5–8 1. 17–20–19–22–14–13–12£p 2. 15–13–14–13–10£–17–13p Genomsnitt 1. 18p 2. 13p	1. 65% 2. 60%
4. Doxepin					
Täschner [32] 1986	100	1. Klonidin 0,7 mg/d 2. Doxepin 350 mg/d	10	d 1–5–10 1. (41–14–1p) 2. (39–12–1p)	1. 5,7 d 2. 5,1d
5. Andra adrenerga agonister					
San [26] 1990	60	1. Klonidin 1,05 mg/d 2. Guanfacin 3,6 mg/d	12	Abstinensskala, 21 items d 2–6–12 1. (8–4–3p) 2. (8–4–2p)	

ARCI = Addiction research center inventory; ASRS = Abstinence symptoms rating scale; BL = Baseline; BT = Blodtryck; CQ = Craving questionnaire; DBT = Diastoliskt blodtryck; HDRS = Hamilton depression rating scale; im = Intramuskulär; iv = Intravenös; mg = Milligram; mmHg = Millimeter kvicksilver; NARS = Nurse abstinence rating scale; OOWS = Objective opiate withdrawal scale; OWC = Opiate withdrawal checklist;

	Opioidpositiva urinanalyser	Sekundära effektmått Blodtryck (mm-Hg)	Övrigt	Kvalitets-poäng
	**	Genomsnittligt blod-trycksfall från BL SBT DBT 1. (–12 –10) 2. (0 0)	**	29
	**	**	Lyckad avgiftning = mottagande av 50 mg naltrexon 1. 65% 2. 81% Öppen vård	24
	**	SBT/DBT d 1–9 1. (103/62–115/65) 2. (110/71–103/67)	Craving d 1– 5–10 1. (2,8–1,6–1,0p) 2. (2,2–1,3–0,8p)	24
	*	SBT d 1–3–12 1. (115–95–110) 2. (110–100–110)	*	*

OWS = Opiate withdrawal syndrom; po = Per os, oral tillförsel; SCL = Symptom checklist; SBT = Systoliskt blodtryck; SOWS = Short opiate withdrawal scale; µg = Mikrogram; VAS = Visual analoge scale; WOW = Weak opiate withdrawal scale; ( ) = Resultat completers analys; * = Data finns på annat ställe i tabellerna; ** = Data saknas alt ofullständigt redovisad; ⇒ = Patientmaterialet ingår i mer än en studie; £ = Naltrexonbehandling påbörjas.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	n	Preparat	Beh per (dgr)	Primära effektmått Abstinens-utveckling	Kvar-stannande
Janiri [13] 1994	26 [39]	1. Klonidin im 0,9 mg/d 2. Lefetamin im 240 mg/d	9	Abstinensskala med totalt 27 items d 1–5–8 1. 3–16–13p 2. 7–19–18p	1. 85% 2. 77%
Kahn [16] 1997	28	1. Klonidin 0,9 mg/d 2. Lofexidin 1,8 mg/d	18	OWS d 0–7–14 1. 0,2–0,6–0,30p 2. 0,3–0,6–0,35p Subjektivt illabefinnande 1. 86% 2. 14%	**
Lin [18] 1997	80	1. Klonidin 0,6 mg/d 2. Lofexidin 1,6 mg/d	9	ASRS d 1–2–6 1. 2,6–4,9–0,0p 2. 2,6–5,9–1,7p	Dag 4 1. 60% 2. 90% Genomsnittlig vårdtid 1. 4d 2. 5d
Carnwath & Hardman [4] 1998	50	1. Klonidin 0,8 mg/d 2. Lofexidin 1,6 mg/d	12	SOWS d 1–3–8–12 1. 2–9–11–10p 2. 2–10–14–12p	1. 50% 2. 71%

ARCI = Addiction research center inventory; ASRS = Abstinence symptoms rating scale; BL = Baseline; BT = Blodtryck; CQ = Craving questionnaire; DBT = Diastoliskt blodtryck; HDRS = Hamilton depression rating scale; im = Intramuskulär; iv = Intravenös; mg = Milligram; mmHg = Millimeter kvicksilver; NARS = Nurse abstinence rating scale; OOWS = Objective opiate withdrawal scale; OWC = Opiate withdrawal checklist;

	Opioidpositiva urinanalyser	Sekundära effektmått Blodtryck (mm-Hg)	Övrigt	Kvalitets-poäng
	*	*	*	*
	**	SBT d 0–7–14 1. 105–90–100 2. 105–105–100 Hypotension 1. 93% 2. 53%	Metadonpatienter	23
	**	Patientdagar utan medicin pga hypotension 1. 21% 2. 10% Uteblivna doser pga hypotension 1. 9% 2. 4%	**	29
	**	SBT d 1–5–8–10–12 1. 108–95–77–85–100 2. 110–100–100–102–100	Uppföljning 4v; opioidfria patienter 1. 50% 2. 71% Metadonpatienter Öppen vård	26

OWS = Opiate withdrawal syndrom; po = Per os, oral tillförsel; SCL = Symptom checklist; SBT = Systoliskt blodtryck; SOWS = Short opiate withdrawal scale; µg = Mikrogram; VAS = Visual analoge scale; WOW = Weak opiate withdrawal scale; ( ) = Resultat completers analys; * = Data finns på annat ställe i tabellerna; ** = Data saknas alt ofullständigt redovisad; ⇒ = Patientmaterialet ingår i mer än en studie; £ = Naltrexonbehandling påbörjas.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	n	Preparat	Beh per (dgr)	Primära effektmått Abstinens-utveckling	Kvar-stannande
Opioidagonister					
Metadon mot					
1. Placebo					
San [27] 1992	22	1. Metadon 60 mg/d 2. Placebo	13	OWC 1. <10p/d 2. >15p/d	1. 91% 2. 73%
2. Buprenorfin					
Bickel [2] 1988	45	1. Metadon 30 mg/d 2. Buprenorfin 2 mg/d	90	Abstinensskala, max 180p v 1–6 1. 40–22–20–34–38–42p 2. 50–42–42–50–47–48p	1. 5% 2. 0% dag 49 1. 40% 2. 50%
Johnson [15] 1992	50	1. Metadon 60 mg/d 2. Metadon 20 mg/d 3. Buprenorfin 8 mg/d	56	**	1. 62% 2. 27% 3. 73%

ARCI = Addiction research center inventory; ASRS = Abstinence symptoms rating scale; BL = Baseline; BT = Blodtryck; CQ = Craving questionnaire; DBT = Diastoliskt blodtryck; HDRS = Hamilton depression rating scale; im = Intramuskulär; iv = Intravenös; mg = Milligram; mmHg = Millimeter kvicksilver; NARS = Nurse abstinence rating scale; OOWS = Objective opiate withdrawal scale; OWC = Opiate withdrawal checklist;

	Opioidpositiva urinanalyser	Sekundära effektmått Blodtryck (mm-Hg)	Övrigt	Kvalitets-poäng
	**	**	Buprenorfinpatienter	31
	Snitt pos eller missade u–tox V 1–3–6 1. 1,4–1,5–1,8 2. 1,3–1,5–2,4	**	Öppen vård Placebo dag 50–90	27
	Snitt pos eller missade u–tox 66% 77% 67%	**	Metadonpatienter Buprenorfinpatienter Öppen vård	28

OWS = Opiate withdrawal syndrom; po = Per os, oral tillförsel; SCL = Symptom checklist; SBT = Systoliskt blodtryck; SOWS = Short opiate withdrawal scale; µg = Mikrogram; VAS = Visual analoge scale; WOW = Weak opiate withdrawal scale; ( ) = Resultat completers analys; * = Data finns på annat ställe i tabellerna; ** = Data saknas alt ofullständigt redovisad; ⇒ = Patientmaterialet ingår i mer än en studie; £ = Naltrexonbehandling påbörjas.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	n	Preparat	Beh per (dgr)	Primära effektmått Abstinens-utveckling	Kvar-stannande
3. Propoxyfen					
Tennant [31] 1975	72	1. Metadon 24 mg/d 2. Propoxyfen 800 mg/d	21	Himmelsbach 1. 6,7p 2. 9,7p	1. 69% 2. 42%
4. Klordiazepoxid					
Drummond [6] 1989	24	1. Metadon 25 mg/d 2. Klordiazepoxid 250 mg/d	13	OOWS d 1, 3, 6, 9, 12 1. 53,40,35,4,24 2. 64,80,46,42,57	1. 38% 2. 36%

ARCI = Addiction research center inventory; ASRS = Abstinence symptoms rating scale; BL = Baseline; BT = Blodtryck; CQ = Craving questionnaire; DBT = Diastoliskt blodtryck; HDRS = Hamilton depression rating scale; im = Intramuskulär; iv = Intravenös; mg = Milligram; mmHg = Millimeter kvicksilver; NARS = Nurse abstinence rating scale; OOWS = Objective opiate withdrawal scale; OWC = Opiate withdrawal checklist;

	Opioidpositiva urinanalyser	Sekundära effektmått Blodtryck (mm-Hg)	Övrigt	Kvalitets-poäng
	1. 51% 2. 54%	**	Öppen vård	24
	**	**	**	26

OWS = Opiate withdrawal syndrom; po = Per os, oral tillförsel; SCL = Symptom checklist; SBT = Systoliskt blodtryck; SOWS = Short opiate withdrawal scale; µg = Mikrogram; VAS = Visual analoge scale; WOW = Weak opiate withdrawal scale; ( ) = Resultat completers analys; * = Data finns på annat ställe i tabellerna; ** = Data saknas alt ofullständigt redovisad; ⇒ = Patientmaterialet ingår i mer än en studie; £ = Naltrexonbehandling påbörjas.

Tabell II *Rapid.*

Studie	n	Preparat	Beh per (dgr)	Primära effektmått Abstinens-utveckling	Kvar-stannande
Adrenerga agonister + opioidantagonister					
Klonidin mot klonidin + naltrexon/naloxon mot					
1. Placebo					
Gerra [7] 1995	152	1. Klonidin iv 0,15 mg x 3 x VII. 2. Klonidin som ovan. Naltrexon po 12,5 mg dag II. Naltrexon po 50 mg/d fr o m dag III. 3. Klonidin som ovan. Naloxon iv 0,2 mg dag II. Naloxon iv 0,4 mg x 2, dag III–IV. Naltrexon po 50 mg/d fr om dag V. 4. Placebo.	7	9 abstinens-symtom d 2–3 1. 5–4p 2. 23£–5p 3. 15§–4p 4. 49–56p	1. 94% 2. 95% 3. 98% 4. 74%

BL = Baseline; DBT = Diastoliskt blodtryck; HDRS = Hamilton depression rating scale; iv = Intravenös; mg = Milligram; mmHg = Millimeter kvicksilver; OOW = Observer-rated opioid withdrawal scale; po = Per os, oral tillförsel; SBT = Systoliskt blodtryck;

Opioidpositiva urinanalyser	Sekundära effektmått Blodtryck (mm-Hg)	Övrigt	Kvalitets-poäng
1. 30% 2. 5% 3. 11% 4. 48%	*	HDRS d 1–8 1. 44–22p 2. 39–11p 3. 38–13p 4. 40–37p Öppen vård	27

VAS = Visual analog scale; £ = Naltrexonbehandling påbörjas; § = Naloxonbehandling påbörjas; < = Mindre än; * = Data finns på annat ställe i tabellerna; ** = Data saknas alt ofullständigt redovisad.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell II *fortsättning*

Studie	n	Preparat	Beh per (dgr)	Primära effektmått Abstinens-utveckling	Kvar-stannande
2. Buprenorfin					
O'Connor [22] 1997	162	1. Klonidin po 0,6–1,2 mg/d x VII. Naltrexon po 50 mg dag VIII. 2. Klonidin som ovan samt naltrexon po 12,5 mg dag I, naltrexon po 1,25 mg dag II och naltrexon po 50 mg dag III. 3. Buprenorfin po 3 mg/d x III. Klonidin som ovan fr o m dag IV. Naltrexon po 25 mg dag IV. Naltrexon po 50 mg dag V.	8	24 abstinens-symtom, 0–3p BL–d 1–2–3–4–5–8 1. 17–20–19–22–14–13–12£p 2. 16£–18–18–18–17–14–11p 3. 15–13–14–13–10£–17–13p Genomsnitt 1. 18p 2. 18p 3. 13p	1. 65% 2. 54% 3. 60%

BL = Baseline; DBT = Diastoliskt blodtryck; HDRS = Hamilton depression rating scale; iv = Intravenös; mg = Milligram; mmHg = Millimeter kvicksilver; OOW = Observer-rated opioid withdrawal scale; po = Per os, oral tillförsel; SBT = Systoliskt blodtryck;

	Opioidpositiva urinanalyser	Sekundära effektmått Blodtryck (mm-Hg)	Övrigt	Kvalitets-poäng
	*	*	Lyckad avgiftning = mottagande av 50 mg naltrexon 1. 65% 2. 81% 3. 81% Öppen vård	24

VAS = Visual analog scale; £ = Naltrexonbehandling påbörjas; § = Naloxonbehandling påbörjas; < = Mindre än; * = Data finns på annat ställe i tabellerna; ** = Data saknas alt ofullständigt redovisad.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell II *fortsättning*

Studie	n	Preparat	Beh per (dgr)	Primära effektmått Abstinens-utveckling	Kvar-stannande
3. Metadon					
Gerra [8] 2000	98	1. Klonidin iv 0,15 mg x 6 x II. Klonidin iv 0,15 mg x 3 x III. Klonidin po 0,15 mg, dag I–V. 2. Klonidin iv 0,15 mg x 6 x II. Klonidin po 0,15 mg, dag I–II. Klonidin po 0,15 mg x 3 dag III. Upprepade naloxoninjektioner dag I. Naltrexon po 5 mg dag I. Naltrexon po 50 mg dag II. 3. Metadon 40 mg.	5 2 10	9 abstinens-parametrar, 0–5p d 1–2–3–4–5–8–10–12–15 1. 1–3–2–1–1–1–1 2. 2£§–5–2–1–1 3. 1–1–3–3–3–16–28–35–5	*

BL = Baseline; DBT = Diastoliskt blodtryck; HDRS = Hamilton depression rating scale; iv = Intravenös; mg = Milligram; mmHg = Millimeter kvicksilver; OOW = Observer-rated opioid withdrawal scale; po = Per os, oral tillförsel; SBT = Systoliskt blodtryck;

Opioidpositiva urinanalyser	Sekundära effektmått Blodtryck (mm-Hg)	Övrigt	Kvalitets-poäng
1. 40% 2. 4% 3. 62%	*	Negativ/positiv craving VAS före avgiftning / efter avgiftning 1. 2,4/1,6p 3,4/2,5p 2. 2,6/2,1p 3,9/3,3p 3. 2,0/5,8p 7,4/7,6p Öppen vård	27

VAS = Visual analog scale; £ = Naltrexonbehandling påbörjas; § = Naloxonbehandling påbörjas; < = Mindre än; * = Data finns på annat ställe i tabellerna; ** = Data saknas alt ofullständigt redovisad.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell II *fortsättning*

Studie	n	Preparat	Beh per (dgr)	Primära effektmått Abstinens-utveckling	Kvar-stannande
Partiell opioidagonist + opioidantagonist + adrenerg agonist					
Buprenorfin + Naltrexon + Klonidin mot					
1. Buprenorfin + Klonidin					
Umbricht [33] 1999	60	1. Buprenorfin po 12 mg/d i fallande dos dag I–IV. Naltrexon placebo dag I. Naltrexon po i stigande dos dag II–VIII, 50 mg. Klonidin <0,35 mg/d dag I–VIII, maxdos dag II. 2. Buprenorfin som ovan. Naltrexon placebo dag I–VII. Naltrexon po 50 mg dag VIII. Klonidin <0,35 mg/d, dag I–VIII, maxdos dag VIII.	8	OOW d 1–2–3–4–5–6–7–8 1. 3–5£–3–3–2–1–1–1p 2. 4–2–2–2–2–3–2–4£p % patienter med OOW 5p BL–d 1–2–3–4–5–6–7–8 1. 50–28–60£–25–28–10–0–0–0% 2. 47–32–10–22–10–22–44–8–35£%	1. 56% 2. 76%

BL = Baseline; DBT = Diastoliskt blodtryck; HDRS = Hamilton depression rating scale; iv = Intravenös; mg = Milligram; mmHg = Millimeter kvicksilver; OOW = Observer-rated opioid withdrawal scale; po = Per os, oral tillförsel; SBT = Systoliskt blodtryck;

Opioidpositiva urinanalyser	Sekundära effektmått Blodtryck (mm-Hg)	Övrigt	Kvalitets-poäng
**	SBT-ökning d 3 1. 23,1 2. 14,6 DBT-ökning d 3 1. 10,0 2. 5,6	**	28

VAS = Visual analog scale; £ = Naltrexonbehandling påbörjas; § = Naloxonbehandling påbörjas; < = Mindre än; * = Data finns på annat ställe i tabellerna; ** = Data saknas alt ofullständigt redovisad.

Tabell III *Ultra-rapid.*

Studie	n	Preparat	Beh per (dgr)	Primära effektmått Abstinens-utveckling	Kvar-stannande
(Adrenerg agonist) + opioidantagonist i narkos eller under olika sederingsdjup					
Naloxon i anestesi mot					
Placebo					
Loimer [19] 1990	18	1. Naloxon iv 10 mg i anestesi (40 min). Därefter naloxon iv 2 mg, sedan naloxoninfusion 0,8 mg/h under 48 timmar. 2. Placebo	2	Wang (Efter upp-vaknandet) Innan provoka-tion med naloxon 2 mg 1. 6p 2. 3p 3 min efter provoka-tion med naloxon 2 mg 6p 17p Kolb-Himmelsbach BL–d2–7 1+2. 4–20–3p	1. 100% 2. 100%
(Klonidin) + naloxon/naltrexon under					
Lätt vs djup sedering					
Seoane [29] 1997	300	1. Lätt sedering + klonidin sc 3 mg/kg x 6, naloxoninfusion 0,06–0,08 mg/kg 5–10 min. Därefter naltrexon po 50 mg. Monitorering. 2. Djup sedering + farmaka enl ovan. Ingen monitorering.	1	Wang-Loimer 5 min efter avslutad inf 1. 4,8p 2. 4,9p 8 tim efter påbörjad beh 3,4p 3,9p	1. 100% 2. 100%

BL = Baseline; DBT = Diastoliskt blodtryck; h = Timmar; iv = Intravenös; mg = Milligram; mmHg = Millimeter kvicksilver; SBT = Systoliskt blodtryck; sc = Subcutant.

	Opioidpositiva urinanalyser	Sekundära effektmått Blodtryck (mm-Hg)	Övrigt	Kvalitets-poäng
	1. 0% 2. 0%	**	Inneliggande vård	27
	**	SBT 1. 110–123 2. 110–124 DBT 1. 64–81 2. 63–85	Inneliggande vård	26

Referenser

Abstinensbehandling vid opioidberoende

1. Bearn J, Gossop M, Strang J. Randomised double-blind comparison of lofexidine and methadone in the in-patient treatment of opiate withdrawal. Drug Alcohol Depend 1996;43:87-91.

2. Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Johnson RE 1988. A clinical trial of buprenorphine: comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. Clin Pharmacol Ther 1988;43:72-8.

3. Cami J, de Torres S, San L, Solé Á, Guerra D, Ugena B. Efficacy of clonidine and of methadone in the rapid detoxification of patients on heroin. Clin Pharmacol Ther 1985;38:336-341.

4. Carnwath T, Hardman J. Randomised double-blind comparison of lofexidine and clonidine in the out-patient treatment of opiate withdrawal. Drug Alcohol Depend 1998;50:251-4.

5. Cheskin LJ, Fudala PJ, Johnson RE. A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. Drug Alcohol Depend 1994;36: 115-21.

6. Drummond CD, Turkington D, Rahman MZ, Mullin PJ, Jackson P. Chlordiazepoxide vs. methadone in opiate withdrawal: a preliminary double blind trail. Drug Alcohol Depend 1989;23:63-71.

7. Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fontanesi B, Delsignore R, Fertonani G, Avanzini P, Rustichelli P, Passeri M. Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. J Subst Abuse Treat 1995;12:35-41.

8. Gerra G, Zaimovic A, Rustichelli P, Fontanesi B, Zambelli U, Timpano M, Bocchi C, Delsignore R. Rapid opiate detoxification in outpatient treatment. Relationship with naltrexone compliance. J Subst Abuse Treat 2000;18:185-191.

9. Ghodse H, Myles J, Smith SE. Clonidine is not a useful adjunct to methadone gradual detoxification in opioid addiction. Br J Psychiatry 1994;165:370-4.

10. Gold MS, Redmond DE Jr, Kleber HD. Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms. Lancet 1978;2:599-602.

11. Gold MS, Pottash ALC, Sweeney DR, Kleber HD. Efficacy of clonidine in opiate withdrawal: a study of thirty patients. Drug Alcohol Depend 1980;6:201-208.

12. Gowing L, Ali R, White J. Opioid antagonists and adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. Cochrane Review. The Cochrane Library 2000;Issue 2, Oxford: Update Software.

13. Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Serretti A, Tempesta E. Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. Drug Alcohol Depend 1994;36: 139-45.

14. Jasinski DR, Johnson RE, Kocher TR. Clonidine in morphine withdrawal. Differential effects on signs and symptoms. Arch Gen Psychiatry 1985;42:1063-66.

15. Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. JAMA 1992;267: 2750-5.

16. Kahn A, Mumford JP, Rogers GA, Beckford H. Double-blind study of lofexidine and clonidine in the detoxification of opiate addicts in hospital. Drug Alcohol Depend 1997;44:57-61.

17. Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, Kosten T, Charney D, Gaspari J, Hogan I, O'Connor C. Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:391-4.

18. Lin S-K, Strang J, Su L-W, Tsai C-J, Hu W-H. Double-blind randomised controlled trial of lofexidine versus clonidine in the treatment of heroin withdrawal. Drug Alcohol Depend 1997;48:127-33.

19. Loimer N, Schmid R, Lenz K, Presslich O, Grünberger J. 1990. Acute blocking of naltrexone-precipitated opiate withdrawal symptoms by methohexitone. Br J Psychiatry 1990;157:748-752.

20. NIH Consensus Conference. Effective medical treatment of opiate addiction. JAMA 1998;280:1936-1943.

21. Nigam AK, Ray R, Tripathi BM. Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine. J Subst Abuse Treat 1993;10:391-4.

22. O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM, Schottenfeld RS, Kosten TR, Rounsaville BJ. Three methods of opioid detoxification in primary care setting. A randomized trial. Ann Intern Med 1997;27:526-30.

23. O'Connor PG, Kosten TR. Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. JAMA 1998;279:229-234.

24. O'Connor PG, Fiellin DA. Pharmacologic treatment of heroin-dependent patients. Ann Intern Med 2000;133:40-54.

25. Rounsaville BJ, Kosten T, Kleber H. Success and failure at outpatient opioid detoxification. Evaluating the process of clonidine- and methadone-assisted withdrawal. J Nerv Ment Dis 1985;173:103-10.

26. San L, Camí J, Peri JM, Mata R, Porta M. Efficacy of clonidine, guanfacine and methadone in the rapid detoxification of heroin addicts: a controlled trial. Br J Addict 1990;85:141-147.

27. San L, Camí J, Fernández T, Ollé JM, Peri JM, Torrens M. 1992. Assessment and management of opioid withdrawal symptoms in buprenorphine-dependent subjects. Br J Addict 1992;87:55-62.

28. San L, Fernandez T, Cami J, Gossop M. Efficacy of methadone versus methadone and guanfacine in the detoxification of heroin-addicted patients. J Subst Abuse Treat 1994;11:463-9.

29. Seoane A, Carrasco G, Cabré L, Puiggrós A, Hernández E, Álvarez M, Costa J, Molina R, Sobrepere G. Efficacy and safety of two new methods of rapid intravenous detoxification in heroin addicts previously treated without success. Br J Psychiatry 1997;171:340-345.

30. Strang J, Bearn J, Gossop M. Lofexidine for opiate detoxification: review of recent randomised and open controlled trials. Am J Addict 1999;8:337-48.

31. Tennant Jr, FS, Russell BA, Casas SK, Bleich RN. Heroin detoxification. A comparison of propoxyphene and methadone. JAMA 1975;232:1019-22.

32. Täschner KL. A controlled comparison of clonidine and doxepin in the treatment of the opiate withdrawal syndrome. Pharmacopsychiatry 1986;19:91-95.

33. Umbricht A, Montoya ID, Hoover DR, Demuth KL, Chiang CT, Preston KL. Naltrexon shortened opioid detoxification with buprenorphine. Drug Alcohol Depend 1999; 56:181-190.

34. Valmaña, A. Nonmethadone pharmacotherapies in opioid addiction. Current Opinion in Psychiatry 1999;12:307-310.

35. Washton AM, Resnick RB. Clonidine versus methadone for opiate detoxification: letter: Lancet 1980;2:1297.

Läkemedelsbehandling vid opioidberoende

Bakgrund

Med opioidberoende och framför allt heroinberoende, följer ofta psykiatrisk komorbiditet (samsjuklighet), multipelt beroende, familjedysfunktion, arbetslöshet och kriminalitet [46]. Opiatberoende i form av heroinberoende är det i särklass största problemet. Heroin (diacetylmorfin) är en halvsyntetisk opioid framställd av naturliga opioider. För att även täcka in beroende av helsyntetiska analoger, exempelvis metadon, används här det vidare begreppet opioidberoende.

Behandling med metadon vid opioidberoende har pågått i Sverige sedan mitten på 1960-talet. Behandlingen brukar pågå under flera år, ibland i decennier. Man talar ibland om underhålls- eller substitutionsbehandling. En annan benämning skulle kunna vara farmakologisk återfallsprevention, då ett viktigt syfte med behandlingen är att förhindra återfall. I detta kapitel kommer det neutrala begreppet långtidsbehandling att användas.

Under 1980- och 1990-talen har framför allt i USA även andra farmakologiska principer prövats, bl a opioidagonisten L-levoacetylmetadol (LAAM), den partiella agonisten buprenorfin samt opioidantagonisten naltrexon. LAAM är en agonist som kemiskt påminner om metadon. Substansen registrerades i USA 1992 (ORLAAM®)men är inte godkänd i Sverige. Buprenorfin verkar som en partiell agonist på u-receptorn medan preparatet har en svag antagonistisk effekt på k-receptorn. Buprenorfin (Subutex®) registrerades i Sverige på indikationen opioidberoende hösten 1999. Antagonisten naltrexon omöjliggör opioidinducerad eufori genom bindning till opioidreceptorn och saknar missbrukspotential. Naltrexon (Revia®) är i Sverige inte registrerat på indikationen opioidberoende.

Långtidsbehandling med metadon har medfört mindre illegalt missbruk, reducerad kriminalitet och infektionsspridning, av bl a HIV [7,8,15,42,

46,60,63,64,65,72,75]. På senare år har man i behandlingen fäst stor vikt vid att behandla psykiatrisk samsjuklighet [35,44].

Syfte

Syftet med denna systematiska litteraturgranskning är att söka besvara frågan: Har farmakologisk långtidsbehandling effekt på opioidberoende?

Sökstrategi och metod

Sökning har skett i Medline (1966–2000) med sökorden "alcohol, substance use och RCT" (Randomised Controlled Trials). Medline är den databas som bäst täcker RCT-studier. Sökning har även skett i The Cochrane Library. Referenslistorna i publicerade artiklar och översikter har studerats. Resultatet baseras uteslutande på randomiserade studier. Samtliga prospektiva, randomiserade, dubbelblinda och kontrollerade studier har eftersökts.

Diagnostiska kriterier

Opioidberoende enligt DSM-IV eller ICD-10.

Inkluderade studier

Totalt har 70 randomiserade kontrollerade studier inkluderats, n=7 941. Vidare har tre metaanalyser [3,14,40], fem översiktsartiklar [10,43,73, 71,29], en icke randomiserad studie [7] samt en sammanställning över icke publicerade artiklar [4] tagits med. Kosten, Schottenfeld liksom Strain utgår i sina respektive arbeten från samma patientmaterial men räknas som en studie vardera [32,33,58,59,63,64,65,66,67,68]. I kapitlets textrutor, tabeller och metaanalyser identifieras dessa studier genom en pil (⇒) efter författarnamnet. Nio arbeten redovisas på mer än ett ställe i kapitlet [22,23,37,38,49,63,64,65,32,33,58,59,25]. Detta beror på att artiklarna innehåller två eller flera jämförelser av samma substans eller jämförelser mellan olika preparat. Vid sammanräkningen av det totala patientmaterialet har respektive kontrollgrupp räknats med mer än en gång.

Exkluderade studier

Sammanlagt uteslöts 34 studier. Flertalet av dessa arbeten var inte kliniska studier.

Effektmått

De primära effektmåtten har varit missbruk (opioidpositiva urinanalyser) samt retention (kvarstannande i behandling). Samtliga patienter i de inkluderade studierna var beroende av heroin. Vid inklusionen förekom inte sällan även missbruk av andra droger, framför allt kokain. I 10 studier uttrycks resultaten på annat sätt än i procent för minst ett av de primära effektmåtten [2,17,19,30,32,33,34,37,49,51,69]. Dessa resultat presenteras i texten, vidare i textrutorna och i respektive tabellavsnitt men har exkluderats från metaanalyserna. Åtta studier saknar tillfredsställande resultatredovisning avseende ett eller två primära effektmått [15,19,20,28,35,47,50,70]. Samtliga presenterade samband är signifikanta, $p<0,5$. Icke signifikanta resultat omnämns som regel ej i texten. Sekundära effektmått har varit psykiatriska- och abstinensassocierade symtom. En del författare har även undersökt effekten på mortalitet, kriminalitet, olika former av riskbeteende och social återanpassning.

Textrutor

Materialet presenteras i 7 textrutor. Här redovisas signifikanser med + eller - under rubriken primära effektmått. + betyder att experimentsubstansen är bättre än kontrollen. Med - menas det omvända förhållandet. Signifikansbestämningarna är i första hand hämtade från metaanalyserna (1–7), men i enstaka fall även från p-värden angivna i aktuell artikel. En icke signifikant effekt markeras med en nolla. Har författaren gjort mer än en jämförelse sammanfattas som regel resultaten.

Tabeller

Materialet presenteras även i tre tabeller (opioidagonister, opioidantagonister och tilläggsbehandling med antidepressiva). Här redovisas studiernas bakgrundsdata grundligare än i textrutorna, men utan signifikansbestämningar. En stjärna (*) markerar att uppgiften finns på annat ställe

i tabellen. Två stjärnor (**) markerar att uppgiften saknas eller är undermåligt beskriven.

Metaanalyser

Effektberäkningar har gjorts för de primära effektmåtten; missbruk och retention. För studier av psykiatrisk samsjuklighet har även förbättring av depressiv symtomatologi redovisats. Intention to treat materialet har utgjort grunden för de matematiska beräkningarna. Fyra completersanalyser har dock inkluderats [42,75,23,44]. Resultaten presenteras i metaanalyserna 1–7. En del rådata i metaanalyserna avviker med 1–3 procent från motsvarande uppgifter i tabellerna, vilket framför allt beror på att dessa resultat är extrapolerade från bilder i artiklarna. Enstaka studier ingår inte i metaanalyserna men presenteras i textrutor och tabeller. I texten efter varje preparatgenomgång redovisas siffrorna för effektstorlek (d) samt min- och maxvärden för ett 95-procentigt konfidensintervall.

Om siffran 0 finns i CI (95 procent) föreligger ingen statistisk signifikans. Detta behöver dock inte utesluta en klinisk signifikans; d=0,5 anses beteckna en god klinisk effekt, d=0,8 anses visa en mycket bra klinisk effekt.

I. Agonister

Opioidmissbruk medför neuronala förändringar i locus cerulius och i mesolimbiska områden. Dessa förändringar ligger bakom beroendeutveckling, toleransökning och merbegär, så kallad craving. Ett viktigt mål med opioidagonistbehandling är att minska eller förhindra abstinensutveckling genom att stabilisera de neurokemiska förloppen [46]. Behandlingen bygger på korstolerans; en agonist, exempelvis heroin ersätts med en annan, t ex metadon. Bland fördelarna med metadon jämfört med heroin kan nämnas. 1) Långsammare tillslag och mindre euforiserande effekt. 2) Kompetetiv antagonism; genom att opioidreceptorerna blockeras kan eventuellt tillfört heroin inte längre ge samma eufori. 3) Mindre infektionsspridning genom att injektionsmissbruket minskar. 4) Minskad abstinensproblematik medför en förbättrad tillgänglighet för psykosociala interventioner [46].

Ia. Agonister (inklusive partiella) mot kontroll

Sju arbeten avhandlade metadon och ett buprenorfin. En av metadonstudierna samt buprenorfinarbetet var placebokontrollerad. Två av metadonarbetena jämförde långtidsbehandling med en successivt reducerad dos under 45 respektive 180 dagar [72,60].

Metadon mot kontroll

Metadon är en syntetisk, långverkande u-opiodreceptoragonist. Proteinbindningen är >90 procent, vilket medför en stabil serumnivå under 24 timmar. Biverkningar på sikt förekommer, bl a förstoppning, viktökning, minskad sexuell lust och oregelbundna menstruationer [46].

Flera forskargrupper har undersökt effekten på missbruket [8,42,15,75, 72,63,64,65,60]. I tre studier jämfördes metadon mot obehandlade kontroller [8,15,75]. I en av dessa redovisades inga doser [15]. I två av undersökningarna analyserades enbart de som fullföljde [42,75]. I samtliga studier utom en fann man att metadon minskade heroinmissbruket [8]. Strain redovisade två jämförelser; 50 mg respektive 20 mg mot 0 mg per dag. I samtliga studier utom en undersöktes även effekten på retentionen [8,42,75,72,63,64,65,60,15]. I en av studierna redovisades ett ökat kvarstannande för metadonpatienterna [8,42,75,72, 63,64,65,60].

Dole visade en minskad återfallsrisk för både missbruk och kriminalitet samt en ökad social återanpassningsförmåga [8]. Gunne & Grönbladh visade att metadonbehandling ökade rehabiliteringsförmågan [15]. Gunne & Grönbladh undersökte även effekten på mortaliteten [15].

Slutsats

Analysen innehåller endast ett placebokontrollerat arbete [42]. Långtidsbehandling med metadon är bättre än kontrollerade förhållanden visavi både missbruk och retention; d=0,97 CI (0,73–1,22) respektive d=1,42 (1,17–1,67). Se metaanalys 1.

Buprenorfin mot kontroll

Buprenorfin har en partiell agonistverksan på u-opioidreceptorn och en mindre antagonisteffekt på k-receptorn. Fördelarna jämfört med metadon (full agonist) anses vara mindre abstinenssymtom (=lättare att seponera), lägre missbrukspotential samt en mindre risk för andningsdepression och överdos [46,71,73]. Vidare dissocierar buprenorfin långsammare från opioidreceptorn, vilket medför en längre duration och möjlighet till färre administrationstillfällen per vecka. Biverkningar förekommer, bl a förstoppning och sömnsvårigheter. Interaktionseffekter med vissa bensodiazepiner har rapporterats [46].

Endast ett placebokontrollerat arbete har hittats. Johnson, som undersökte effekten för både missbruk och kvarstannande, visade i sin två veckor långa studie att buprenorfin, både 8 mg och 2 mg per dag, minskade opioidmissbruket men saknade effekt på retentionen. Resultatet baserades enbart på de som fullföljde studien [23].

Slutsats

Buprenorfin är bättre än placebo på att minska missbruket; d=1,50 (CI 0,31–2,69) men saknar effekt på retentionen. Se metaanalys 1.

Slutsats agonister mot kontroll

Vid en sammanslagning av alla åtta studierna noteras att långtidsbehandling med agonister (inklusive partiella) är effektivt; opioidmissbruket minskar d=0,92 (CI 0,69–1,15) och retentionen förbättras d=1,33 (CI 1,09–1,56) i jämförelse med kontrollerade förhållanden. Se metaanalys 1.

Textruta 1

Ia. Agonister, inklusive partiella mot kontroller

Metadon, 7 studier, n=1 129	**Placebo**	**Primära effektmått**
Dole [8] 1969	–	+ [kvarstannande]
Newman & Whitehill [42] 1979	x	+ [missbruk, kvarstannande]
Gunne & Grönbladh [15] 1981	–	+ [missbruk]
Yancovitz [75] 1991	–	+ [missbruk, kvarstannande]
Vanicheni [72] 1991	–	+ [missbruk, kvarstannande]
Strain [63–65] 1993⇒	–	+ [missbruk, kvarstannande]
Sees [60] 2000	–	+ [missbruk, kvarstannande]
Buprenorfin, 1 studie, n=150		
Johnson [23] 1995	x	+ [missbruk]

Ib. Agonister mot andra agonister

Metadon mot LAAM (levoacetylmetadol)

LAAM är ett långverkande metadonderivat som kan förhindra opioidabstinens upp till 72 timmar. Den långa halveringstiden innebär att preparatet kan administreras tre gånger i veckan. Fördelarna jämfört med metadon är en stabilare och längre agonistverkan, möjlighet till färre administrationstillfällen (=lägre kostnader) samt en minskad risk för återfall pga missad dos. Biverkningarna påminner om de för metadon [46]. Båda behandlingsmetoderna tolererades väl, dock redovisade patienterna som behandlades med LAAM fler biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts [14].

Jaffe & Senay, Jaffe, Ling, Savage, Panell, Freedman & Czertko, Karp-Gelernter och Johnson undersökte effekten på missbruket [20,21,37,57, 49,12,27,25]. Savage och Karp-Gelernter redovisade inga doser [57,27]. Panell rapporterade en positiv metadonstudie. Han visade att metadon 100 mg per dag var effektivare än LAAM 80 mg tre gånger i veckan [49]. Ling visade en likvärdig effekt mellan doserna ovan. LAAM var emeller-

tid bättre än metadon 50 mg per dag [37]. Ling och Panell exkluderades från metaanalysen pga avvikande resultatredovisning. Se Tabell Ib. Samtliga författare utom Jaffe & Senay undersökte substansernas effekt på retentionen [21,37,57,49,12,27,25,20]. Tre studier redovisade en positiv metadoneffekt [37,57,25].

Totalt gjordes 11 preparatjämförelser. Ling, Panell och Johnson redovisade två jämförelser vardera [37,49,25]. I fyra studier förekom metadon och/eller LAAM i doser under 50 mg per dag respektive 75 mg per vecka [12,20,21,25].

Slutsats
Metadon och LAAM är lika effektiva på att reducera missbruket. Däremot är metadon mer framgångsrikt avseende retentionen d=0,49 (CI 0,22–0,76). När de lägre doserna exkluderas redovisas inte heller någon effektskillnad för missbruket. Däremot ses för retentionen en än bättre metadoneffekt jämfört med LAAM d=0,60 (CI 0,26–0,94). Se metaanalys 2.

Metadon mot buprenorfin
Båda behandlingsmetoderna tolererades väl [25,58,59]. Biverkningsprofilen var likartad [25,38]. Inga uppenbara hälsorisker med buprenorfinbehandling vid opioidberoende rapporterades [38]. Metadon- respektive buprenorfinbehandling medförde inga biverkningar som krävde dosreduktion eller avslutande av behandling [58,59].

Bickel, Johnson, Kosten, Strain, Ling, Schottenfeld, Fischer och Johnson undersökte substansernas effekt på missbruket [2,22,32,33,66,67,68, 38,58,59,11,25]. Kosten och Ling visade en positiv metadoneffekt [32,33,38]. Bickel exkluderades från metaanalysen pga avvikande resultatredovisning [2]. Se Tabell Ib. Samtliga författare undersökte substansernas effekt på retentionen [2,11,22,25,32,33,38,58,59,66,67,68]. Kosten och Fischer redovisade en positiv metadoneffekt [32,33,59]. Kosten exkluderades från metaanalysen pga avvikande resultatredovisning [32,33]. Se Tabell Ib.

Totalt gjordes 17 preparatjämförelser. Johnson, Kosten, Ling, Schottenfeld och Johnson redovisade två eller fler jämförelser vardera [22,32,33,38,58,59,25]. I elva jämförelser förekom metadon och/eller buprenorfin i doser under 50 mg respektive 8 mg per dag [2,22,32,33, 38,58,59,25].

Slutsats

Metadon och buprenorfin är lika effektiva avseende de primära effektmåtten. När de lägre doserna exkluderas noteras inte heller några skillnader. Se metaanalys 3.

Metadon mot buprenorfin: opublicerade studier

Chapleo redogör för tre kontrollerade, dubbel blinda, europeiska studier som diskuterar behandling med metadon och buprenorfin [4]. De primära effektmåtten är bl a missbruk och retention. I en italiensk studie behandlas 72 patienter med antingen metadon 60 mg alternativt buprenorfin 8 mg per dag under 26 veckor [49b]. Fler patienter i buprenorfingruppen avbröt behandlingen i förtid, men bland de som fullföljde sågs inga skillnader i effekt. I ett schweiziskt arbete studeras 58 patienter [50b]. Under sex veckor jämförs flexibla doser av metadon 60±30 mg mot dito buprenorfin 10±6 mg per dag. Man fick samma resultat som i den italienska studien. Slutligen finns en spansk dosstudie (Perez Los Cobos och medarbetare) där 60 patienter behandlas under 12 veckor med buprenorfin; antingen 8 mg per dag alternativt med 16 mg måndagar och onsdagar och 24 mg på fredagar. Preliminärt föreligger inga effektskillnader mellan administrationssätten visavi de primära effektmåtten [4].

Slutsats

Preliminärt bekräftar studierna substansernas likvärda effekt. Buprenorfin anses ha ett brett och effektivt dosintervall. Preparatet tolereras väl, ger endast milda abstinessymtom, har en lägre beroendepotential än metadon och erbjuder flexibel dosering [4]. Studierna redovisas ej i textruta, tabell eller metaanalys.

Metadon mot heroin

Hartnoll visade ingen effekt på illegalt missbruk men heroingruppen kvarstannade längre i behandling än metadonpatienterna. Några skillnader mellan preparaten beträffande anställning, kriminalitet eller hälsa noterades inte. Majoriteten av patienterna missbrukade dagligen illegalt heroin; 59 procent i metadongruppen, 64 procent i heroingruppen [16]. I Pernegers arbete förekom ett mindre illegalt heroinmissbruk i heroingruppen som var socialt utslagen och hade misslyckats i tidigare behandlingsförsök. Någon dosnivå för metadon redovisades ej. Heroingruppen gjorde färre suicidförsök, rapporterade bättre mental hälsa, angav högre social funktionsnivå och handlade med heroin i mindre utsträckning än metadonpatienterna. Inga effektskillnader avseende depression, ångest, arbete, bostadssituation eller allmänt hälsotillstånd noterades [50].

Slutsats

Hartnolls och Pernergers arbeten är små och behäftade med designproblem. Det finns inga hållpunkter för minskad herointillförsel baserat på dessa studier. Studierna redovisas ej i metaanalys.

Textruta 2

Ib. Agonister mot andra agonister

Metadon mot LAAM, 8 studier, n=941	**Primära effektmått**
Jaffe & Senay [20] 1971	0
Jaffe [21] 1972	0
Ling [37] 1976	– [missbruk; metadon 50 mg] + [kvarstannande]
Savage [57] 1976	+ [kvarstannande]
Panell [49] 1977	+ [missbruk]
Freedman & Czertko [12] 1981	0
Karp-Gelernter [27] 1982	0
Johnsson [25] 2000	+ [kvarstannande]

Textrutan fortsätter på nästa sida

Textruta 2 *fortsättning*

Ib. Agonister mot andra agonister

Metadon mot buprenorfin, 8 studier, n=1 062	**Primära effektmått**
Bickel [2] 1988	0
Johnson [22] 1992	0
Kosten [32,33] 1993⇒	+ [missbruk, kvarstannande]
Strain [66–68] 1994⇒	0
Ling [38] 1996	+ [missbruk]
Schottenfeld [58,59] 1997⇒	0
Fischer [11] 1999	+ [kvarstannande]
Johnson [25] 2000	0
Metadon mot heroin, 2 studier, n=147	
Hartnoll [16] 1980	– [kvarstannande]
Perneger [50] 1998	– [missbruk; street heroin]

Ic. Agonister mot antagonister

Metadon mot naltrexon

Osborn redovisade ingen skillnad för missbruk men ett bättre kvarstannande för metadonpatienterna. Osborn redovisade inga doser [48]. Studien redovisas ej i metaanalys.

Textruta 3

Ic. Agonister mot antagonister	
Metadon mot naltrexon, 1 studie, n=60	**Primära effektmått**
Osborn [48] 1986	+ [kvarstannande]

1d. Agonister mot samma agonister

Distributionsstudier

Metadon

Villkorad mot icke villkorad behandling: Higgins och Stitzer visade i sina respektive arbeten att opioidmissbruket minskade om patienterna hade möjlighet att förvärva extra metadon mot inlämnandet av negativa urinanalyser (kontingensförstärkning) jämfört med de patienter som kunde få extra doser även om urinanalysen var positiv för opioider. Författarna redovisade inga effektskillnader avseende retentionen [17,62]. Kidorf, som ej angav några doser, visade att kontingensförstärkning medförde en ökad närvaro vid terapisessioner [28]. Preston pekade på att kontingensförstärkning hade en positiv effekt på missbruket [53]. Studierna redovisas ej i metaanalys.

Buprenorfin

Öppen vård mot specialistmottagning: O'Connor visade att buprenorfinbehandling i öppen vård var mer framgångsrik än motsvarande behandling på specialistmottagning [45,46]. Den fristående öppenvårdsverksamheten var ansluten till en etablerad missbruksenhet. Samtliga patienter behandlades med buprenorfin tre gånger i veckan. Öppenvårdspatienterna missbrukade mindre opioider och uppnådde tre konsekutiva opioidfria veckor i större utsträckning än patienterna på specialistmottagningen. Resultatet berodde eventuellt på att specialisterna handlade mer komplicerade ärenden. Retentionen i behandlingen var likvärdig [45]. Studien redovisas ej i metaanalys.

Dosnivåstudier

Metadon

Ling, Panell, Johnson, Strain, Kosten, Banys, Ling, Schottenfeld, Rhoades, Strain och Johnson undersökte effekten på både missbruk och retention [37,49,22,63,64,65,32,33,1,38,58,59,55,69,25]. Totalt gjordes 11 jämförelser.

80–100 mg mot 50 mg: Ling, Panell och Rhoades presenterade jämförelser mellan metadon 80–100 mg och 50 mg per dag [37,49,55]. Ling och Rhodes redovisade ett positivt resultat för missbruk med den högre dosen [37,55]. Ling och Panell exkluderades från metaanalysen pga avvikande resultatredovisning för missbruk [37,49]. Se Tabell Id.

Slutsats: 90±10 mg är överlägset 50 mg per dag på att minska missbruket; d=1,18 (0,46–1,89). Beträffande retentionen är den högre dosen bättre än den lägre; d=0,50 (0,13–0,86). Se metaanalys 4.

50–80 mg mot 20–45 mg: Johnson, Strain, Kosten, Banys, Ling, Schottenfeld, Strain och Johnson jämförde metadon 50–80 mg mot 20–45 mg per dag [22,63,64,65,32,33,1,38,58,59,69,25]. Ling, Schottenfeld och Johnson redovisade ett positivt resultat för missbruk med den högre dosen [38,58,59,25]. Johnson visade även att den högre dosen hade en positiv effekt på retentionen [25]. Kosten och Strain exkluderades från metaanalysen pga avvikande resultatredovisning avseende retention [32,33,69]. Se Tabell Id.

Slutsats: 65±15 mg är bättre än 32,5±12,5 mg på att minska missbruket; d=0,64 (0,37–0,91) och öka retentionen; d=0,79 (0,46–1,11). Se metaanalys 4.

LAAM

Eissenberg, Oliveto och Jones redovisade ett minskat missbruk vid behandling med 335±5 mg jämfört med 125±40 mg per vecka [9,47,26]. Jones resultat utgjordes av en completersanalys [26]. Inga effektskillnader avseende retentionen noterades. Studierna redovisas ej i metaanalys.

Buprenorfin
Kosten 1992, Kosten 1993, Johnson 1995a, Johnson 1995b, Schottenfeld och Ling undersökte effekten för både missbruk och retention [31,32, 33,23,24,58,59,39]. Totalt gjordes 12 jämförelser. Kosten 1992 redovisade tre stycken, medan Ling redovisade sex stycken [31,39].

16 mg mot 8 mg: Ling jämförde 16 mg mot 8 mg per dag. Han redovisade inga effektskillnader mellan doserna [39].

Slutsats: En dygnsdos på 16 mg är lika effektiv som 8 mg avseende både missbruk och retention. Se metaanalys 5.

8–16 mg mot 1–4 mg: Johnson 1995a, Schottenfeld och Ling presenterade sex jämförelser av buprenorfin 8–16 mg mot 1–4 mg per dag [23,58, 59,39]. Johnson 1995b jämförde 8 mg dagligen med 8 mg varannan dag [24]. Några enskilda studier med effektskillnader mellan doserna förekom ej, 2 av Lings 4 jämförelser visade dock positiva resultat med den högre dosen [39].

Slutsats: 12±4 mg är bättre än 2,5±1,5 mg avseende både missbruk och retention; d=0,58 (0,29–0,88) respektive d=0,34 (0,07–0,60). Se metaanalys 5. Buprenorfinbehandling med 8 mg varannan dag är lika effektivt som daglig administrering av samma dos både för missbruk och retention. Johnsons arbete ingår ej i metaanalysen [24].

3–6 mg mot 1–3 mg: Kosten 1992, Kosten 1993 samt Ling redovisade fem jämförelser av buprenorfin 3–6 mg mot 1–3 mg per dag [31,32,33,39]. Ling redovisade en positiv effekt med den högre dosen för de primära effektmåtten [39]. Kosten exkluderades från metaanalysen pga avvikande resultatredovisning för retention [32,33]. Se Tabell Id.

Slutsats: 4,5±1,5 mg är en lika effektiv dos som 2±1 mg på att minska missbruket. Den högre dosen medför en bättre retention; d=0,41 (0,02–0,79). Se metaanalys 5.

Textruta 4

Id. Agonister mot samma agonister

Distributionsstudier

	Jämförelser	**Primära effektmått**
Metadon, 4 studier, n=237	*Villkor mot ej villkor*	
Higgins [17] 1986		+ [missbruk]
Stitzer [62] 1992		+ [missbruk]
Kidorf [28] 1994		0
Preston [53] 2000		+ [missbruk]
Buprenorfin, 1 studie, n=46	*Öppen mot specialiserad vård*	
O'Connor [45] 1998		+ [missbruk]

Dosnivåstudier

Metadon, 11 studier, n=1 370		
3 studier	*80–100 mg mot 50 mg/d*	
Ling [37] 1976		+ [missbruk]
Panell [49] 1977		0
Rhoades [55] 1998		+ [missbruk]
8 studier	*50–80 mg mot 20–45 mg/d*	
Johnson [22] 1992		0
Strain [63–65] 1993⇒		0
Kosten [32,33] 1993⇒		0
Banys [1] 1994		0
Ling [38] 1996		+ [missbruk]
Schottenfeld [58,59] 1997⇒		+ [missbruk]
Strain [69] 1999		0
Johnson [25] 2000		+ [missbruk, kvarstannande]

Textrutan fortsätter på nästa sida

Textruta 4 *fortsättning*

	Jämförelser	**Primära effektmått**
LAAM, 3 studier, n=369	*330–340 mg mot 85–165 mg/v*	
Eissenberg [9] 1997		+ [missbruk]
Oliveto [47] 1998		+ [missbruk]
Jones [26] 1998		+ [missbruk]
Buprenorfin, 6 studier, n=1 179		
1 studie	*16 mg mot 8 mg/d*	
Ling [39] 1998Δ		0
4 studier	*8–16 mg mot 1–4 mg/d*	
Johnson [23] 1995a		0
Johnson [24] 1995b		0
Schottenfeld [58,59] 1997⇒		0
Ling [39] 1998Δ		0
3 studier	*3–6 mg mot 1–3 mg/d*	
Kosten [31] 1992		0
Kosten [32,33] 1993⇒		0
Ling [39] 1998Δ		+ [missbruk, kvarstannande]

Δ Ling 1998 redovisar totalt sex jämförelser inom tre dosintervall. Bara en sammanfattande signifikansbestämning per dos och författare anges.

II. Antagonister

Opioidantagonisterna blockerar opioideffekten och eliminerar härigenom opioidinducerad eufori. Fördelen med antagonisterna är att de, till skillnad från agonisterna, inte har någon missbrukspotential. Naltrexons

bindning till opioidreceptorn är 20 gånger starkare än morfin, varför naltrexon effektivt konkurrerar ut en bunden agonist. Durationen är 72 timmar. Femtio mg naltrexon per dag kan blockera effekten av 25 mg heroin under 24 timmar. Det kan vara svårt att påbörja naltrexonbehandling eftersom denna kräver opioidfrihet. Biverkningar har rapporterats; magsmärtor, illamående, huvudvärk, yrsel, trötthet och sömnsvårigheter [46].

IIa. Antagonister mot kontroll

Naltrexon mot kontroll

Curran & Savage, Hollister, Rawson, Mello, Ladewig, San, Lerner, Shufman, Gerra och Cornish undersökte effekten på heroinmissbruket [6,18,54,41,34,56,36,61,13,5]. Curran & Savage och Rawson redovisade inga doser [6,54]. Hollister, Rawson, Mello och Gerra visade att naltrexon hade en positiv effekt på missbruket [18,54,41,13]. I Mellos studie ingick endast 12 patienter [41]. Mello och Gerra rapporterade båda, pga parametriska utfallskriterier, en mycket hög effektstorlek beträffande reduktion av missbruk; d=10,04 respektive d=9,17 [41,13]. Samtliga författare undersökte effekten på retentionen [6,18,19,54,41, 34,56,36,61,13,5]. Rawson och Gerra visade en positiv naltrexoneffekt på kvarstannandet [54,13]. Hurzler och Ladewig exkluderades ur metaanalysen pga avvikande resultatredovisning [19,34]. Se Tabell IIa.

Hollister och Lerner visade att naltrexon hade en positiv effekt på craving [18,36]. Cornish redovisade mindre kriminalitet i naltrexongruppen [5].

Slutsats

Naltrexon har en positiv effekt på missbruket; d=0,38 (0,15–0,61). I metaanalysen exkluderas Mellow och Gerra pga parametriska utfallskriterier. Naltrexon har även en positiv effekt på kvarstannandet i behandling; d=0,58 (0,23–0,92). Se metaanalys 6.

Textruta 5

IIa. Antagonister mot kontroll

Naltrexon, 11 studier, n=745	**Placebo**	**Primära effektmått**
Curran & Savage [6] 1976	x	0
Hurzeler [19] 1976	x	uppgifter saknas
Hollister [18] 1978	x	+ [missbruk]
Rawson [54] 1979	–	+ [missbruk, kvarstannande]
Mello [41] 1981	x	+ [missbruk]
Ladewig [34] 1990	–	0
San [56] 1991	x	0
Lerner [36] 1992	x	0
Shufman [61] 1994	x	0
Gerra [13] 1995	x	+ [missbruk, kvarstannande]
Cornish [5] 1997	–	0

IIb. Antagonister mot samma antagonister

Distributionsstudier

Preston studerade 58 patienter och visade att kontingensförstärkning och icke kontingensförstärkning var likvärda visavi missbruket [52]. Däremot ökade kvarstannandet om patienterna efter varje konsekutivt tagen naltrexondos erhöll en förmån, stödjande en drogfri livsstil. Patienterna i den förra gruppen hämtade även naltrexondoser i större utsträckning än i den senare gruppen. Studien redovisas ej i metaanalys.

Textruta 6

IIb. Antagonister mot samma antagonister

Distributionsstudier	**Jämförelser**	**Primära effektmått**
Naltrexon, 1 studie, n=58	*Villkor mot ej villkor*	
Preston [52] 1999		+ [kvarstannande]

III. Tilläggsbehandling med antidepressiva

I studierna nedan undersöks behandlingseffekten vid psykiatrisk samsjuklighet. Patienterna behandlas förutom med antidepressiva även med metadon. Idén med antidepressiva vid opioidberoende är att behandling av en samtidig depression ökar välbefinnandet och minskar missbruket.

Antidepressiva mot kontroll

Tricyklika respektive selektiva serotoninåterupptagshämmare mot kontroll

Woody, Titievsky, Kleber och Nunes utvärderade effekten av tricykliska antidepressiva (TCA) [74,70,30,44], Landabaso och Petrakis studerade effekten av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) [35,51].

Woody, Kleber, Nunes och Petrakis undersökte effekten på missbruket [74,30,44,51]. Ingen enskild studie visade att antidepressiva hade någon positiv effekt. Nunes, vars resultat utgjordes av en completersanalys, redovisade en negativ studie [44]. Kleber och Petrakis har exkluderats från metaanalysen pga avvikande resultatredovisning [30,51]. Se Tabell III. Alla sex författarna undersökte effekten på retentionen [74,70,30,44,35, 51]. Landabaso redovisade ett ökat kvarstannande för fluoxetinpatienterna [35]. Samtliga författare utom Landabaso studerade även effekten på depressiv symtomatologi [74,70,30,44,51,35]. Woody och Nunes redovisade båda en positiv effekt för TCA [74,44].

Slutsats

TCA är bättre än placebo på att minska depressiva symtom hos deprimerade, metadonbehandlade heroinister; d=1,33 (0,80–1,85) men saknar effekt på missbruk och retention. SSRI-preparat visar en positiv effekt på kvarstannandet; d=0,85 (0,17–1,53) men saknar verkan på missbruk och depressiv symtomatologi. Antidepressiva är verksamt på depressiv symtomatologi; d=0,97 (0,52–1,42), men saknar effekt på missbruk och retention. Se metaanalys 7.

Textruta 7

III. Antidepressiva mot kontroll

Antidepressiva, 6 studier, n=448	**Placebo**	**Primära effektmått**
TCA		
Woody [74] 1975	x	+ [depressiva symtom]
Titievski [70] 1982	x	0
Kleber [30] 1983	x	0
Nunes [44] 1998	x	– [missbruk] + [depressiva symtom]
SSRI		
Landabaso [35] 1998	–	+ [kvarstannande]
Petrakis [51] 1998	x	0

Metaanalyser

I sin metaanalys inkluderade Caplehorn 5 cohort-studier om totalt 296 patienter. Huvudfyndet var att metadonbehandling minskade mortalitetsrisken till en fjärdedel [3]. Glans jämförde metadon och LAAM. Han inkluderade 12 studier om totalt 1 788 patienter. I analysen ingick 4 öppna arbeten och en avgiftningsstudie. Glans visade ingen skillnad mellan substanserna beträffande missbruk men redovisade ett

bättre kvarstannande för metadonpatienterna [14]. Marsch undersökte metadons effekt på opioidmissbruk (11 studier, 2 056 patienter), HIV-riskbeteende (8 studier, 1 797 patienter) och kriminalitet (24 studier, 7 173 patienter) och konkluderade att substansen hade en god effekt på dessa effektmått. Marsch drog slutsatsen att om 200 opioidberoende patienter behandlades med metadon skulle uppskattningsvis 67 procent komma att minska missbruket, 61 procent reducera HIV-riskbeteendet samt 61 procent minska det drog- och stöldinriktade beteendet. Cochranegruppen har riktat kritik mot analysen, framför allt mot att studierna ej värderats med avseende på kvalitet och design [40].

Översiktsartiklar

Farrell konkluderade att metadon för flera effektmått, bl a: opioidmissbruk och kriminalitet visat sig vara överlägset kontrollerade förhållanden. Metadon >50 mg per dag medförde ett minskat missbruk och en ökad retention [10]. I NIH-sammanfattning i JAMA 1998 framkom att metadon var det vanligaste behandlingsalternativet vid opioidberoende. Buprenorfin ansågs vara en kommande behandlingsmöjlighet. Beträffande naltrexon påpekades risken för omedelbara abstinenssymtom [43]. Ward menade att metadon >60 mg per dag minskade heroinmissbruket och medförde bättre retention. LAAM och buprenorfin ansågs vara lika effektiva som metadon på att reducera missbruket. Naltrexon ansågs vara bra för speciella grupper. Slutligen nämndes försöken med heroinbehandling som i enstaka studier visat effekt på bl a illegalt opioidmissbruk, retention, mental hälsa och social funktionsnivå. Behandlingen ansågs förenad med höga kostnader bl a för övervakade injektionstillfällen [73].

Valmaña diskuterade icke-metadonbehandling vid opioidberoende. Buprenorfin lyftes fram pga dess långa duration och höga säkerhet. Fördelarna jämfört med metadon var en minskad missbrukspotential pga en förstärkning av abstinenssymtomen och en minskad risk för överdosering, vidare nämndes att preparatet var lättare att avgiftas från. Beträffande LAAM påpekades bl a preparatets långsamma tillslag och långa duration vilket möjliggjorde färre administreringstillfällen. Någon skillnad mellan LAAM och metadon redovisades inte för missbruk. LAAM-

patienterna ansågs emellertid avbryta behandlingen oftare än metadonpatienterna [71]. Kirchmayer diskuterade naltrexonlitteraturen utifrån 11 stycken arbeten, varav två ej var randomiserade studier. Pga heterogenicitet avseende bl a design och resultatredovisning bland inkluderade studier innehöll översikten endast ett mindre antal metaanalyser. Resultatet av den kvantitativa analysen ansågs statistiskt svag i likhet med den metodologiska kvaliteten på de ingående studierna. Kirchmayer konkluderade att tillgängligt material ej tillät någon slutgiltig värdering av naltrexons effekt som preventivt farmaka [29].

Konklusion

Beträffande metaanalyserna 1–7 kan anföras en del svagheter, bl a heterogeniciteten i studierna visavi dokumentation av opioidpositiva urinanalyser, där man använt olika cut-off punkter och i några fall lutat sig mot självrapportering. Analyserna baseras i huvudsak på intention to treat material, men innehåller även fyra completersanalyser [42,75,23,44]. Se Tabell I och II.

I. Agonister, inklusive partiella

Långtidsbehandling med opioidagonister är framgångsrik vid opioidberoende. Effekten av metadon är väldokumenterad. Substansen har en positiv effekt på missbruk och retention. Behandlingseffekten är kopplad till dosstorlek. Dygnsdosen metadon bör ej understiga 60 mg.

LAAM är lika effektivt som metadon på att minska missbruket, men sämre på att hålla kvar patienterna i behandling. Fördelen med LAAM är doseringen tre gånger i veckan. Behandlingseffekten är kopplad till dosstorlek. Veckodosen bör ej understiga 300 mg.

Buprenorfin är lika effektivt som metadon avseende både missbruk och retention. Biverkningar i form av förstoppning förekommer. Fördelarna med buprenorfin är sannolikt en mindre missbrukspotential och en mindre risk för överdosering. Evidensmaterialet är dock litet. Substansen kan administreras varannan dag. Behandlingseffekten är kopplad till

dosstorlek. Dygnsdosen bör vara åtminstone 8 mg. Fler placebokontrollerade studier efterfrågas.

II. Antagonister

Långtidsbehandling med naltrexon vid opioidberoende medför en reduktion av missbruket och ett ökat kvarstannande i behandling. Femtio mg per dag förefaller vara en lämplig dosering, men optimal dos är ej studerad. Ytterligare forskning är angelägen.

III. Antidepressiva

Tilläggsbehandling med antidepressiva för oipiodberoende patienter med depression har effekt på den depressiva symtomatologi, men medför ingen minskning av missbruket eller någon förbättring av retentionen.

Andra illegala droger

Randomiserade kontrollerade studier som analyserar farmakologisk långtidsbehandling vid cannabis- och amfetaminberoende saknas.

Tabell I *Opioidagonister.*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
I a. Agonister mot kontroll					
Metadon, Metaanalys 1.					
Dole et al [8] 1969	28	Kokain Amfetamin Barbiturater Alkohol	1. Metadon 35 mg/d 2. Obehandlad kontroll	**	50
Newman & Whitehill [42] 1979	100 (71)	**	1. Metadon 97 mg/d 2. Placebo	ja	156
Gunne & Grönbladh [15] 1981	34	Hypnotika	1. Metadon, okänd dos 2. Obehandlad kontroll	**	104
Yancovitz et al [75] 1991	301 (169)	Kokain	1. Metadon 80 mg/d 2. Obehandlad kontroll	ja	16
Vanichseni et al [72] 1991	240	**	1. Metadon 74 mg/d 2. Metadon 58 mg/d [successiv utsättning]	**	6

BDI = Becks depression inventory, BL = Base line, BZD = Bensodiazepines, LAAM = Levo alpha acetyl methadol, OWRS = Opiate withdrawal rating scale, OWSC = Opiate withdrawal symptom checklist, WSC = Withdrawal symptom checklist, $ = US dollar, ( ) = Completers,

Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-poäng
Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	
Återfall, inkl intermitt missb: 1. 83% 2. 100%	1. 75% 2. 6%	**	Arbete eller skola: 1. 50% 2. 0% Åter fängelse: 1. 25% 2. 94%	20
Ut pga heroinmissb: 1. (23%) 2. (63%)	1. 56% 2. 2%	**	Döda: 1. 14% 2. 0%	24
1. 20% 2. 82%	**	**	Döda: 1. 0% 2. 12% Rehabiliterade: 1. 76% 2. 6%	21
1. (29%) 2. (60%)	1. 72% 2. 56%	**	Kokainpos utox: 1. (68%) 2. (70%)	26
1. 28% 2. 53%	1. 76% 2. 34%	**	**	24

⇒ = Patientmaterialet förekommer i mer än en studie, * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
Strain et al [63–65] 1993 ⇒	247 (95)	Kokain Cannabis Alkohol Sedativa	1. Metadon 50 mg/d 2. Metadon 20 mg/d 3. Metadon 0 mg/d	ja	26
Sees et al [60] 2000	179 (154)	Kokain Nikotin Alkohol	1. Metadon 86 mg/d 2. Metadon 85 mg/d [successiv utsättning]	ja	26
Buprenorfin, Metaanalys 1.					
Johnson et al [23] 1995	150 (103)	Kokain Alkohol	1. Buprenorfin 8 mg/d 2. Bupronorfin 2 mg/d 3. Placebo	ja	2
I b. Agonister mot andra agonister					
Metadon mot LAAM, Metaanalys 2.					
Jaffe & Senay [20] 1971	10	**	1. Metadon 68 mg/d 2. LAAM 60 mg lördag, Metadon 50 mg/d vard	**	3
Jaffe et al [21] 1972	34	**	1. Metadon 30–80 mg/dag 2. LAAM 36–80 mg 3ggr/v	**	15

BDI = Becks depression inventory, BL = Base line, BZD = Bensodiazepines, LAAM = Levo alpha acetyl methadol, OWRS = Opiate withdrawal rating scale, OWSC = Opiate withdrawal symptom checklist, WSC = Withdrawal symptom checklist, $ = US dollar, ( ) = Completers,

Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-poäng
Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	
1. 56% 2. 68% 3. 74% 1. (36%) 2. (60%) 3. (73%)	v 20: 1. 52% 2. 42% 3. 21%	BDI: 1. (10 p) 2. (9 p) 3. (11 p) WSC: 1. (68 p) 2. (70 p) 3. (100 p)	Kokainpos utox: 1. 53% 2. 62% 3. 67%	26
1. 67% 2. 88%	1. 85% 2. 20%	**	HIV-riskbeteende: 1. 12 p–5 p 2. 10 p–7 p	28
1. (75%) 2. (80%) 3. (95%)	1. 73% 2. 80% 3. 67%	**	Pat som önskade dosbyte: 1. (32%) 2. (27%) 3. (65%)	28
1. 20% 2. 20%	**	**	**	23
1. 28% 2. 51%	1. 87% 2. 74%	**	Sysselsättn BL–v 15: 1. 27%–67% 2. 27%–80%	27

⇒ = Patientmaterialet förekommer i mer än en studie, * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
Ling et al [37] 1976	430	**	1. Metadon 100 mg/d 2. Metadon 50 mg/d 3. LAAM 80 mg 3 ggr/v	**	40
Savage et al [57] 1976	99	**	**	**	26
Panell et al [49] 1977	60	**	1. Metadon 100 mg 2. Metadon 50 mg 3. LAAM 80 mg 3ggr/v	**	40
Freedman & Czertko [12] 1981	48	Alkohol	1. Metadon 26 mg/d 2. LAAM 14 mg 3 ggr/v	ja	52
Karp-Gelernter [27] 1982	95	Sedativa	**	**	40
Johnson et al [25] 2000	165	Kokain Alkohol	1. Metadon 60–100 mg/d 2. Metadon 20 mg/d 3. LAAM 75–115 mg, 3 ggr/v 4. Buprenorfin	**	17

BDI = Becks depression inventory, BL = Base line, BZD = Bensodiazepines, LAAM = Levo alpha acetyl methadol, OWRS = Opiate withdrawal rating scale, OWSC = Opiate withdrawal symptom checklist, WSC = Withdrawal symptom checklist, $ = US dollar, ( ) = Completers,

Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-poäng
Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	
Index för pos utox: 1. 23 p 2. 33 p 3. 21 p	 1. 52% 2. 42% 3. 31%	**	Klinikbesök/ förv klinikbesök: 1. 95% 2. 92% 3. 90%	24
1. 5% 2. 8%	v 12: 1. 60% 2. 34%	**	**	22
Pos morfinpoäng: 1. 12 p 2. 18 p 3. 21 p	 1. 85% 2. 70% 3. 60%	**	**	23
1. 44% 2. 28%	1. 4% 2. 17%	**	**	24
1. 48% 2. 54%	1. 47% 2. 28%	**	**	24
1. 62% 2. 79% 3. 52%	1. 73% 2. 20% 3. 53%	**	>12 konsekutiva kokain negativa urinanalyser: 1. 38% 2. 14% 3. 36%	30

⇒ = Patientmaterialet förekommer i mer än en studie, * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
Metadon mot Buprenorfin, Metaanalys 3.					
Bickel et al [2] 1988	45	BZD	1. Metadon 30 mg/d 2. Buprenorfin 2 mg/d	ja	3
Johnson et al [22] 1992	162	Kokain	1. Metadon 60 mg/d 2. Metadon 20 mg/d 3. Buprenorfin 8 mg/d	ja	17
Kosten et al [32,33] 1993 ⇒	125	Kokain Alkohol	1. Metadon 65 mg/d 2. Metadon 35 mg/d 3. Buprenorfin 6 mg/d 4. Buprenorfin 2 mg/d	ja	26
Strain et al [66–68] 1994 ⇒	164 (86)	Kokain Cannabis Sedativa Alkohol	1. Metadon 54 mg/d 2. Buprenorfin 9 mg/d	ja	16
Ling et al [38] 1996	225	Kokain	1. Metadon 80 mg/d 2. Metadon 30 mg/d 3. Buprenorfin 8 mg/d	ja	52
Schottenfeld et al [58,59] 1997 ⇒	116 (58)	Kokain BZD Alkohol	1. Metadon 65 mg/d 2. Metadon 20 mg/d 3. Buprenorfin 12 mg/d 4. Buprenorfin 4 mg/d	ja	24

BDI = Becks depression inventory, BL = Base line, BZD = Bensodiazepines, LAAM = Levo alpha acetyl methadol, OWRS = Opiate withdrawal rating scale, OWSC = Opiate withdrawal symptom checklist, WSC = Withdrawal symptom checklist, $ = US dollar, ( ) = Completers,

Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-poäng
Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	
Ant pos eller missade u-tox v 3: 1. 1,5 2. 1,5	1. 80% 2. 92%	**	**	27
1. 56% 2. 71% 3. 47%	1. 32% 2. 20% 3. 42%	**	Kokainpos utox: 1. 64% 2. 57% 3. 52%	28
1. 49% 2. 48% 3. 76% 4. 73%	1. 19 v 2. 21 v 3. 15 v 4. 17 v	OWRS: 1. 11 p 2. 14 p 3. 16 p 4. 19 p	$ heroin/ månad: 1. 180 2. 103 3. 225 4. 325	30
1. 47% 2. 55% v 2–16: 1. (63%–45%) 2. (53%–29%)	1. 56% 2. 56%	WSC: 1. (68 p–23 p) 2. (76 p–20 p)	Kokainpos utox: 1. 58% 2. 70%	29
1. 35% 2. 60% 3. 58%	1. 31% 2. 19% 3. 20%	**	**	30
1. 45% (44%) 2. 72% (73%) 3. 58% (51%) 4. 77% (66%)	1. 64% 2. 47% 3. 55% 4. 35%	**	3 konsek kokainfria v: 1. 50% 2. 40% 3. 35% 4. 21%	30

⇒ = Patientmaterialet förekommer i mer än en studie, * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
Fischer et al [11] 1999	60 (33)	Kokain BZD	1. Metadon 80 mg/d 2. Buprenorfin 8 mg/d	ja	24
Johnson et al [25] 2000	165	*	1. Metadon 60–100 mg/d 2. Metadon 20 mg/d 3. Buprenorfin 16–32 mg, 3ggr/v = 7–14 mg/d 4. LAAM	*	17
Metadon mot Heroin, ej metaanalys.					
Hartnoll et al [16] 1980	96	Kokain Amfetamin Barbiturater	1. Metadon 60 mg/d 2. Heroin 60 mg/d	ja	52
Perneger et al [50] 1998	51	Kokain Cannabis Barbiturater BZD Nikotin Alkohol	1. Metadon 2. Heroin iv 480 mg/d	ja	26

BDI = Becks depression inventory, BL = Base line, BZD = Bensodiazepines, LAAM = Levo alpha acetyl methadol, OWRS = Opiate withdrawal rating scale, OWSC = Opiate withdrawal symptom checklist, WSC = Withdrawal symptom checklist, $ = US dollar, ( ) = Completers,

Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-poäng
Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	
1. 80% (73%) 2. 76% (37%)	1. 71% 2. 38%	**	**	28
Pos analyser/v: 1. 62% 2. 79% 3. 62%	1. 73% 2. 20% 3. 58%	*	>12 konsekutiva kokain negativa urinanalyser: 1. 38% 2. 14% 3. 30%	*
Regelbundet illegalt missbruk: 1. 59% 2. 64%	1. 29% 2. 74%	**	Anställning: 1. 23%–37% 2. 32%–38% Viss tid i fängelse: 1. 32% 2. 19% Sviktande hälsa: 1. 33% 2. 33%	29
Självrapporterat dagligt illegalt heroin v 26: 1. 48% 2. 4%	**	BL respektive v 26: Depression: 1. 48%, 14% 2. 48%, 30% Ångest: 1. 43%, 43% 2. 82%, 44% Suicidförsök: 1. 14%, 19% 2. 22%, 4%	BL respektive v 26: Anställning: 1. 19%, 14% 2. 15%, 22%	28

⇒ = Patientmaterialet förekommer i mer än en studie, * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
I c. Agonister mot antagonister					
Metadon mot Naltrexon, ej metaanalys.					
Osborn et al [48] 1986	60	Kokain Barbiturater BZD Alkohol	**	**	12
I d. Agonister mot samma agonister					
Distributionsprinciper					
Metadon					
Villkorad mot icke villkorad behandling, *ej metaanalys.*					
Higgins et al [17] 1986	39	Kokain BZD	1. Metadon 30 mg/d [ökad dos mot neg utox] 2. Metadon 30 mg/d [ökad dos ober av utox] 3. Kontroll	**	13
Stitzer et al [62] 1992	53	Kokain BZD	1. Metadon 51 mg/d [ökad dos mot neg utox] 2. Metadon 51 mg/d [ökad dos ober av utox]	**	52

BDI = Becks depression inventory, BL = Base line, BZD = Bensodiazepines, LAAM = Levo alpha acetyl methadol, OWRS = Opiate withdrawal rating scale, OWSC = Opiate withdrawal symptom checklist, WSC = Withdrawal symptom checklist, $ = US dollar, ( ) = Completers,

	Primära effektmått		Sekundära effektmått		
	Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	**Kvalitets-poäng**
	1. 50% 2. 50%	1. 87% 2. 27%	**	**	25
	v 8–11: 1. 14% 2. 38% 3. 50%	1. 78 dgr 2. 75 dgr 3. 64 dgr	OWSC: 1. 25 p 2. 40 p 3. 50 p	Missad närvaro: 1. 12% 2. 10% 3. 28%	23
	4 kons drogfr v: 1. 32% 2. 8%	v 23: 1. 62% 2. 74%	**	Drogfria efter byte: 2)→1) 28%	27

⇒ = Patientmaterialet förekommer i mer än en studie, * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
Kidorf et al [28] 1994	25	Kokain BZD	1. Metadon, okänd dos a) m möjligh till extra dos b) ej möjligh till extra dos 2. Metadon, okänd dos a) m extra dos efter varje terapisejour b) m extra dos efter två konsekutiva terapisejourer	ja	12
Preston et al [53] 2000	120	Kokain Cannabis Sedativa Alkohol	1. Metadon 50 mg/d med förstärkning vid neg utox 2. Metadon 50 mg/d med dosökning till 70 mg/d samt villkorslös förstärkning 3. 1 + 2 4. Metadon 50 mg/d med villkorslös förstärkning	ja	8
Buprenorfin					
Öppen vård mot specialistmottagning, *ej metaanalys.*					
O'Connor et al [45] 1998	46	Kokain Alkohol	1. Buprenorfin 22 mg mån, ons; 40 mg fre Öppenvård 2. Buprenorfin 22 mg mån, ons; 40 mg fre Specialistvård	ja	12

BDI = Becks depression inventory, BL = Base line, BZD = Bensodiazepines, LAAM = Levo alpha acetyl methadol, OWRS = Opiate withdrawal rating scale, OWSC = Opiate withdrawal symptom checklist, WSC = Withdrawal symptom checklist, $ = US dollar, ( ) = Completers,

Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-
Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	**poäng**
**	**	**	Närvaro vid terapisejourer: 1a) 75% 1b) 7% 2a) 78% 2b) 51%	23
Positiva eller missade utox: 1. 53% 2. 62% 3. 49% 4. 66%	 93% 87% 97% 96%	 Craving: 1. 1,9 p–1,5 p 2. 2,1 p–1,4 p 3. 1,6 p–1,0 p 4. 1,8 p–1,3 p	**	30
1. 63% 2. 85% 3 konsek drogfria v: 1. 43% 2. 13%	1. 78% 2. 52%	**	Kokainpos utox: 1. 30,5% 2. 38,5%	29

⇒ = Patientmaterialet förekommer i mer än en studie, * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
Dosnivåstudier					
Metadon, *Metaanalys 4.*					
Ling et al [37] 1976	288	*	1. Metadon 100 mg/d 2. Metadon 50 mg/d 3. LAAM	*	40
Panell et al [49] 1977	40	*	1. Metadon 100 mg 2. Metadon 50 mg 3. LAAM	*	40
Johnson et al [22] 1992	109	*	1. Metadon 60 mg/d 2. Metadon 20 mg/d 3. Buprenorfin	*	17
Strain et al [63–65] 1993 ⇒	166	*	1. Metadon 50 mg/d 2. Metadon 20 mg/d 3. Metadon	*	26
Kosten et al [32,33] 1993 ⇒	69	*	1. Metadon 65 mg/d 2. Metadon 35 mg/d 3. Buprenorfin 4. Buprenorfin	*	26
Banys et al [1] 1994	38	Kokain Amfetamin Sedativa	1. Metadon 80 mg/d 2. Metadon 40 mg/d	ja	14

BDI = Becks depression inventory, BL = Base line, BZD = Bensodiazepines, LAAM = Levo alpha acetyl methadol, OWRS = Opiate withdrawal rating scale, OWSC = Opiate withdrawal symptom checklist, WSC = Withdrawal symptom checklist, $ = US dollar, ( ) = Completers,

	Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-poäng
	Opioid-positiva urinanalyser	Kvar-stannande	Psyk/abst-symtom	Övrigt	
	*	1. 52% 2. 42%	*	*	*
	*	1. 85% 2. 70%	*	*	*
	1. 56% 2. 71%	1. 32% 2. 20%	*	*	*
	1. 56% 2. 68%	v 20: 1. 52% 2. 42%	*	*	*
	1. 49% 2. 48%	*	*	*	*
	v 11–14: 1. 31% 2. 57%	1. 84% 2. 79%	Abstinensutv; Himmelsbach v 1, 14: 1. 7 p, 2 p 2. 7 p, 2 p	**	30

⇒ = Patientmaterialet förekommer i mer än en studie, * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
Ling et al [38] 1996	150	*	1. Metadon 80 mg/d 2. Metadon 30 mg/d 3. Buprenorfin	*	52
Schottenfeld et al [58,59] 1997 ⇒	58	*	1. Metadon 65 mg/d 2. Metadon 20 mg/d 3. Buprenorfin 4. Buprenorfin	*	24
Rhoades et al [55] 1998	150	**	1. Metadon 80 mg/d samt 2 el 5 besök/v 2. Metadon 50 mg/d samt 2 el 5 besök/v	ja	24
Strain et al [69] 1999	192	Kokain BZD	1. Metadon 80–100 mg/d 2. Metadon 40–50 mg/d	ja	30
Johnson et al [25] 2000	110	*	1. Metadon 60–100 mg/d 2. Metadon 20 mg/d 3. Buprenorfin 4. LAAM	*	17

BDI = Becks depression inventory, BL = Base line, BZD = Bensodiazepines, LAAM = Levo alpha acetyl methadol, OWRS = Opiate withdrawal rating scale, OWSC = Opiate withdrawal symptom checklist, WSC = Withdrawal symptom checklist, $ = US dollar, ( ) = Completers,

Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-poäng
Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	
1. 35% 2. 60%	1. 31% 2. 19%	*	*	*
1. 45% 2. 72%	1. 64% 2. 47%	*	*	*
1. 20% 2. 45%	1. 74% 2. 60%	**	**	27
1. 53% 2. 62%	1. 159 d 2. 157 d	**	Allvarliga biverkningar: 1. 1,2% 2. 0,5%	30
1. 62% 2. 79%	1. 73% 2. 20%	*	>12 konsekutiva kokainnegativa urinanalyser: 1. 38% 2. 14%	*

⇒ = Patientmaterialet förekommer i mer än en studie, * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
LAAM, *ej metaanalys*					
Eissenberg et al [9] 1997	180 (108)	Kokain Alkohol	LAAM 3ggr/v: 1. 100 mg/100 mg/ 140 mg 2. 50 mg/50 mg/ 70 mg 3. 25 mg/25 mg/ 35 mg	nej	17
Oliveto et al [47] 1998	9	Kokain	1. LAAM 330 mg/v 2. LAAM 165 mg/v	ja	16
Jones et al [26] 1998	180 (149)	Kokain	LAAM 3ggr/v: 1. 100/100/140 mg 2. 50/50/70 mg 3. 25/25/35 mg	ja	4
Buprenorfin, *Metaanalys 5.*					
Kosten et al [31] 1992	41	Kokain	1. Buprenorfin 6+/ –2 mg/d 2. Buprenorfin 3 mg/d 3. Buprenorfin 2 mg/d	**	4
Kosten et al [32,33] 1993 ⇒	56	*	1. Metadon 2. Metadon 3. Buprenorfin 6 mg/d 4. Buprenorfin 2 mg/d	*	26

BDI = Becks depression inventory, BL = Base line, BZD = Bensodiazepines, LAAM = Levo alpha acetyl methadol, OWRS = Opiate withdrawal rating scale, OWSC = Opiate withdrawal symptom checklist, WSC = Withdrawal symptom checklist, $ = US dollar, ( ) = Completers,

	Primära effektmått		Sekundära effektmått		
	Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	**Kvalitets-poäng**
	1. 61% 2. 68% 3. 77% 4 konsekutiva opiatfria v: 1. 34% 2. 14% 3. 11%	1. 59% 2. 66% 3. 55%	**	Kokainpos utox: 1. 62% 2. 61% 3. 63%	29
	1. 22% 2. 53%		OWSC: 1. 14 p 2. 16 p	**	27
	1. (71%) 2. (78%) 3. (82%)	1. 76% 2. 86% 3. 87%	**	Kokainpos utox: 1. (60%) 2. (61%) 3. (61%)	26
	1. 37% 2. 27% 3. 37%	1. 82% 2. 70% 3. 63%	**	**	23
	3. 76% 4. 73%				

⇒ = Patientmaterialet förekommer i mer än en studie, * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
Johnson et al [23] 1995	90	*	1. Buprenorfin 8 mg/d 2. Buprenorfin 2 mg/d 3. Placebo	*	2
Johnson et al [24] 1995	99	Kokain	1. Buprenorfin 8 mg/d 2. Buprenorfin 8 mg vad, placebo vad	ja	11
Schottenfeld et al [58,59] 1997 ⇒	58	*	1. Metadon 2. Metadon 3. Buprenorfin 12 mg/d 4. Buprenorfin 4 mg/d	*	24
Ling et al [39] 1998	736 (375)	**	1. Buprenorfin 16 mg/d 2. Buprenorfin 8 mg/d 3. Buprenorfin 4 mg/d 4. Buprenorfin 1 mg/d	ja	16

BDI = Becks depression inventory, BL = Base line, BZD = Bensodiazepines, LAAM = Levo alpha acetyl methadol, OWRS = Opiate withdrawal rating scale, OWSC = Opiate withdrawal symptom checklist, WSC = Withdrawal symptom checklist, $ = US dollar, ( ) = Completers,

Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-poäng
Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	
1. 75% 2. 80%	1. 73% 2. 80%	*	*	*
1. 57% 2. 69%	1. 72% 2. 57%	OWSC: 1. 41p 2. 48 p	Kokainpos utox: 1. 49% 2. 47% ej metaanalys	29
3. 58% 4. 77%	3. 55% 4. 35%	*	*	*
1. 62% 2. 67% 3. 71% 4. 82% 13 konsekutiva neg utox: 1. 27% 2. 18% 3. 14% 4. 9%	1. 61% 2. 52% 3. 51% 4. 40%	Craving: 1. (39 p–23 p) 2. (37 p–21 p) 3. (42 p–18 p) 4. (45 p–28 p)	”Mycket bättre” [staff ratings]: 1. 42% 2. 38% 3. 38% 4. 21%	28

⇒ = Patientmaterialet förekommer i mer än en studie, * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabell II *Opioidantagonister.*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
II a. Antagonister mot kontroll					
Naltrexon mot kontroll, *Metaanalys 6.*					
Curran & Savage [6] 1976	38	**	**	**	36
Hurzeler et al [19] 1976	54	**	1. Naltrexon 350 mg/v 2. Placebo	**	42
Hollister [18] 1978	124	Cannabis Barbiturater Alkohol	1. Naltrexon 350 mg/v 2. Placebo	**	32
Rawson [54] 1979	58	Cannabis Alkohol	1. Naltrexon + beteendeterapi 2. Beteendeterapi	ja	40
Mello et al [41] 1981	12	**	1. Naltrexon 50 mg/d 2. Placebo	**	5
Ladewig et al [34] 1990	20	**	1. Naltrexon 350 mg/v 2. Kontroll	ja	18

BSI = Brief symptoms inventory, BZD = Bensodiazepines, CSS = Craving scale scores, HDRS = Hamilton depression rating scale, MMPI = Minnesota multifactorial personality inventory, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

	Primära effektmått		Sekundära effektmått		
	Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	**Kvalitets-poäng**
	Återfall inkl inter-mittent missb: 1. 16% 2. 39%	1. 10% 2. 10%	**	**	22
	**	5 månader: 1. + 2. 32%	**	**	19
	Pat m > 5 inl prov: 1. 26% 2. 38%	1. 12% 2. 9%	CSS: 1. –22 p – > –38 p 2. –18 p – > –13 p	**	25
	1. 7% 2. 28%	24 veckor: 1. 63% 2. 13%	**	Åter fängelse: 1. 23% 2. 40%	23
	% intag av tillgängl heroin: 1. 5% 2. 90%	1. 100% 2. 100%	**	**	24
	6 veckor: 1. 43% 2. 100%	1. 70 d 2. 50 d	**	**	21

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell II *fortsättning*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
San et al [56] 1991	50	Kokain Cannabis BZD Alkohol	1. Naltrexon 350 mg/v 2. Placebo	ja	26
Lerner et al [36] 1992	31	**	1. Naltrexon 350 mg/v 2. Placebo	ja	8
Shufman et al [61] 1994	32	**	1. Naltrexon 150 mg/v 2. Placebo	ja	12
Gerra et al [13] 1995	152	**	1. Naltrexon 50 mg/d 2. Placebo	ja	12
Cornish et al [5] 1997	51	Kokain Amfetamin Cannabis BZD Alkohol	1. Naltrexon 250 mg/v 2. Kontroll	ja	26

BSI = Brief symptoms inventory, BZD = Bensodiazepines, CSS = Craving scale scores, HDRS = Hamilton depression rating scale, MMPI = Minnesota multifactorial personality inventory, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-poäng
Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	
1. 13% 2. 10%	1. 17% 2. 40%	MMPI – dep symtom: 1. 74 p 2. 65 p	Kokainpos utox: 1. 15% 2. 20%	30
Självrapport: 1. 47% 2. 50%	1. 60% 2. 50%	Svår craving: 1. 20% 2. 81%	**	28
v 12: 1. 64% 2. 81%	1. 50% 2. 56%	BSI-poäng förbättr: 1. 1,3 2. 0,4	**	30
v 12: 1. 6% 2. 56%	1. 91% 2. 75%	HDRS, d 1–8: 1. 38 p–12 p 2. 41 p–37 p	Mötesdeltagande: 1. 67% 2. 3%	27
1. 8% 2. 30%	1. 52% 2. 33%	**	Åter fängelse: 1. 26% 2. 56%	28

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell II *fortsättning*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
II b. Antagonister mot samma antagonister					
Distributionsstudier					
Naltrexon					
Villkorad mot icke villkorad behandling, *ej metaanalys.*					
Preston et al [52] 1999	58	**	1. Naltrexon 350 mg/v [1 kupong för varje konsekutiv dos] 2. Naltrexon 350 mg/v [kupong oberoende av dos] 3. Naltrexon 350 mg/v [kontroll]	ja	12

BSI = Brief symptoms inventory, BZD = Bensodiazepines, CSS = Craving scale scores, HDRS = Hamilton depression rating scale, MMPI = Minnesota multifactorial personality inventory, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

	Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-poäng
	Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	
	1. 14% 2. 27% 3. 24%	1. 42% 2. 22% 3. 4%	**	30 hämtade naltrexon doser: 1. 47% 2. 21% 3. 5%	27

Tabell III *Tilläggsbehandling med antidepressiva.*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
Antidepressiva mot kontroll hos metadonbehandlade patienter					
Tricykliska antidepressiva, *Metaanalys 7.*					
Woody et al [74] 1975	35 (24)	Amfetamin Barbiturater Alkohol	1. Doxepin 100–150 mg/d 2. Placebo	ja	16
Titievsky et al [70] 1982	76 (46)	**	1. Doxepin 200 mg/d 2. Placebo	**	5
Kleber et al [30] 1983	46	**	1. Imipramin 150/225 mg/d 2. Placebo	ja	8

ASI = Addiction severity index, BDI = Becks depression inventory, CGI = Clinical global impressions scale, HDRS = Hamilton depression rating scale, POMS = Profile of mood states, SCL = Symptom check list, ( ) = Completers, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-poäng
Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	
50% av tiden v 1–4: 1. 31% 2. 51%	v 8–16: 1. 59% 2. 33%	HDRS, % symt reduktion: 1. (18 p–7 p), 61% 2. (18 p–15 p), 17% Craving: 1. (2,2 p–0,3 p) 2. (2,2 p–1,3 p)	**	21
**	v 2–5: 1. 57% 2. 69%	HDRS, % symt reduktion: 1. (28 p–19 p), 32% 2. (27 p–23 p), 15% POMS: 1. (104 p–89 p) 2. (111 p–106 p)	CGI- respons: 1. (75%–80%) 2. (31%–46%)	25
Ant pos utox av otillåtna subst/ant dgr i studien v 8: 1. 0,3 2. 0,2	1. 57% 2. 48%	BDI: 1. 15 p–10 p 2. 13 p–10 p HDRS, % symt reduktion: 1. 20 p–10 p, 50% 2. 20 p–11 p, 45% SCL-90: 1. 226 p–174 p 2. 221 p–177 p	**	33

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell III *fortsättning*

Studie	N	Sidomiss-bruk vid inklusion	Preparat	Psyk soc beh	Beh per veckor
Nunes et al [44] 1998	137 (84)	Kokain Cannabis Sedativa Alkohol	1. Imipramin 300 mg/d 2. Placebo	ja	12
Selektiva serotoninåterupptagshämmare, *Metaanalys 7.*					
Landabaso et al [35] 1998	112	**	1. Fluoxetin 20 mg/d 2. Kontroll	ja	26
Petrakis et al [51] 1998	44	Kokain	1. Fluoxetin 50 mg/d 2. Placebo	**	12

ASI = Addiction severity index, BDI = Becks depression inventory, CGI = Clinical global impressions scale, HDRS = Hamilton depression rating scale, POMS = Profile of mood states, SCL = Symptom check list, ( ) = Completers, ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-poäng
Opioid-positiva urinanalyser	**Kvar-stannande**	**Psyk/abst-symtom**	**Övrigt**	
v 8–12: 1. (86%) 2. (98%)	6 v: 1. 57% 2. 67%	HDRS, % symp reduktion: 1. (16 p– 8 p), 50% 2. (16 p–14 p), 12%	CGI- respons: 1. 35% (57%) 2. 6% (7%)	31
**	1. 71% 2. 48%	**	**	28
Ant dagar med heroinmissbruk, pre-post treatm: 1. 2 d – 2 d 2. 6 d – 3 d	1. 87% 2. 81%	HDRS, % symp reduktion: 1. 14 p–8 p, 43% 2. 15 p–7 p, 53%	ASI: 1. 0,17 p–0,11 p 2. 0,21 p–0,15 p	28

Metaanalys 1 *Opioidagonister.*

				Opioidpositiva urinanalyser								CI (95%)	
				Experiment			Kontroll						
		jfr	N	n	a	p	n	a	p	d	SE	lo	hi
Metadon mot kontroll													
1	Dole et al 1969 [8]	1vs2	28	12	10	83%	16	16	100%	2,06	1,60	–1,07	5,19
2	Newman & Whitehill [42] 1979	1vs2	100	50	12	24%	50	31	62%	1,60	0,43	0,75	2,46
3	Gunne & Grönbladh [15] 1981	1vs2	34	17	3	18%	17	14	82%	2,84	0,84	1,19	4,49
4	Yancovitz et al [75] 1991	1vs2	301	149	43	29%	152	91	60%	1,29	0,24	0,81	1,77
5	Vanicheni et al [72] 1991	1vs2	240	120	33	28%	120	64	53%	1,09	0,27	0,56	1,63
6	Strain et al [63] ⇒ 1993	1vs3	165	84	47	56%	81	60	74%	0,80	0,33	0,15	1,45
7	Strain et al [64] ⇒ 1993	2vs3	163	82	56	68%	81	60	74%	0,28	0,34	–0,40	0,95
8	Sees et al [60] 2000	1vs2	179	91	61	67%	88	77	88%	1,21	0,39	0,45	1,96
	Metadon mot kontroll		**1 129**	**605**	**265**	**44%**	**524**	**353**	**67%**	**0,97**	**0,12**	**0,73**	**1,22**
Buprenorfin mot placebo													
9	Johnson et al [23] 1995	1vs3	90	30	23	77%	60	57	95%	1,66	0,69	0,30	3,01
10	Johnson et al [24] 1995	2vs3	120	60	48	80%	60	57	95%	1,44	0,64	0,20	2,69
	Buprenorfin mot placebo		**150**	**90**	**71**	**79%**	**60**	**57**	**95%**	**1,50**	**0,61**	**0,31**	**2,69**
	Agonister mot kontroll		**1 279**	**695**	**336**	**48%**	**584**	**410**	**70%**	**0,92**	**0,12**	**0,69**	**1,15**

Dygnsdos metadon

1 35 mg
2 97 mg
3 uppg saknas
4 80 mg
5 74 mg
6 50 mg
7 20 mg
8 86 mg

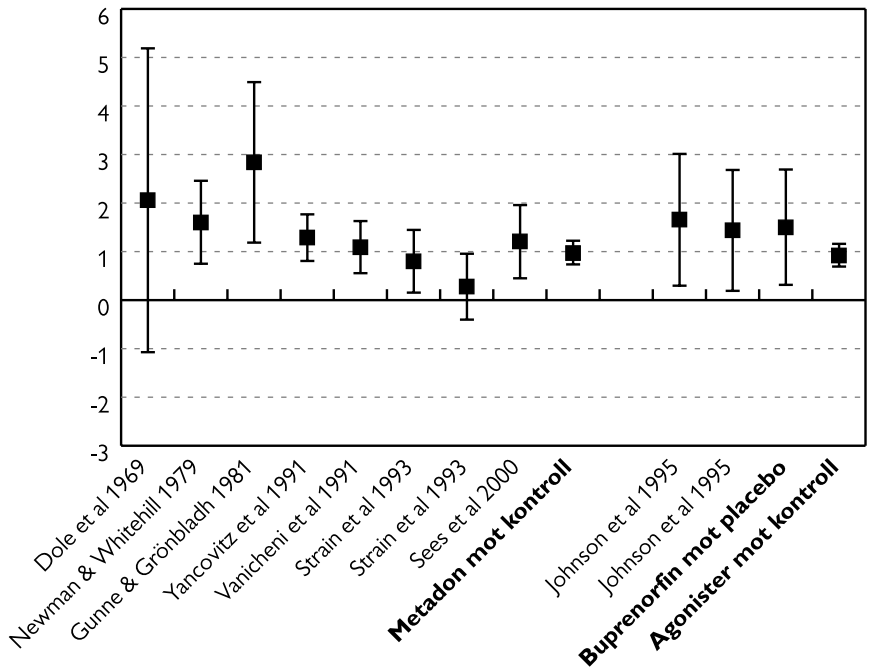
Dygnsdos buprenorfin

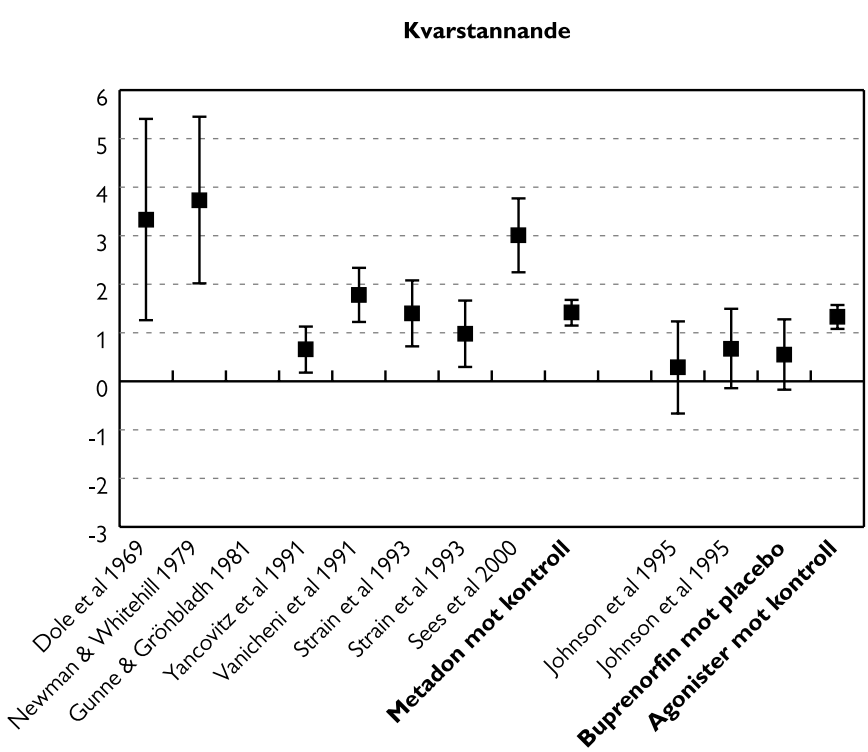
9 8 mg
10 2 mg

⇒ Patientmaterialet ingår i mer än en studie

	Experiment			Kvarstannande Kontroll					CI (95%)	
N	**n**	**a**	**p**	**n**	**a**	**p**	**d**	**SE**	**lo**	**hi**
28	12	9	75%	16	1	6%	3,33	1,06	1,26	5,41
100	50	28	56%	50	1	2%	3,73	0,88	2,02	5,45
301	149	106	71%	152	85	56%	0,66	0,24	0,18	1,13
240	120	91	76%	120	41	34%	1,78	0,29	1,22	2,34
165	84	44	52%	81	17	21%	1,40	0,35	0,72	2,08
162	81	34	42%	81	17	21%	0,98	0,35	0,30	1,67
179	91	77	85%	88	18	20%	3,01	0,39	2,25	3,77
1 094	**587**	**389**	**66%**	**507**	**163**	**32%**	**1,42**	**0,13**	**1,17**	**1,67**
90	30	22	73%	60	40	67%	0,29	0,49	–0,66	1,24
120	60	48	80%	60	40	67%	0,67	0,42	–0,14	1,49
150	**90**	**70**	**78%**	**60**	**40**	**67%**	**0,55**	**0,37**	**–0,17**	**1,28**
1 244	**677**	**459**	**68%**	**567**	**203**	**36%**	**1,33**	**0,12**	**1,09**	**1,56**

Opioidpositiva urinanalyser




Kvarstannande
6
5
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
Dole et al 1969
Newman & Whitehill 1979
Gunne & Grönbladh 1981
Yancovitz et al 1991
Vanicheni et al 1991
Strain et al 1993
Strain et al 1993
Sees et al 2000
Metadon mot kontroll
Johnson et al 1995
Johnson et al 1995
Buprenorfin mot placebo
Agonister mot kontroll

Metaanalys 2 *Opioidagonister.*

				Opioidpositiva urinanalyser								CI (95%)	
				Experiment			Kontroll						
		jfr	N	n	a	p	n	a	p	d	SE	lo	hi
Metadon mot LAAM													
1	Jaffe & Senay 1971	1vs2	10	5	1	20%	5	1	20%	0,00	1,33	–2,61	2,61
2	Jaffe et al 1972	1vs2	34	15	4	27%	19	10	53%	1,04	0,71	–0,36	2,44
3	Ling et al 1976≠	1vs3											
4	Ling et al 1976≠	2vs3											
5	Savage et al 1976	1vs2	99	52	3	6%	47	4	9%	0,38	0,74	–1,07	1,84
6	Panell et al 1977≠	1vs3											
7	Panell et al 1977≠	2vs3											
8	Freedman & Czertko 1981	1vs2	48	24	11	46%	24	7	29%	–0,69	0,59	–1,85	0,48
9	Karp-Gelernter et al 1982	1vs2	95	46	22	48%	49	26	53%	0,21	0,41	–0,59	1,00
10	Johnson et al 2000≠	1vs3	110	55	34	62%	55	29	53%	–0,37	0,38	–1,12	0,39
11	Johnson et al 2000	2vs3	110	55	44	80%	55	29	53%	–1,25	0,43	–2,08	–0,41
	Metadon mot LAAM		**451**	**252**	**119**	**47%**	**199**	**77**	**39%**	**–0,35**	**0,19**	**–0,72**	**0,03**
	Metadon 50–100 mg mot LAAM 75–115 mg≠		**110**	**55**	**34**	**62%**	**55**	**29**	**53%**	**–0,37**	**0,38**	**–1,12**	**0,39**

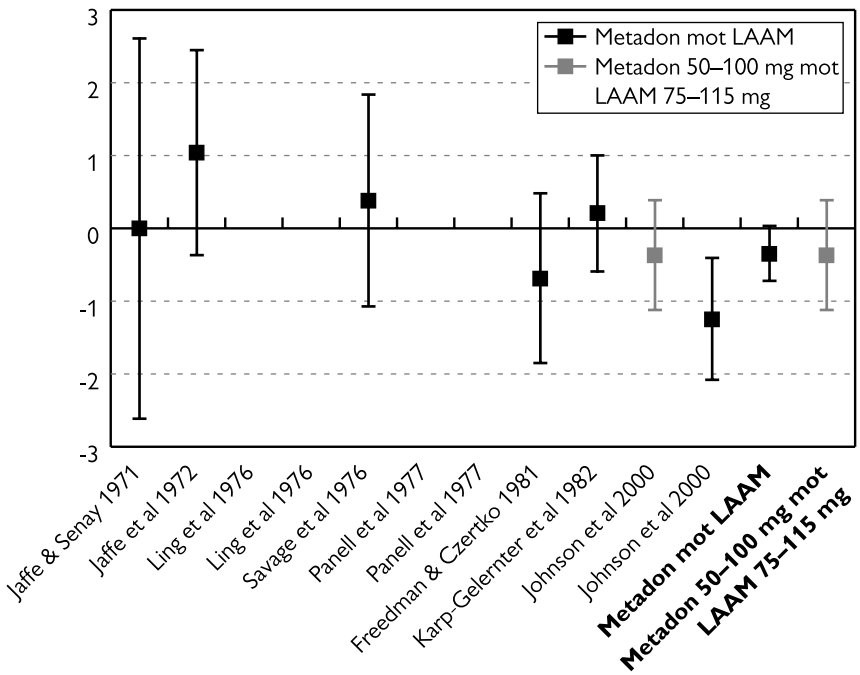
Dygnsdos metadon/mot LAAM 3 ggr i veckan

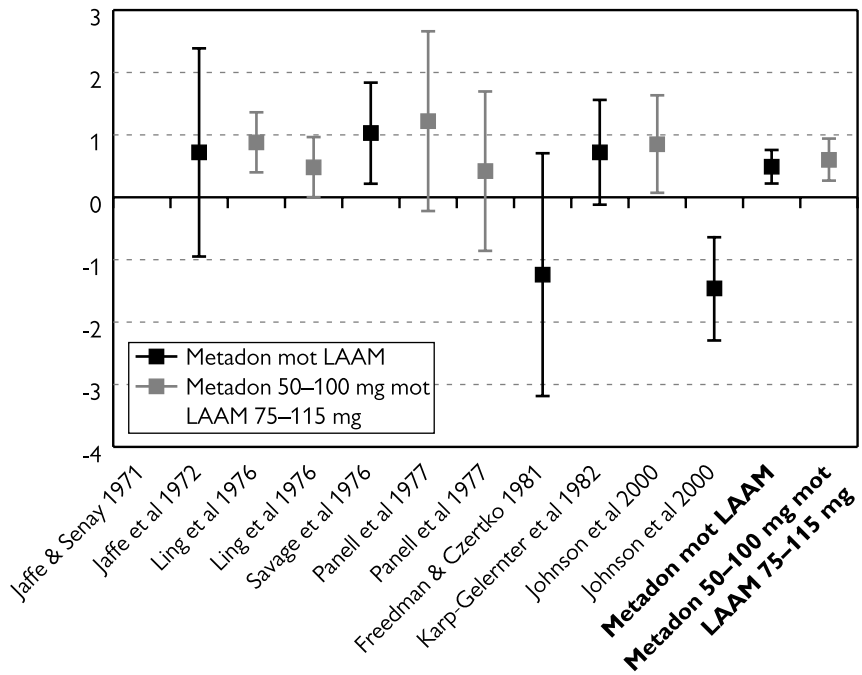
1 68 mg/60 mg lörd, metadon 50 mg övr dgr
2 30–80 mg/36–80 mg
3 100 mg/80 mg
4 50 mg/80 mg
5 uppg saknas/uppg saknas
6 100 mg/80 mg
7 50 mg/80 mg
8 26 mg/14 mg
9 uppg saknas/uppg saknas
10 60–100 mg/75–115 mg
11 20 mg/75–115 mg

≠ Metadon 50–100 mg mot LAAM 75–115 mg

	Experiment			Kvarstannande Kontroll					CI (95%)	
N	**n**	**a**	**p**	**n**	**a**	**p**	**d**	**SE**	**lo**	**hi**
34	15	13	87%	19	14	74%	0,72	0,85	–0,95	2,39
284	142	74	52%	142	44	31%	0,88	0,25	0,40	1,36
284	142	60	42%	142	44	31%	0,48	0,25	0,00	0,97
99	52	31	60%	47	16	34%	1,03	0,41	0,22	1,84
40	20	17	85%	20	12	60%	1,22	0,74	–0,22	2,66
40	20	14	70%	20	12	60%	0,42	0,65	–0,85	1,69
48	24	1	4%	24	4	17%	–1,24	0,99	–3,18	0,71
95	46	21	46%	49	14	29%	0,72	0,43	–0,11	1,56
110	55	40	73%	55	29	53%	0,85	0,40	0,07	1,64
110	55	11	20%	55	29	53%	–1,46	0,43	–2,29	–0,63
927	**571**	**282**	**49%**	**356**	**133**	**37%**	**0,49**	**0,14**	**0,22**	**0,76**
596	**379**	**205**	**54%**	**217**	**85**	**39%**	**0,60**	**0,17**	**0,26**	**0,94**

Opioidpositiva urinanalyser




Kvarstannande
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
Metadon mot LAAM
Metadon 50–100 mg mot LAAM 75–115 mg
Jaffe & Senay 1971
Jaffe et al 1972
Ling et al 1976
Ling et al 1976
Savage et al 1976
Panell et al 1977
Panell et al 1977
Freedman & Czertko 1981
Karp-Gelernter et al 1982
Johnson et al 2000
Johnson et al 2000
Metadon mot LAAM
Metadon 50–100 mg mot LAAM 75–115 mg

Metaanalys 3 *Opioidagonister.*

				Opioidpositiva urinanalyser								CI (95%)	
				Experiment			Kontroll						
		jfr	N	n	a	p	n	a	p	d	SE	lo	hi
Metadon mot buprenorfin													
1	Bickel et al 1988	1vs2											
2	Johnson et al 1992†	1vs3	107	54	30	56%	53	25	47%	–0,33	0,38	–1,08	0,42
3	Johnson et al 1992	2vs3	108	55	39	71%	53	25	47%	–0,98	0,40	–1,77	–0,20
4	Kosten et al 1993 ⇒	1vs3	63	35	17	49%	28	21	75%	1,11	0,54	0,05	2,17
5	Kosten et al 1993 ⇒	1vs4	63	35	17	49%	28	20	71%	0,94	0,53	–0,10	1,97
6	Kosten et al 1993 ⇒	2vs3	62	34	16	47%	28	21	75%	1,17	0,54	0,10	2,23
7	Kosten et al 1993 ⇒	2vs4	62	34	16	47%	28	20	71%	0,99	0,53	–0,04	2,03
8	Strain et al 1994† ⇒	1vs2	164	80	38	48%	84	46	55%	0,29	0,31	–0,32	0,90
9	Ling et al 1996†	1vs3	150	75	26	35%	75	43	57%	0,92	0,33	0,26	1,57
10	Ling et al 1996	2vs3	150	75	45	60%	75	43	57%	–0,11	0,33	-0,75	0,54
11	Schottenfeld et al 1997† ⇒	1vs3	57	28	13	46%	29	17	59%	0,47	0,53	–0,55	1,50
12	Schottenfeld et al 1997 ⇒	1vs4	57	28	13	46%	29	22	76%	1,24	0,56	0,13	2,34
13	Schottenfeld et al 1997 ⇒	2vs3	59	30	22	73%	29	16	55%	–0,77	0,54	–1,84	0,29
14	Schottenfeld et al 1997 ⇒	2vs4	59	30	22	73%	29	22	76%	0,13	0,58	–1,02	1,27
15	Fischer et al 1999†	1vs2	60	31	25	81%	29	22	76%	–0,27	0,61	–1,46	0,93
16	Johnson et al 2000†	1vs3	110	55	34	62%	55	34	62%	0,00	0,39	–0,76	0,76
17	Johnson et al 2000	2vs3	110	55	44	80%	55	34	62%	–0,88	0,43	–1,72	–0,04
	Metadon mot buprenorfin		**1 145**	**607**	**349**	**57%**	**538**	**313**	**58%**	**0,03**	**0,12**	**–0,21**	**0,26**
	Metadon 54–100 mg mot buprenorfin 8–14 mg†		**648**	**323**	**166**	**51%**	**325**	**187**	**58%**	**0,25**	**0,16**	**–0,06**	**0,56**

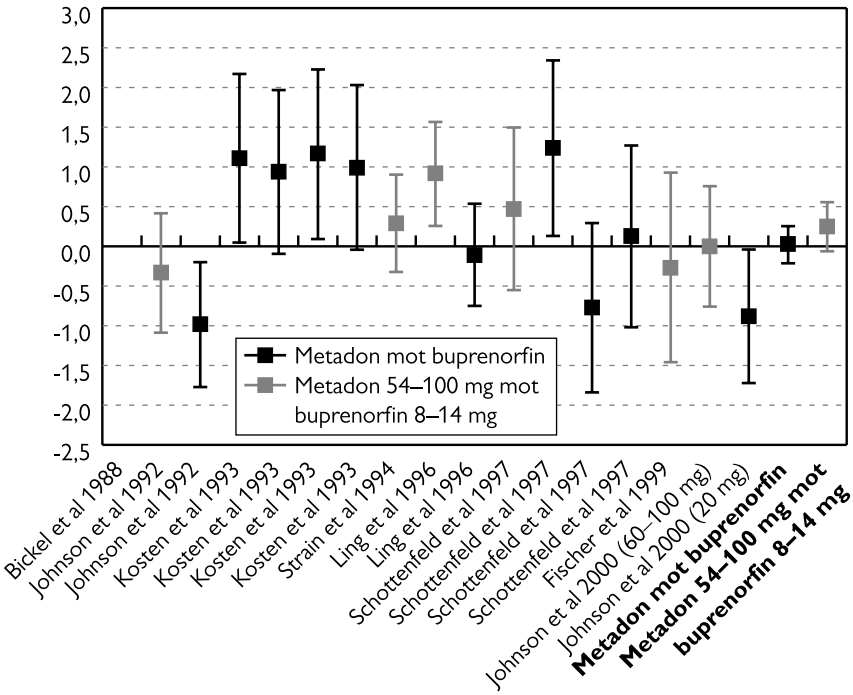
Dygnsdos metadon resp buprenorfin

1	30 resp 2 mg	7	35 resp 2 mg	13	20 resp 12 mg
2	60 resp 8 mg	8	54 resp 9 mg	14	20 resp 4 mg
3	20 resp 8 mg	9	80 resp 8 mg	15	80 resp 8 mg
4	65 resp 6 mg	10	30 resp 8 mg	16	60–100 resp 7–14 mg
5	65 resp 2 mg	11	65 resp 12 mg	17	20 resp 7–14 mg
6	35 resp 6 mg	12	65 resp 4 mg		

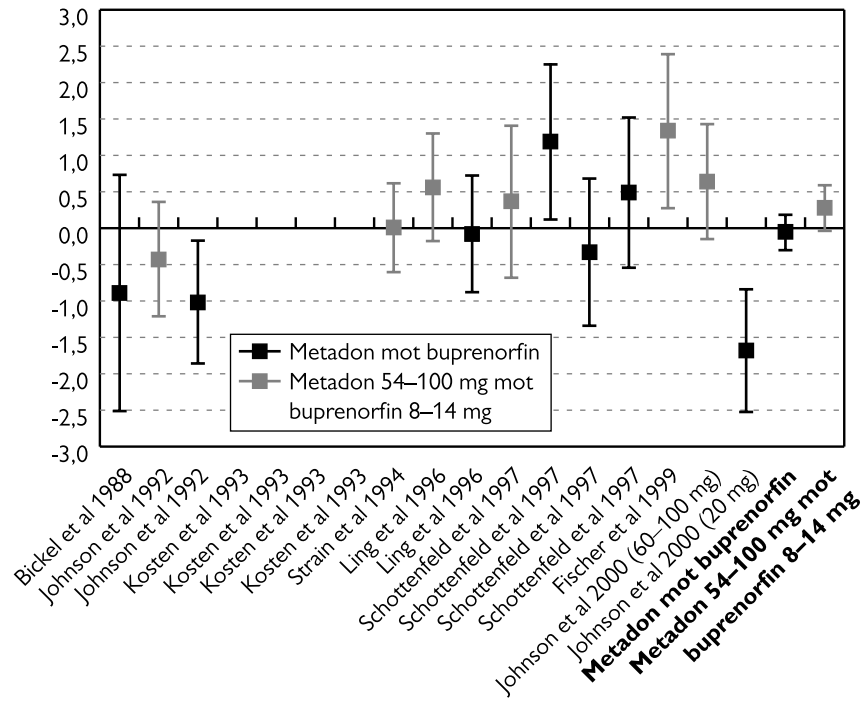
† Metadon 54–100 mg mot buprenorfin 8–14 mg
⇒ Patientmaterialet ingår i mer än en studie

	Experiment			Kontroll			Kvarstannande		CI (95%)	
N	**n**	**a**	**p**	**n**	**a**	**p**	**d**	**SE**	**lo**	**hi**
45	23	18	78%	22	20	91%	–0,89	0,83	–2,51	0,73
107	54	17	31%	53	22	42%	–0,43	0,40	–1,21	0,36
108	55	11	20%	53	22	42%	–1,02	0,43	–1,86	–0,17
164	80	45	56%	84	47	56%	0,01	0,31	–0,60	0,62
150	75	23	31%	75	15	20%	0,56	0,38	–0,18	1,30
150	75	14	19%	75	15	20%	–0,08	0,41	–0,88	0,72
57	28	18	64%	29	16	55%	0,37	0,53	–0,68	1,41
57	28	18	64%	29	10	34%	1,19	0,54	0,12	2,25
59	30	14	47%	29	16	55%	–0,33	0,51	–1,34	0,68
59	30	14	47%	29	10	34%	0,49	0,53	–0,54	1,52
60	31	22	71%	29	11	38%	1,34	0,54	0,28	2,39
110	55	40	73%	55	32	58%	0,64	0,40	–0,15	1,43
110	55	11	20%	55	32	58%	–1,68	0,43	–2,52	–0,84
1 065	**561**	**233**	**42%**	**504**	**216**	**43%**	**–0,05**	**0,12**	**–0,30**	**0,19**
648	**323**	**165**	**51%**	**325**	**143**	**44%**	**0,28**	**0,16**	**–0,03**	**0,59**

Opioidpositiva urinanalyser



Kvarstannande



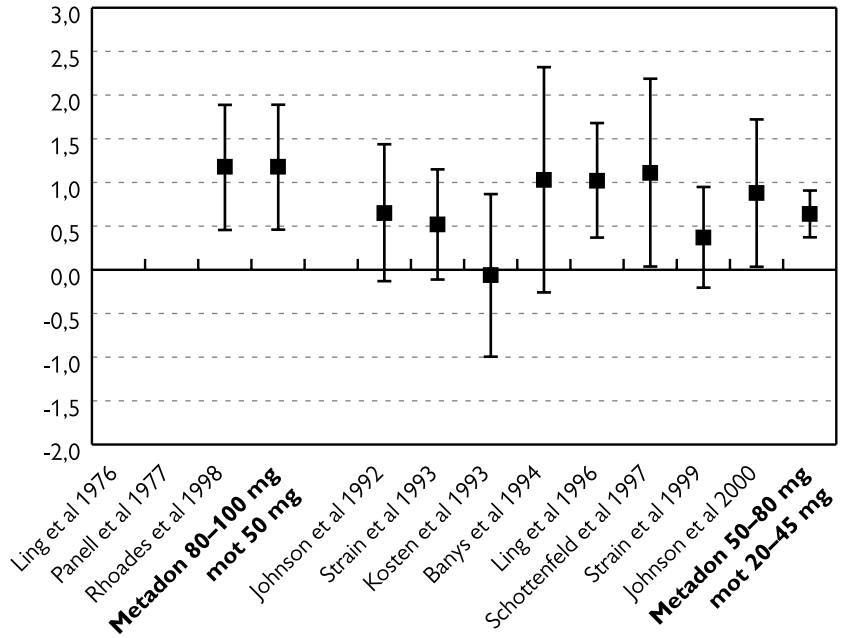
Metaanalys 4 *Opioidagonister.*

				Opioidpositiva urinanalyser								CI (95%)	
				Experiment			Kontroll						
		jfr	N	n	a	p	n	a	p	d	SE	lo	hi
Dosstudier Metadon													
80–100 mg mot 50 mg													
1	Ling et al 1976	1vs2											
2	Panell et al 1977	1vs2											
3	Rhoades et al 1998	1vs2	150	75	15	20%	75	34	45%	1,18	0,37	0,46	1,89
	80–100 mg mot 50 mg		**150**	**75**	**15**	**20%**	**75**	**34**	**45%**	**1,18**	**0,37**	**0,46**	**1,89**
50–80 mg mot 20–45 mg													
4	Johnson et al 1992	1vs2	109	54	30	56%	55	39	71%	0,65	0,40	–0,13	1,44
5	Strain et al 1993 ⇒	1vs2	166	84	47	56%	82	56	68%	0,52	0,32	–0,11	1,15
6	Kosten et al 1993 ⇒	1vs2	69	35	17	49%	34	16	47%	–0,06	0,48	–0,99	0,87
7	Banys et al 1994	1vs2	38	19	6	32%	19	11	58%	1,03	0,66	–0,26	2,32
8	Ling et al 1996	1vs2	150	75	26	35%	75	45	60%	1,02	0,34	0,37	1,68
9	Schottenfeld et al 1997 ⇒	1vs2	58	28	13	46%	30	22	73%	1,11	0,55	0,04	2,19
10	Strain et al 1999	1vs2	192	95	50	53%	97	60	62%	0,37	0,29	–0,20	0,95
11	Johnson et al 2000	1vs2	110	55	34	62%	55	44	80%	0,88	0,43	0,04	1,72
	50–80 mg mot 20–45 mg		**892**	**445**	**223**	**50%**	**447**	**293**	**66%**	**0,64**	**0,14**	**0,37**	**0,91**

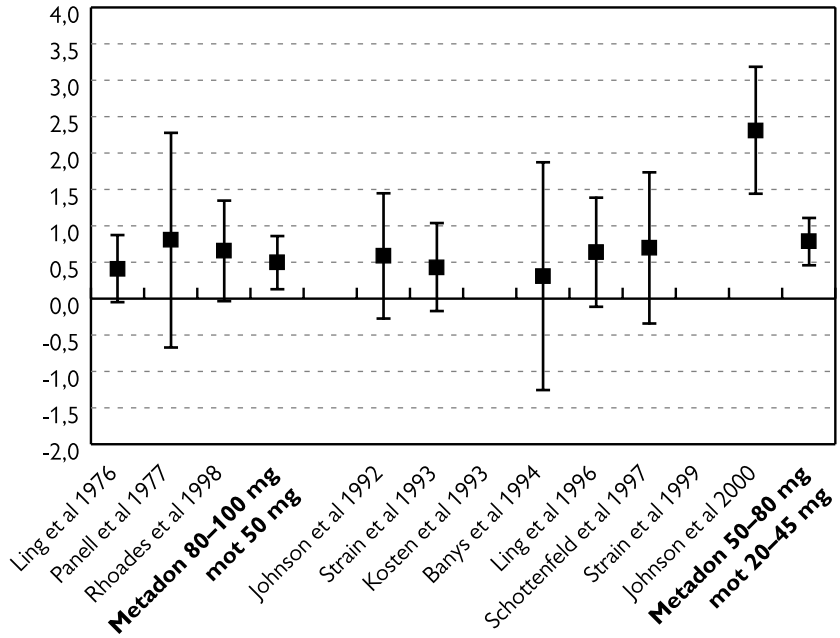
⇒ Patientmaterialet ingår i mer än en studie

	Experiment			Kvarstannande Kontroll					CI (95%)	
N	**n**	**a**	**p**	**n**	**a**	**p**	**d**	**SE**	**lo**	**hi**
288	142	74	52%	146	61	42%	0,41	0,24	–0,05	0,88
40	20	17	85%	20	14	70%	0,81	0,75	–0,67	2,28
150	75	56	75%	75	45	60%	0,66	0,35	–0,03	1,35
478	**237**	**147**	**62%**	**241**	**120**	**50%**	**0,50**	**0,19**	**0,13**	**0,86**
109	54	17	31%	55	11	20%	0,59	0,44	–0,27	1,45
166	84	44	52%	82	34	41%	0,43	0,31	–0,17	1,04
38	19	16	84%	19	15	79%	0,31	0,80	–1,25	1,87
150	75	23	31%	75	14	19%	0,64	0,38	–0,11	1,39
58	28	18	64%	30	14	47%	0,70	0,53	–0,34	1,73
110	55	40	73%	55	11	20%	2,31	0,45	1,44	3,19
631	**315**	**158**	**50%**	**316**	**99**	**31%**	**0,79**	**0,17**	**0,46**	**1,11**

Opioidpositiva urinanalyser



Kvarstannande



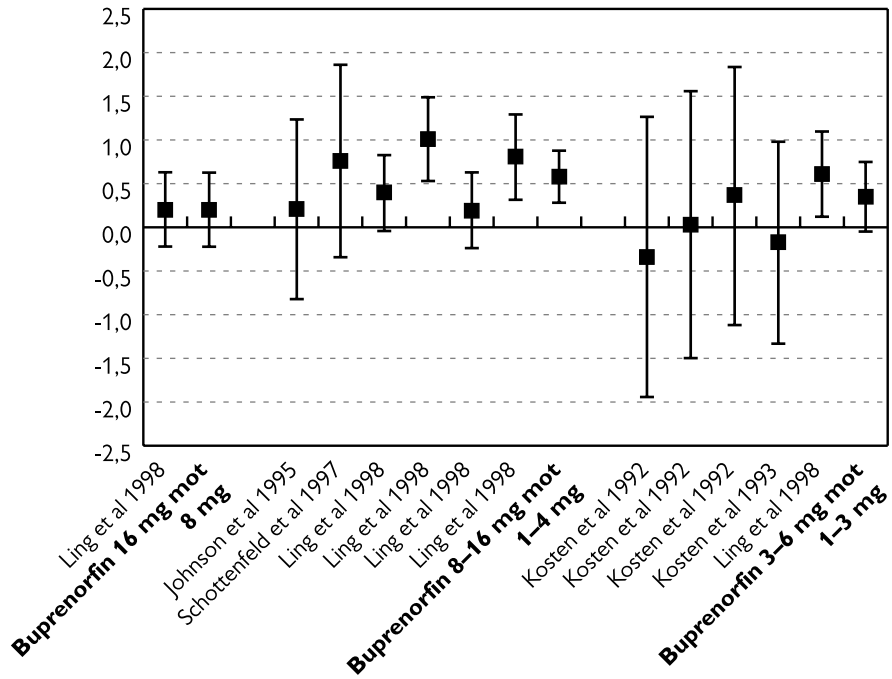
Metaanalys 5 *Opioidagonister.*

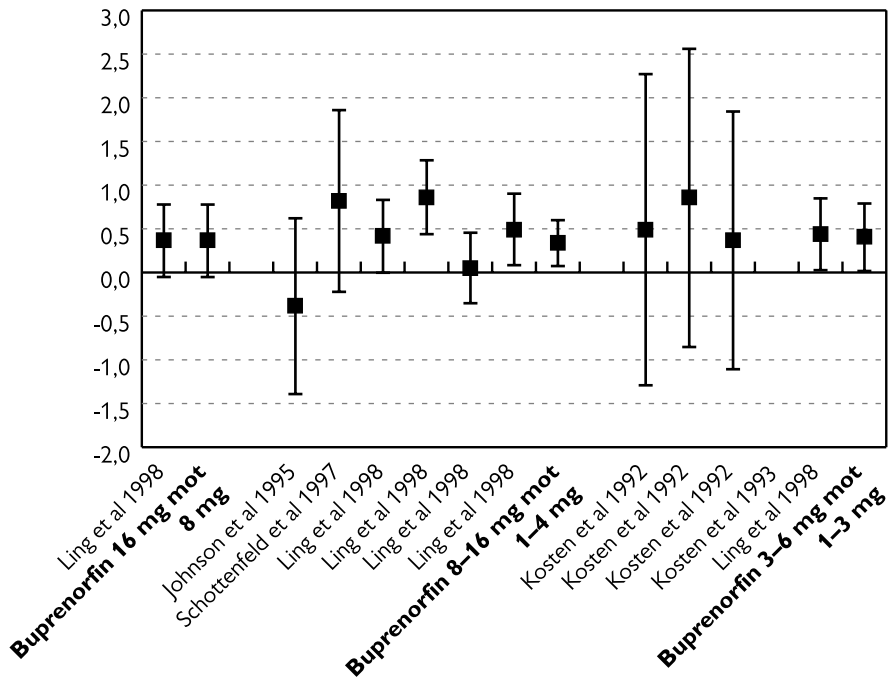
				Opioidpositiva urinanalyser								CI (95%)	
				Experiment			Kontroll						
		jfr	N	n	a	p	n	a	p	d	SE	lo	hi
Dosstudier Buprenorfin													
16 mg mot 8 mg													
1	Ling et al 1998	1vs2	370	180	112	62%	190	127	67%	0,20	0,22	–0,22	0,63
	16 mg mot 8 mg		**370**	**180**	**112**	**62%**	**190**	**127**	**67%**	**0,20**	**0,22**	**–0,22**	**0,63**
8–16 mg mot 1–4 mg													
2	Johnson et al 1995	1vs2	90	30	23	77%	60	48	80%	0,21	0,53	–0,82	1,24
3	Schottenfeld et al 1997 ⇒	3vs4	58	29	17	59%	29	22	76%	0,76	0,56	–0,34	1,86
4	Ling et al 1998	1vs3	363	180	112	62%	183	130	71%	0,40	0,22	–0,04	0,83
5	Ling et al 1998	1vs4	363	180	112	62%	183	150	82%	1,01	0,24	0,53	1,49
6	Ling et al 1998	2vs3	373	190	127	67%	183	130	71%	0,19	0,22	–0,24	0,63
7	Ling et al 1998	2vs4	373	190	127	67%	183	150	82%	0,81	0,25	0,32	1,29
	8–16 mg mot 1–4 mg		**884**	**429**	**279**	**65%**	**455**	**350**	**77%**	**0,58**	**0,15**	**0,29**	**0,88**
3–6 mg mot 1–3 mg													
8	Kosten et al 1992	1vs2	25	11	4	36%	14	4	29%	–0,34	0,82	–1,94	1,27
9	Kosten et al 1992	1vs3	27	11	4	36%	16	6	38%	0,03	0,78	–1,49	1,56
10	Kosten et al 1992	2vs3	30	14	4	29%	16	6	38%	0,37	0,75	–1,11	1,84
11	Kosten et al 1993 ⇒	3vs4	56	28	21	75%	28	20	71%	–0,17	0,59	–1,33	0,98
12	Ling et al 1998	3vs4	366	183	130	71%	183	150	82%	0,61	0,25	0,12	1,10
	3–6 mg mot 1–3 mg	**1vs2**	**477**	**236**	**159**	**67%**	**241**	**180**	**75%**	**0,35**	**0,20**	**–0,04**	**0,75**

⇒ Patientmaterialet ingår i mer än en studie

	Experiment			Kvarstannande Kontroll					CI (95%)	
N	**n**	**a**	**p**	**n**	**a**	**p**	**d**	**SE**	**lo**	**hi**
370	180	110	61%	190	99	52%	0,37	0,21	–0,05	0,78
370	**180**	**110**	**61%**	**190**	**99**	**52%**	**0,37**	**0,21**	**–0,05**	**0,78**
90	30	22	73%	60	48	80%	–0,38	0,51	–1,39	0,62
58	29	16	55%	29	10	34%	0,82	0,53	–0,22	1,86
363	180	110	61%	183	93	51%	0,42	0,21	0,00	0,83
363	180	110	61%	183	73	40%	0,86	0,21	0,44	1,28
373	190	99	52%	183	93	51%	0,05	0,21	–0,35	0,46
373	190	99	52%	183	73	40%	0,49	0,21	0,08	0,90
884	**429**	**247**	**58%**	**455**	**224**	**49%**	**0,34**	**0,14**	**0,07**	**0,60**
25	11	9	82%	14	10	71%	0,49	0,91	–1,29	2,27
27	11	9	82%	16	10	63%	0,86	0,87	–0,85	2,56
30	14	10	71%	16	10	63%	0,37	0,75	–1,11	1,84
366	183	93	51%	183	73	40%	0,44	0,21	0,03	0,85
421	**208**	**112**	**54%**	**213**	**93**	**44%**	**0,41**	**0,20**	**0,02**	**0,79**

Opioidpositiva urinanalyser




Kvarstannande
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
-0,5
-1,0
-1,5
-2,0
Ling et al 1998
Buprenorfin 16 mg mot 8 mg
Johnson et al 1995
Schottenfeld et al 1997
Ling et al 1998
Ling et al 1998
Ling et al 1998
Ling et al 1998
Buprenorfin 8–16 mg mot 1–4 mg
Kosten et al 1992
Kosten et al 1992
Kosten et al 1992
Kosten et al 1993
Ling et al 1998
Buprenorfin 3–6 mg mot 1–3 mg

Metaanalys 6 *Opioidantagonister.*

			Opioidpositiva urinanalyser									
			Experiment			Kontroll					CI (95%)	
		jfr	N	n	a	p	n	a	p	d	SE	lo	hi
Naltrexon mot kontroll													
1	Curran & Savage 1976	1vs2	38	19	3	16%	19	7	37%	0,46	0,33	–0,18	1,11
2	Hurzeler et al 1976	1vs2	54										
3	Hollister 1978	1vs2	124	60	16	27%	64	24	38%	0,85	0,36	0,14	1,56
4	Rawson et al 1979	1vs2	58	43	3	7%	15	4	27%	0,70	0,28	0,15	1,25
5	Mello et al 1981§	1vs2	12	3	0	0%	9	8	89%	10,04	2,36	5,41	14,67
6	Ladewig et al 1990	1vs2	20	15	6	40%	5	5	100%	0,87	0,54	–0,18	1,92
7	San et al 1991	1vs2	50	28	4	14%	22	2	9%	–0,50	0,29	–1,07	0,07
8	Lerner et al 1992	1vs2	31	15	7	47%	16	8	50%	0,06	0,36	–0,64	0,77
9	Shufman et al 1994	1vs2	32	16	10	63%	16	13	81%	0,40	0,36	–0,30	1,10
10	Gerra et al 1995§	1vs2	152	100	6	6%	52	29	56%	9,17	0,31	8,56	9,78
11	Cornish et al 1997	1vs2	51	34	3	9%	17	5	29%	0,57	0,29	0,00	1,14
	Naltrexon mot kontroll		**568**	**333**	**58**	**17%**	**235**	**105**	**45%**	**1,50**	**0,11**	**1,28**	**1,71**
	Ej Mello och Gerra§		**404**	**230**	**52**	**23%**	**174**	**68**	**39%**	**0,38**	**0,12**	**0,15**	**0,61**

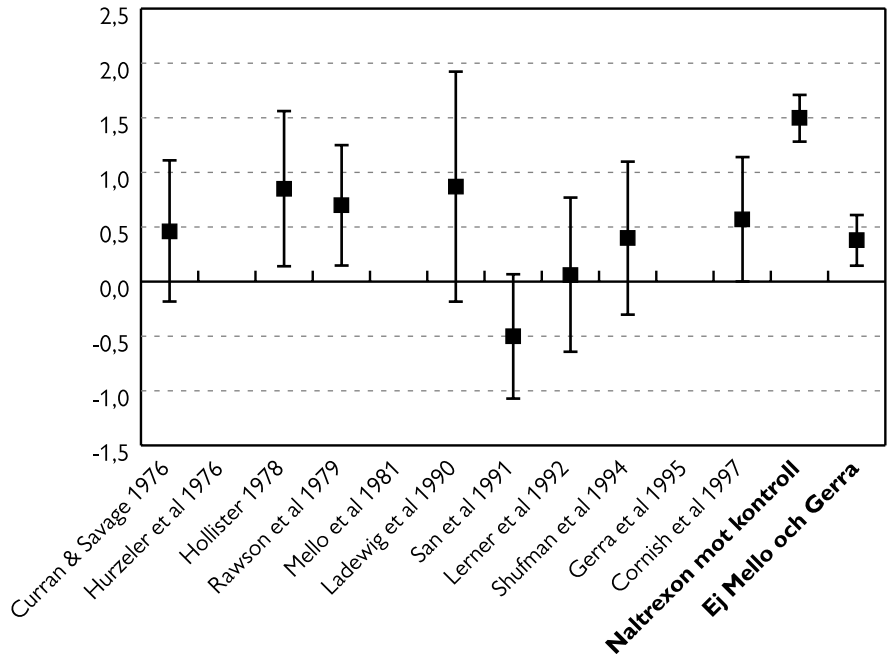
Naltrexon

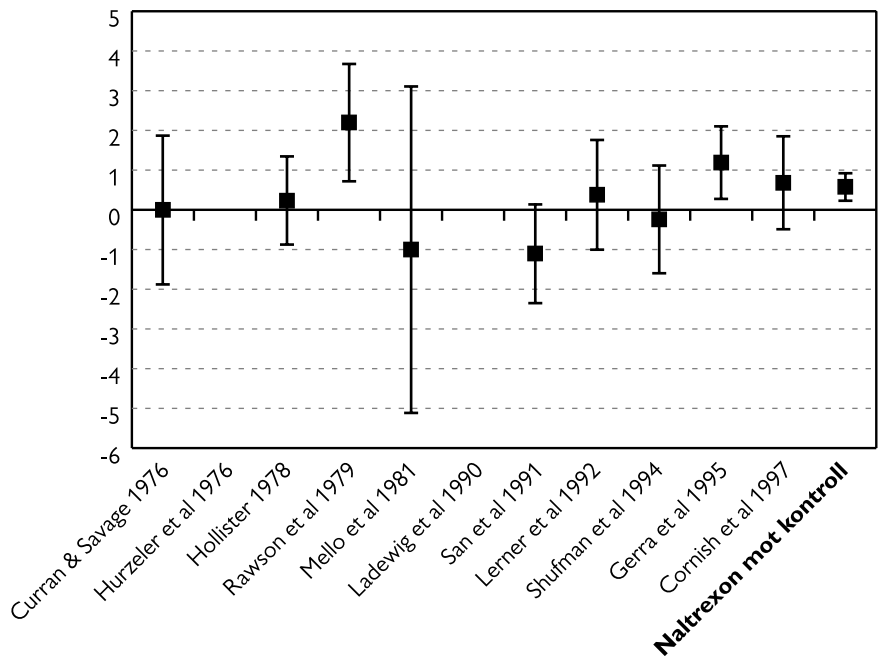
1 Uppg saknas
2 350 mg per vecka
3 350 mg per vecka
4 Uppg saknas
5 50 mg per dag
6 350 mg per vecka
7 350 mg per vecka
8 350 mg per vecka
9 150 mg per vecka
10 50 mg per dag
11 250 mg per vecka

§ Mellow och Gerra exkluderade pga parametriska utfallskriterier.

	Experiment			Kvarstannande Kontroll					CI (95%)	
N	**n**	**a**	**p**	**n**	**a**	**p**	**d**	**SE**	**lo**	**hi**
38	19	2	11%	19	2	11%	0,00	0,96	–1,87	1,87
124	60	7	12%	64	6	9%	0,23	0,57	–0,88	1,35
58	43	27	63%	15	2	13%	2,20	0,76	0,72	3,68
12	3	3	100%	9	9	100%	–1,00	2,10	–5,11	3,11
50	28	5	18%	22	9	41%	–1,10	0,64	–2,35	0,14
31	15	9	60%	16	8	50%	0,38	0,70	–1,00	1,76
32	16	8	50%	16	9	56%	–0,24	0,69	–1,59	1,11
152	100	91	91%	52	39	75%	1,19	0,46	0,28	2,10
51	34	18	53%	17	6	35%	0,68	0,60	–0,48	1,85
548	**318**	**170**	**53%**	**230**	**90**	**39%**	**0,58**	**0,18**	**0,23**	**0,92**

Opioidpositiva urinanalyser




Kvarstannande
5
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
Curran & Savage 1976
Hurzeler et al 1976
Hollister 1978
Rawson et al 1979
Mello et al 1981
Ladewig et al 1990
San et al 1991
Lerner et al 1992
Shufman et al 1994
Gerra et al 1995
Cornish et al 1997
Naltrexon mot kontroll

Metaanalys 7 *Tilläggsbehandling med antidepressiva.*

			Opioidpositiva urinanalyser									
			Experiment			Kontroll					CI (95%)	
		jfr	N	n	a	p	n	a	p	d	SE	lo	hi
Tricyklika mot placebo													
1	Woody et al 1975	1vs2	35	17	5	29%	18	9	50%	–0,82	0,69	-2,17	0,53
2	Titievsky et al 1982	1vs2											
3	Kleber et al 1983	1vs2											
4	Nunes et al 1998	1vs2	137	74	64	86%	63	62	98%	–1,91	0,89	–3,66	–0,17
	Tricyklica		**172**	**91**	**69**	**76%**	**81**	**71**	**88%**	**–0,79**	**0,41**	**–1,59**	**0,01**
SSRI mot placebo													
5	Landabaso et al 1998	1vs2											
6	Petrakis et al 1998	1vs2											
	SSRI												
	Antidepressiva		**172**	**91**	**69**	**76%**	**81**	**71**	**88%**	**–0,79**	**0,41**	**–1,59**	**0,01**

			Depressiv symtomreduktion									
			Experiment			Kontroll					CI (95%)	
		jfr	N	n	a	p	n	a	p	d	SE	lo	hi
Tricyklika mot placebo													
1	Woody et al 1975	1vs2	35	17	10	59%	18	3	17%	1,82	0,76	0,33	3,32
2	Titievsky et al 1982	1vs2	54	37	12	32%	39	6	15%	0,93	0,55	–0,15	2,01
3	Kleber et al 1983	1vs2	46	23	12	52%	23	10	43%	0,33	0,58	–0,80	1,47
4	Nunes et al 1998	1vs2	137	74	37	50%	63	8	13%	1,88	0,43	1,02	2,73
	Tricyklika		**294**	**151**	**71**	**47%**	**143**	**27**	**19%**	**1,33**	**0,27**	**0,80**	**1,85**
SSRI mot placebo													
5	Landabaso et al 1998	1vs2											
6	Petrakis et al 1998	1vs2	54	23	10	43%	31	16	52%	–0,31	0,54	–1,38	0,75
	SSRI		**54**	**23**	**10**	**43%**	**31**	**16**	**52%**	**–0,31**	**0,54**	**–1,38**	**0,75**
	Antidepressiva		**348**	**174**	**81**	**47%**	**174**	**43**	**25%**	**0,97**	**0,23**	**0,52**	**1,42**

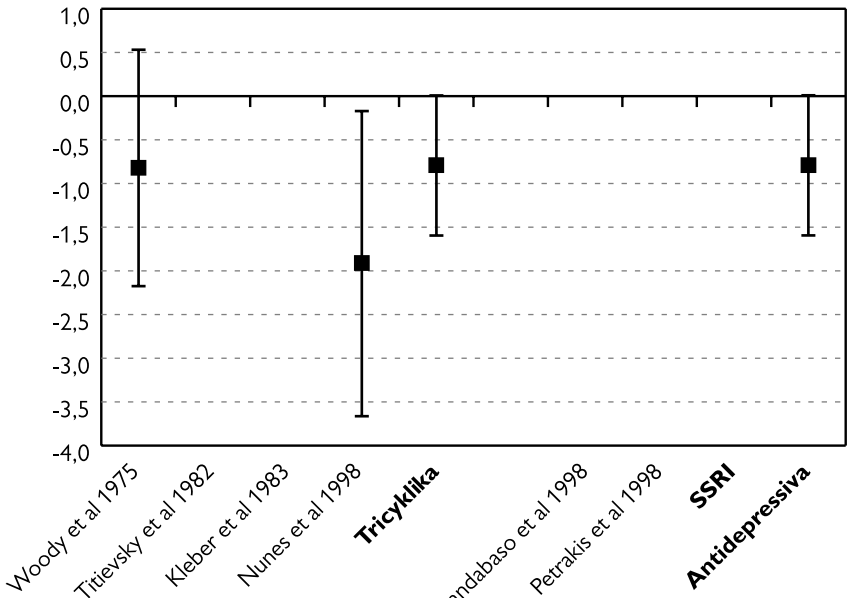
Dygnsdos antidepressiva

1 Doxepin 100–150 mg
2 Doxepin 200 mg
3 Imipramin 150/225 mg
4 Imipramin 300 mg
5 Fluoxetin 20 mg
6 Fluoxetin 50 mg

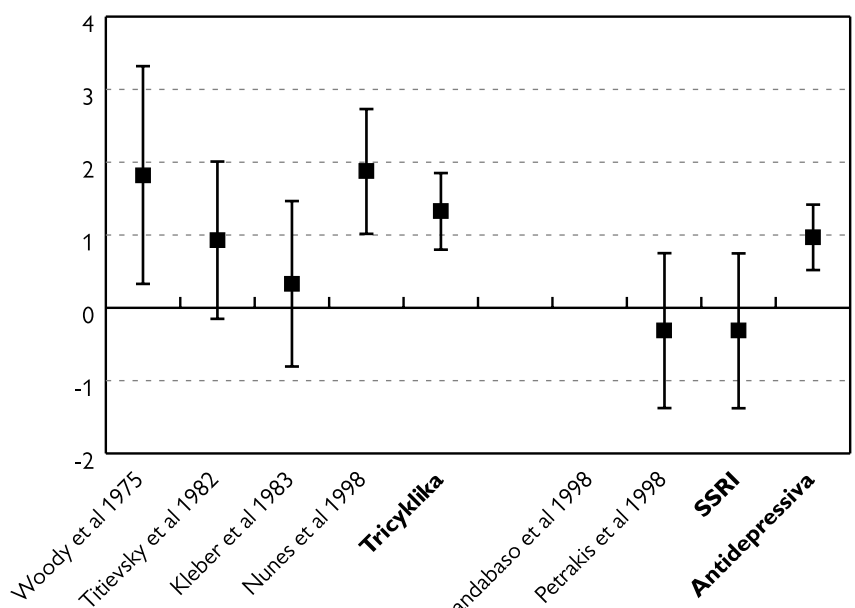
	Experiment			Kvarstannande Kontroll					CI (95%)	
N	**n**	**a**	**p**	**n**	**a**	**p**	**d**	**SE**	**lo**	**hi**
35	17	10	59%	18	6	33%	0,99	0,68	–0,34	2,32
54	37	21	57%	39	27	69%	–0,52	0,47	–1,45	0,40
46	23	13	57%	23	11	48%	0,33	0,58	–0,80	1,47
137	74	42	57%	63	42	67%	–0,41	0,35	–1,10	0,28
294	**151**	**86**	**57%**	**143**	**86**	**60%**	**–0,13**	**0,24**	**–0,59**	**0,33**
112	56	40	71%	56	27	48%	0,97	0,39	0,20	1,74
44	23	20	87%	21	17	81%	0,41	0,78	–1,13	1,95
156	**79**	**60**	**76%**	**77**	**44**	**57%**	**0,85**	**0,35**	**0,17**	**1,53**
450	**230**	**146**	**63%**	**220**	**130**	**59%**	**0,18**	**0,19**	**–0,19**	**0,56**

	Experiment			Kontroll					CI (95%)	
N	**n**	**a**	**p**	**n**	**a**	**p**	**d**	**SE**	**lo**	**hi**

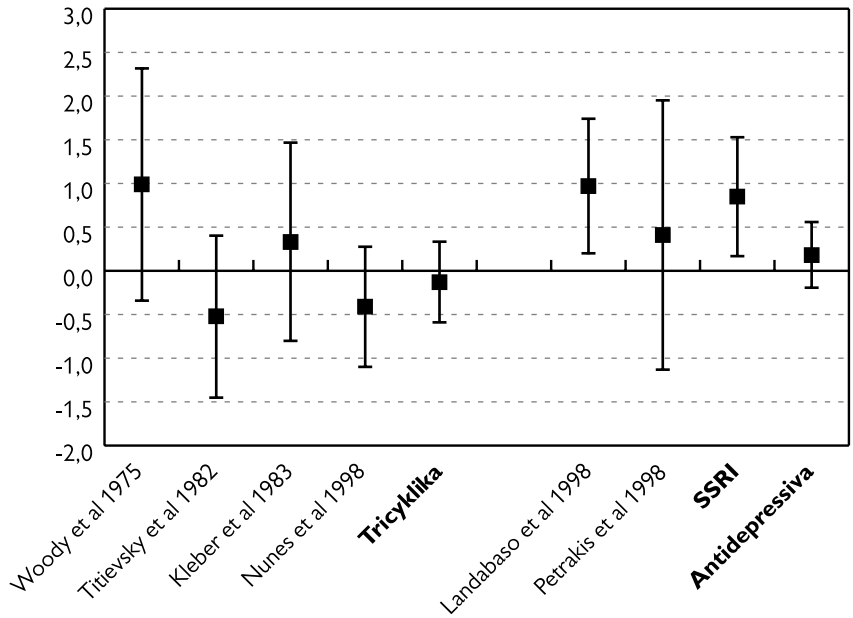
Opioidpositiva urinanalyser



Depressiv symtomreduktion



Kvarstannande



Referenser

Läkemedelsbehandling vid opioidberoende

1. Banys P, Tusel DJ, Sees KL, Reilly PM, Delucchi KL. Low (40 mg) versus high (80 mg) dose methadone in a 180-day heroin detoxification program. J Subst Abuse Treat 1994;11:225-32.

2. Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Johnson RE. A clinical trial of buprenorphine: comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. Clin Pharmacol Ther 1988; 43:72-8.

3. Caplehorn JRM, Stella M, Dalton YN, Halder F, Petrenas A-M, Nisbet JG. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. Subst Use Misuse 1996;31:177-96.

4. Chapleo CB. European Studies. Research & Clinical Forums 1999;21:29-36.

5. Cornish JW, Metzger D, Woody GE, Wilson D, McLellan AT, Vandergrift B, O'Brien CP. Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. J Subst Abuse Treat 1997;14:529-34.

6. Curran S, Savage C. Patient response to naltrexone: issues of acceptance, treatment effects, and frequency of administration. NIDA Res Monogr 1976;9:67-69.

7. Dole VP, Nyswander MA. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: a clinical trial with methadone hydrochloride. JAMA 1965;193:646-50.

8. Dole VP, Robinson JW, Orraca J, Towns E, Searcy P, Caine E. Methadone treatment of randomly selected criminal addicts. N Engl J Med 1969;280:1372-75.

9. Eissenberg T, Bigelow GE, Strain EC, Walsh SL, Brooner RK, Stitzer ML, Johnson RE. Dose-related efficacy of Levomethadyl acetate for treatment of opioid dependence. A randomized clinical trail. JAMA 1997;277:1945-51.

10. Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Timson GV, des Jarlais D, Gossop M, Strang J. Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. BMJ 1994;309:997-1001.

11. Fischer G, Gombas W, Eder H, Jagsch R, Peternel A, Stühlinger G, Pezawas L, Aschauer HN, Kasper S. Buprenorfin versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. Addiction 1999;94:1337-1347.

12. Freedman RR, Czertko G. A comparison of thrice weekly LAAM and daily methadone in employed heroin addicts. Drug Alcohol Depend 1981;8:215-22.

13. Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fontanesi B, Del Signore R, Fertonani G, Avanzini P, Rustichelli P, Passeri M. Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. J Subst Abuse Treat 1995;12:35-41.

14. Glans M, Klawansky S, McAullife W, Chalmers T. Methadone vs L-alpha-acetylmethadol (LAAM) in the treatment of

opiate addictions. A meta-analysis of the randomized controlled trails. Am J Addiction 1997;6:339-49.

15. Gunne LM, Grönbladh L. The Swedish methadone maintenance program: A controlled study. Drug Alcohol Depend 1981; 7:249-56.

16. Hartnoll RL, Mitcheson MC, Battersby A, Brown G, Ellis M, Fleming P, Hedley N. Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. Arch Gen Psychiatry 1980;37: 877-84.

17. Higgins ST, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. Contingent methadone delivery: effects on illicit-opiate use. Drug Alcohol Depend 1986;17:311-22.

18. Hollister LE, Bearman JE, Duster TS, Freedman DX, Gallant DM, Harris LS, Jarvik ME, Jasinski DR, Klett CJ, Kleber H, Hurzeler M, Savage C, Schoof K, Ling W, Haas N, Parwatikar S. Clinical evaluation of naltrexone treatment of opiate-dependent individuals. Report of the national research council committee on clinical evaluation of narcotic antagonists. Arch Gen Psychiatry 1978;35:335-40.

19. Hurzeler M, Gerwirtz D, Kleber H. Varying clinical contexts for administering naltrexone. NIDA Res Monogr 1976;9: 48-66.

20. Jaffe JH, Senay EC. Methadone and L-methadyl acetate: use in management of narcotic addicts. JAMA 1971;216:1303-5.

21. Jaffe JH, Senay EC, Schuster CR, Renault PR, Smith B, Di Menza S. Methadyl acetate vs methadone. A double-blind study in heroin users. JAMA 1972; 222:437-42.

22. Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. JAMA 1992;267: 2750-5.

23. Johnson RE, Eissenberg T, Stitzer ML, Strain EC, Liebson IA, Bigelow GE. A placebo controlled clinical trial of buprenorphine as a treatment for opioid dependence. Drug Alcohol Depend 1995;40:17-25.

24. Johnson RE, Eissenberg T, Stitzer ML, Strain EC, Liebson IA, Bigelow GE. Buprenorphine treatment of opioid dependence: clinical trial of daily versus alternate-day dosing. Drug Alcohol Depend 1995;40:27-35.

25. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine and methadone for opioid dependence. N Engl J Med 2000;343:1290-1297.

26. Jones HE, Strain EC, Bigelow GE, Walsh SL, Stitzer ML, Eissenberg T, Johnson RE. Induction with levomethadyl acetate: safety and efficacy. Arch Gen Psychiatry 1998;55:729-36.

27. Karp-Gelernter E, Savage C, McCabe OL. Evaluation of clinic schedules for LAAM and methadone: a controlled study. Int J Addictions 1982;17:805-813.

28. Kidorf M, Stitzer ML, Brooner RK, Goldberg J. Contingent methadone take-home doses reinforce adjunct therapy atendance of methadone maintenance patients. Drug Alcohol Depend 1994;36: 221-6.

29. Kirchmayer U, Davoli M, Verster A. Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. The Cochrane Data-

base of Systematic Reviews. The Cochrane Library, the Cochrane Collaboration, Vol (2) 1999.

30. Kleber HD, Weissman MM, Rounsaville BJ, Wilber CH, Prusoff BA, Riordan CE. Imipramine as treatment for depression in addicts. Arch Gen Psychiatry 1983;40: 649-53.

31. Kosten TR, Morgan C & Kleber HD. Phase II clinical trials of buprenorphine: detoxification and induction onto naltrexone. NIDA Res Monogr 1992;121:101-19.

32. Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falcioni J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. J Nerv Ment Dis 1993;181:358-64.

33. Kosten TR & Rayford BS. Effects of ethnicity on low-dose opiate stabilization. J Subst Abuse Treat 1995;12:111-6.

34. Ladewig D. Naltrexone – an effective aid in the psychosocial rehabilitation process of former opiate dependent patients. Ther Umsch 1990;47:247-50.

35. Landabaso MA, Iraurgi I, Jiménez-Lerma JM, Sanz J, Fernádes de Corves B, Araluce K, Calle R, Gutiérrez-Fraile M. A randomized trail of adding fluoxetine to a naltrexone treatment programme for heroine addicts. Addiction 1998;May; 93:739-44.

36. Lerner A, Sigal M, Bacalu A, Schiff R, Burganski I, Gelkopf M. A naltrexone double blind placebo controlled study in Israel. Isr J Psychiatry Relat Sci 1992;29: 36-43.

37. Ling W, Charuvastra C, Kaim SC, Klett CJ. Methadyl acetate and methadone as maintenance treatments for heroin addicts. Arch Gen Psychiatry 1976;33:709-719.

38. Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. Arch Gen Psychiatry 1996;53:401-7.

39. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, Batki S, Brown J:r LS, Kintaudi P, Wesson DR, Mc Nicholas L, Tusel DJ, Malkerneker U, Rener J:r JA, Santos E, Casadonte P, Fye C, Stine S, Wang RIH, Segal D. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter randomized clinical trail. Addiction 1998;93:475-86.

40. Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. Addiction 1998;93:515-32.

41. Mello NK, Mendelson JH, Kuehnle JC, Sellers MS. Operant Analysis of Human Heroin Self-Administration and the Effects of Naltrexone. J Pharmacol Exp Ther 1981;216 45-54.

42. Newman RG, Whitehill WB. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. Lancet 1979; 2(8141);2485-8.

43. NIH Consensus Conference. Effective medical treatment of opiate addiction. JAMA 1998;280:1936-1943.

44. Nunes EV, Quitkin FM, Donovan SJ, Deliyannides D, Ocepek-Welikson K, Koenig T, Brady R, McGrath PJ, Woody G. Imipramin treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders. A

placebo-controlled trail. Arch Gen Psychiatry 1998;55:526-30.

45. O'Connor PG, Oliveto AH, Shi JM, Triffleman EG, Carroll KM, Kosten TR, Rounsaville BJ, Pakes JA, Schottenfeld RS.1998. A randomized trial of buprenorphine maintenance for heroin dependence in primary care clinic for substance users vs a methadone clinic. Am J Med 1998; 105:100-5.

46. O'Connor PG, Fiellin DA. Pharmacologic treatment of heroin-dependent patients. Ann Intern Med 2000;133:40-54.

47. Oliveto AH, Farren C, Kosten TR. Effect of LAAM dose on opiate use in opioid-dependent patients. A pilot study. Am J Addict 1998;7:272-282.

48. Osborn E, Grey C, Reznikoff M. Psychosocial adjustment, modality choise and outcome in naltrexone versus methadone treatment. Am J Drug Alcohol Abuse 1986;12:383-388.

49a. Panell J, Charuvastra C, Ouren J. Methadyl acetate vs. methadone: the experience of one hospital. Med J Aust 1977; 2:150-52.

49b. Pani PP, Maremmani I, Pirastu R, Tagliamonte A, Gessa GL. Buprenorphine: a controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. Drug Alcohol Depend 2000;60:39-50.

50a. Perneger TV, Giner F, del Rio M, Mino A. Randomised trail of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. BMJ 1998;4:317:13-18.

50b. Petitjean S, Stohler R, Deglon JJ, Livoti S, Waldvogel D, Uehlinger O, Ladewig D. Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. Drug Alcohol Depend 2001;62:97-104.

51. Petrakis I, Carroll KM, Nich C, Gordon L, Kosten T, Rounsaville B. 1998. Fluoxetine treatment of depressive disorders in methadone-maintained opioid addicts. Drug Alcohol Depend 1998;150:221-6.

52. Preston KL, Silverman K, Umbricht A, Dejsens A, Montoya ID, Schuster CR. Improvement in naltrexone treatment compliance with contingency management. Drug Alcohol Depend 1999;54:127-35.

53. Preston KL, Umbricht A, Epstein DH. Methadone dose increase and abstinence reinforcement for treatment of continued heroin use during methadone maintenance. Arch Gen Psych 2000;57:359-404.

54. Rawson RA, Glazer M, Callahan EJ, Liberman RP. Naltrexone and behavior therapy for heroin addiction. NIDA Res Monogr 1979:26-43.

55. Rhoades HM, Creson D, Elk R, Schmitz J, Grabowski J. Retention, HIV risk, and elicit drug use during treatment: methadone dose and visit frequency. Am J Public Health 1998;88:1:34-39.

56. San L, Pomarol G, Peri JM, Olle JM, Cami J. Follow-up after a six-month maintenance period on naltrexone versus placebo in heroin addicts. Br J Addict 1991;86:983-90.

57. Savage C, Karp EG, Curran SF, Hanlon TE, Mc Cabe OL. Methadone/LAAM

maintenance: a comparison study. Compr Psych 1976;17:415-424.

58. Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, Ziedonis D, Kosten TR. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. Arch Gen Psychiatry 1997;54:713-20.

59. Schottenfeld RS, Pakes JR, Kosten TR. 1998. Prognostic factors in buprenorphine – versus methadone – maintained patients. J Nerv Ment Dis 1998;186:35-43.

60. Sees KL, Delucchi KL, Masson C, Rosen A, Westley Clark H, Robillard H, Barneys P, Hall SM. Methadone maintenance vs 180 day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence. A randomized controlled trail. JAMA 2000;283:1303-10.

61. Shufman EN, Porat S, Witztum E, Gandacu D, Bar-Hamburger R, Ginaty Y. The efficacy of naltrexone in preventing reabuse of heroin after detoxification. Biol Psychiatry 1994;35:935-45.

62. Stitzer ML, Iguchi MY, Felch LJ. Contingent take-home incentive: effects on drug use of methadone maintenance patients. J Consult Clin Psychol 1992;60: 927-934.

63. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA. Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. Ann Intern Med 1993;119:23-7.

64. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Biglow GE. Methadone dose and treatment outcome. Drug Alcohol Depend 1993;33: 105-17.

65. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. 1994. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. Psychopharmacology 1994;116:401-6.

66. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. 1994. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. Am J Psychiatry 1994;151:1025-30.

67. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. 1994. Outcome after methadone treatment: influence of prior treatment factors and current treatment status. Drug Alcohol Depend 1994;35:223-30.

68. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependence: self-reports, urinalysis, and addiction severity index. J Clin Psychopharmacol 1996;16:8-67.

69. Strain EC, Bigelow GE, Liebson IA, Stitzer ML. Moderate – vs high – dose methadone in the treatment of opioid dependence. JAMA 1999;281:1000-05.

70. Titievsky J, Seco G, Barranco M, Kyle EM. Doxepin as adjunctive therapy for depressed methadone maintenance patients: a double blind study. J Clin Psychiatry 1982;43:454-6.

71. Valmaña A. Nonmethadone pharmacotherapies in opioid addiction. Current Opinion in Psychiatry 1999;12:307-310.

72. Vanichseni S, Wongsuwan B, Choopanya K, Wongpanich K. A controlled trial of methadone maintenance in a population of intravenous drug users in

Bangkok: implications for prevention of HIV. Int J Addict 1991;26:1313-20.

73. Ward J, Hall W, Mattick RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. Lancet 1999;353:221-226.

74. Woody GE, O'Brien CP, Rickels K. Depression and anxiety in heroin addicts: A placebo-controlled study of doxepin in combination with methadone. Am J Psychiatry 1975;132:447-50.

75. Yancovitz SR, Des Jarlais DC, Peyser NP, Drew E, Friedmann P, Trigg HL, Robinson JW. A randomized trial of an interim methadone maintenance clinic: see comments. Am J Publ Health 1991;81: 1185-91.

Läkemedelsbehandling vid kokainberoende

Bakgrund och farmakologiska principer

I centrala nervsystemet påverkar kokain omsättningen av framför allt dopamin och noradrenalin. Signalöverföringen ökar kraftigt genom en hämning av återupptaget [9,40]. Tre farmakologiska principer mot kokainberoende har studerats: antidepressiva, dopaminagonister och antiepileptika. Tanken med antidepressiv behandling har varit att återställa dysreglerade belöningsmekanismer samt att behandla förekommande depression [16]. Kokainets belöningseffekt beror sannolikt på en blockad av dopaminåterupptaget. Den ökade koncentrationen av dopamin tros även ligga bakom den kokaininducerade euforin och drogens beroendeframkallande effekt. Kokainabstinens medför en minskad funktion i målområdet för dopamin. Halten av signalämnen minskar med ångest, anhedoni, drogsug (craving) och depression som följd. Tanken med dopaminagonistbehandling är framför allt att angripa dessa symtom. Dopaminagonister används annars vid behandling av bl a Parkinsons syndrom [22]. Craving kan förstås som ett kindlingfenomen. På djurmodeller har lyckad anti-kindlingeffekt med karbamazepin uppnåtts och varit den teoretiska utgångspunkten vid studier på människa [9,12].

Syfte

Syftet med denna systematiska litteraturgranskning är att söka besvara frågorna: har läkemedelsbehandling effekt på kokainberoende och vid kokainabstinens?

Sökstrategi och metod

Sökning har skett i Medline (1966–2000) med sökorden: alcohol, substance use och RCT (randomized controlled trials). En genomgång har också gjorts av Cochrane Library. Referenslistorna i publicerade artiklar och översikter har också studerats. Resultatet baseras uteslutande på

randomiserade, kontrollerade studier. Samtliga prospektiva, randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade studier har eftersökts.

Diagnostiska kriterier

Kokainberoende enligt DSM-IV eller ICD-10.

Inkluderade studier

Totalt har 40 randomiserade kontrollerade studier med tillsammans 2 470 patienter inkluderats. Majoriteten av dessa arbeten är placebokontrollerade. Kvaliten på studierna som i regel löper över 12 veckor (farmakologisk långtidsbehandling) är genomgående hög. Bland artiklarna ingår tre studier som beskriver abstinensbehandling samt fem interaktionsarbeten. Slutligen ingår ett arbete som diskuterar farmakologisk långtidsbehandling vid metamfetaminberoende. Utöver de randomiserade studierna ingår två översiktsartiklar. I fyra arbeten har dopaminagonister jämförts med antidepressiva [25,26,40,27,29,41,42]. Patienterna har delats upp och analyseras var för sig under respektive avsnitt. Vid sammanräkningen av det totala patientmaterialet har i förekommande fall placebogruppen räknats med två gånger. Tre författare har utgått från samma patientmaterial i olika studier Arndt, Carroll och Ziedonis [2,3,6,7,8,27,29,41,42]. Detta markeras i textrutor, tabeller och metaanalyser med en pil (⇒) efter författarnamnet. Författarnas respektive arbeten har slagits samman.

Exkluderade studier

Trettioen studier valdes bort. Flertalet av dessa arbeten var inte kliniska studier.

Effektmått

De primära effektmåtten har varit kokainpositiva urinanalyser samt kvarstannande i behandling. Depressiva symtom och craving har bedömts vara sekundära effektmått. I abstinensarbetena har de primära effektmåtten varit abstinensutveckling och kvarstannande. Kokainposi-

tiva urinanalyser och craving har varit sekundära effektmått. I metamfetaminstudien var de primära effektmåtten metamfetaminpositiva urinanalyser samt kvarstannande i behandling.

Textrutor och tabeller

Materialet presenteras i fem textrutor och tre tabeller. (Farmakologisk långtidsbehandling vid kokainberoende, abstinensbehandling vid kokainberoende samt farmakologisk långtidsbehandling vid metamfetaminberoende.) I respektive textruta redovisas de primära effektmåtten och förekommande signifikanser med + eller -. + betyder att experimentsubstansen är bättre än kontrollen, och med - menas det omvända förhållandet. En icke signifikant effekt markeras med en nolla. Effektmåtten redovisas utförligare i tabellavsnitten men utan signifikansbestämningar. Två studier avseende antidepressiva och tre dopaminarbeten har ej tabellerats men listats i respektive textruta [30,16,23,31,38].

Metaanalyser

Effektberäkningar avseende farmakologisk långtidsbehandling vid kokainberoende har gjorts för antidepressiva, dopaminagonister och antiepileptika. Endast effekten för de primära effektmåtten har analyserats. Om siffran 0 finnes i CI (95 procent) föreligger ingen statistisk signifikans. Detta behöver dock inte utesluta en klinisk signifikans; d=0,5 anses beteckna en god klinisk effekt, d=0,8 en mycket god effekt.

A. Farmakologisk långtidsbehandling vid kokainberoende

I. Antidepressiva

Tricyklika

Desipramin

Samtliga patienter i fyra studier var förutom kokainberoende även opioidberoende och behandlades med metadon [2,3,25,26,27,29, 41,42].

Gawin fann att desipramin hade en positiv effekt på missbruket [16]. Weddington och Kosten redovisade inga positiva resultat [40,26]. I Ziedonis material studerades patienter med comorbid (samtidig) depression och antisocial personlighetsstörning (ASP) och jämfördes med patienter utan samsjuklighet. Den depressiva subgruppen besvärades i mindre utsträckning av depressiv symtomatologi jämfört med de deprimerade patienter som fick placebo. Antalet patienter med depression och ASP var litet varför signifikansnivåer ej kunde visas och inga säkra slutsatser dras. I gruppen utan psykiatrisk samsjuklighet hade desipramin ingen effekt [27,29,41,42]. Kolar redovisade en förbättring avseende missbruk. Vid fyraveckorsuppföljningen var missbrukstyngden oförändrad [25]. I Arndts arbete studerades bl a hur ASP påverkade behandlingen. Desipramin hade en positiv effekt på psykiatrisk symtomatologi men ej på missbruket [2,3]. Hall redovisade ingen effekt av desipramin [21]. Campell fann en likvärdig effekt mellan aktiv substans och placebo [5]. I Carrolls arbete studerades patienter med comorbid depression och jämfördes med patienter utan samsjuklighet. Carroll noterade ingen skilland mellan desipramin och placebo. I en depressiv subgrupp lindrades den depressiva symtomatologin [6,7,8].

Imipramin

I Galloways arbete jämfördes effekten av 150 mg respektive 10 mg imipramin. Det framkom ett bättre kvarstannande i den första gruppen. Inga andra positiva effekter sågs [14]. I Nunes arbete undersöktes imipramins effekt vid bl a samtidig depression. Bra respons definierades som tre konsekutiva, kokainfria veckor. Detta uppnåddes av 19 procent av imipraminpatienterna och 7 procent av placebopatienterna, vilket inte var en signifikant skillnad. Deprimerade patienter med imipraminbehandling missbrukade inte mindre kokain än de deprimerade patienter som fick placebo [34].

SSRI

Fluoxetin

I Grabrowskis studie redovisades inga positiva resultat [18]. Covi visade att fluoxetin 60 mg var mindre effektivt än placebo på att minska missbruket, men att patienter med mätbara serumnivåer fluoxetin hade mindre craving [11]. Batki redovisade ett längre kvarstannande för fluoxetinpatienterna [4].

Ic. Övriga antidepressiva, (ej tabell eller metaanalys)

Bupropion

Margolin studerade 149 patienter och redovisade inga skillnader i missbruk mellan aktiv substans 300 mg/dag och placebo under den 12 veckor långa behandlingsperioden [30].

Litium

Gawin undersökte 48 patienter. Han fann inga skillnader mellan litium 600 mg/dag och placebo under sex veckors behandling [16].

Textruta 1 Antidepressiv behandling vid kokainberoende.

Preparat, studier	**Placebo**	**Primära effektmått**
Desipramin, n=573		
Gawin [16] 1989	x	+ [missbruk]
Weddington [40] 1991	x	0
Kosten [26] 1991	x	0
Ziedonis [41] 1991 ⇒	x	0
Kolar [25] 1992	x	+ [missbruk]
Arndt [2] 1992 ⇒	x	0
Hall [21] 1994	x	0
Campell [5] 1994	x	0
Carroll [6] 1994 ⇒	x	0

Textrutan fortsätter på nästa sida

Textruta 1 *fortsättning*

Preparat, studier	**Placebo**	**Primära effektmått**
Imipramin, n=296		
Galloway [14] 1994	x	+ [kvarstannande]
Nunes [34] 1995	x	0
Fluoxetin, n=259		
Grabrowski [18] 1995	x	0
Covi [11] 1995	x	– [missbruk]
Batki [4] 1996	x	+ [kvarstannande]
Buproprion, n=149		
Margolin [30] 1995	x	0
Litium, n=48		
Gawin [16] 1989	x	0

Sammanfattning

Desipramin har ingen effekt på missbruk och retention. Imipramin saknar också effekt på missbruket men förbättrar kvarstannandet; d=0,81 CI (0,34–1,28). Tricyklika har sammantaget inte någon effekt på missbruket, men en positiv effekt på kvarstannandet i behandling; d=0,47 (0,09–0,84). Fluoxetin saknar effekt på missbruket men visar i en studie effekt på retentionen; d=2,34 (0,41–4,26) [4]. Antidepressiv behandling är inte överlägsen placebo på att reducera kokainmissbruket, men bättre på att öka retentionen; d=0,55 (0,19–0,91).

II. Dopaminagonister

Amantadin
Samtliga patienter i fyra studier var förutom kokainberoende även opioidberoende och behandlades med metadon [22,25,26,27,29,41,42].

Weddington och Kosten redovisade inga positiva resultat [40,26]. Kosten visade dock en kliniskt effekt för reducerat missbruk på 0,85. Effektstorleken är svårvärderad pga ett litet patientmaterial. Ziedonis redovisade likvärda resultat mellan amantadin och placebo [27,29,41, 42]. Kolar redovisade inga positiva resultat [25]. Handelsman konstaterade att amantadin inte var överlägset placebo på att minska missbruket [22]. Kampman redovisade inte heller några positiva fynd [24].

Övriga dopaminagonister (ej tabell)
Bromokriptin
I Handelsmans studie undersöktes 50 patienter som behandlades under sex veckor med bromokriptin 5 mg/dag eller placebo. Inga positiva resultat redovisades [23].

Mazindol
Margolin behandlade 37 patienter under 12 veckor med mazindol 1 mg/dag alternativt placebo [31]. Stine behandlade 43 patienter under 6 veckor med mazindol 2 mg/dag eller placebo [38]. Ingen av författarna redovisade några positiva resultat.

Textruta 2 Dopaminagonisbehandling vid kokainberoende.

Preparat, studier	Placebo	Primära effektmått
Amantadin, n=294		
Weddington [40] 1991	x	0
Kosten [26] 1991	x	0
Ziedonis [41] 1991⇒	x	0
Kolar [25] 1992	x	0
Handelsman [22] 1995	x	0
Kampman [24] 1996	x	0
Bromokriptin, n=50		
Handelsman [23] 1997	x	0
Mazindol, n=80		
Margolin [31] 1995	x	0
Stine [38] 1995	x	0

Sammanfattning

Dopaminagonister är inte bättre än placebo på att minska missbruket eller förbättra retentionen vid kokainberoende.

III. Antiepileptika

Karbamazepin

Campells studie gav inte något stöd för karbamazepinbehandling [5]. Montoya fann inte heller några positiva resultat [32]. Kranzler och Cornish redovisade i sina arbeten inga skillnader mellan aktiv substans och placebo [28,9]. Halikas fann att såväl 400 mg som 800 mg karbamazepin var effektivare än placebo, och att den lägre dosen hade större effekt än den högre. Resultatet vid sista undersökningstillfället användes i metaanalysen och visade inte någon statistisk, men väl en klinisk effekt på 0,53 [20].

Fenytoin
Crosby redovisade att kokainmissbruket var lägre i fenytoingruppen, men endast med hänsyn till baslinjedata. I metaanalysen framkommer ingen effekt [12].

Textruta 3 Antiepileptikabehandling vid kokainberoende.

Preparat, studier	Placebo	Primära effektmått
Karbamazepin, n=411		
Campbell [5] 1994	x	0
Montoya [32] 1995	x	0
Kranzler [28] 1995	x	0
Cornish [9] 1995	x	0
Halikas [20] 1997	x	0
Fenytoin, n=60		
Crosby [12] 1996	x	0

Sammanfattning

Det föreligger likvärda behandlingsresultat mellan antiepileptika och placebo vid behandling av kokainberoende.

Abstinensbehandling vid kokainberoende

I. Dopaminagonister

Alterman redovisade ingen effekt avseende de primära effektmåtten. Beträffande missbruk hade 7 procent av amantadinpatienterna mot 40 procent av placebopatienterna positiva urinanalyser vid slutet av behandlingen, vilket var en signifikant skillnad. Skillnaden var oförändrad vid uppföljningen en månad senare [1]. Eiler redovisade inga skillnader mellan bromokriptin och placebo [13].

II. Partiell serotoninagonist

Giannini visade att Buspiron 30 mg/dag hade en positiv effekt på abstinensutvecklingen från och med dag 5, men ingen effekt på retentionen [17].

Textruta 4 Dopaminagonist- och partiell serotoninagonistbehandling vid kokainabstinens.

Preparat, studier	**Placebo**	**Primära effektmått**
Dopaminagonister		
Amantadin, n=42		
Alterman [1] 1992	x	0
Bromokriptin, n=63		
Eiler [13] 1995	x	0
Partiell serotoninagonister		
Buspiron, n=32		
Giannini [17] 1993	x	+ [abstinensutveckling] p=0,04 dag 5, p=0,02 dag 10

Sammanfattning

Buspiron har i en liten studie visat en positiv effekt på abstinensutvecklingen.

C. Interaktionsstudier

I. Antidepressiva

Walsh (n=5) visade att fluoxetinbehandling inte medförde några negativa fysiologiska interaktioner vid kokainberoende [39].

II. Dopaminagonister

I Moscovitz studie (n=29) redovisades inga allvarliga biverkningar eller interaktionseffekter mellan bromokriptin och kokain [33]. Preston (n=12) visade att kokain och mazindol var för sig medförde en ökning av hjärtfrekvens och blodtryck. Vid samtidig tillförsel av substanserna registreras en ytterligare ökning av dessa parametrar [36].

III. Antiepileptika

Halikas (n=30) visade att kokain tillsammans med karbamazepin ej medförde några kardiovaskulära effekter [19].

IV. Partiell opioidagonist

Rosen (n=5) visade att buprenorfin medförde ett ökat kokaininducerat välbehag samt en pulsökning [37].

D. Översiktartiklar

O'Brien konstaterade att det gjorts farmakologiska behandlingsförsök vid kokainberoende med antidepressiva, dopaminagonister, och antiepileptika utan överensstämmande resultat. Han konkluderade att hörnstenen i behandlingen är den psykoterapeutiska interventionen [35]. Cornish och O'Brien diskuterade här utvecklingen av perifera kokainblockerande substanser. Två områden redovisades: kokainvaccin samt försök att modifiera kokainets farmakokinetik [10].

E. Farmakologisk långtidsbehandling vid metamfetaminberoende

I. Antidepressiva

Tricyklika

Imipramin

1 studie, 32 patienter.

Galloway redovisade ingen effekt på missbruket men en positiv effekt på kvarstannandet i behandling [15].

Textruta 5 Antidepressiv behandling vid metamfetaminberoende.

Preparat, studier	Placebo	Primära effektmått
Imipramin, n=32		
Galloway [15] 1996	x	+ [kvarstannande] p=0,04

Sammanfattning

En liten studie visade en positiv effekt på retentionen.

F. Konklusion

Farmakologisk återfallsprevention vid kokainberoende

Beträffande metaanalyserna föreligger en del svagheter i primärmaterialet. En är att författarna inte alltid använt samma principer för att klassificera ett urinprov som narkotikapositivt. Ibland har författaren angivit det genomsnittliga antalet positiva analyser under vårdtiden, medan andra författare anger antalet analyser under en avgränsad period, exempelvis sista behandlingsveckan. En del data har ej redovisats i texten utan tagits fram sekundärt från artiklarnas kurvillustrationer. Beträffande urinanalyser redovisas i sex artiklar resultatet för completerspopulatioen istället för resultatet hos intention to treat materialet. Detta gäller för

fyra av 16 studier som dis-kuterar behandling med antidepressiva samt för två av nio arbeten som undersöker behandling med dopaminagonister [2,3,6,7,8,11,18,22,24].

Antidepressiv behandling är inte överlägsen placebo på att reducera kokainmissbruket, men bättre på att öka retentionen. Kokainister med samtidig depression minskar den depressiva symtomatologin med antidepressiv behandling. I fyra arbeten har antidepressiva (desipramin) jämförts med dopaminagonister (amantadin) [25,26,40,27,29,41,42]. Det redovisas inga effektskillnader mellan substanserna. Dopaminagonister har ej bättre effekt än placebo vad gäller positiva urinanalyser respektive kvarstannande i behandling. Sammantaget finns inte heller några positiva resultat i antiepileptikastudierna.

Abstinensbehandling vid kokainberoende

Den partiella serotoninagonisten Buspiron har i en liten studie visat en positiv effekt på abstinensutvecklingen.

Interaktioner

Inga allvarliga interaktionseffekter mellan kokain och antidepressiva, dopaminagonister eller antiepileptika har noterats.

Farmakologisk långtidsbehandling vid metamfetaminberoende

Imipramin har i en liten studie visat en positiv effekt på retentionen.

Tabell I *Farmakologisk långtidsbehandling vid kokainberoende.*

Studie	n	Comorbitet/ sidomissbruk vid inklusion	Preparat	Beh per (v)
I. Antidepressiva				
Tricyklika				
Desipramin mot placebo				
Gawin [16] 1989	48	depression cyklotymi ångest ADD	1. desipramin 2,5 mg/kg/dag 2. placebo	6
Weddington [40] 1991	38	depression cyklotymi ångest ADD	1. desipramin 200 mg/dag 2. placebo	12
Kosten [26] 1991	51	metadon	1. desipramin 150 mg/dag 2. placebo	12
Ziedonis [41] 1991 ⇒	61	depression ASP metadon alkohol	1. desipramin 150 mg/dag 2. placebo	12
Kolar [25] 1992	17	depression cyklotymi ångest ADD spelberoende ASP metadon	1. desipramin 200 mg/dag 2. placebo	12

ADD = Attention deficit disorder; ASP = Antisocial personlighetsstörning; BL = Baseline; BPRS = Brief psychiatric rating scale; BZD = Bensodiazepiner; CCR = Cocaine craving scale; dep sub grp = Depressiv subgrupp; GSI = Global severity index; SCL = Symptom checklist; SSRI = Selektiv serotoninåterupptagshämmare; 0 = Ingen behandlingseffekt;

	Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-
	Kokainpositiva urinanalyser	Kvarstannande i behandling	Depressiva symtom	Craving	poäng
	1. 41% 2. 83%	1. 38 d 2. 31 d	**	0	29
	1. 58% 2. 57%	1. 29% 2. 43%	0	0	28
	1. 80% 2. 75%	1. 70% 2. 70%	**	0	25
	1. 72% 2. 76%	1. 73% 2. 87%	0 [+dep sub grp]	0	28
	1. 12% 2. 78%	1. 100% 2. 44%	0	0	28

+ = Signifikant behandlingseffekt; – = Kontroll signifikant bättre än aktiv substans;
( ) = Completers, ⇒ = Patientmaterialet ingår i mer än en studie; * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen; ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	n	Comorbitet/ sidomissbruk vid inklusion	Preparat	Beh per (v)
Arndt [2] 1992 ⇒	79 (59)	ASP metadon amfetamin BZD	1. desipramin 300 mg/dag 2. placebo	12
Hall [21] 1994	94	alkohol	1. desipramin 200 mg/dag 2. placebo	12
Campell [5] 1994	46	depression ångest ASP alkohol	1. desipramin okänd dosering 2. placebo	26
Carroll [6] 1994 ⇒	139 (110)	depression ångest ASP alkohol	1. desipramin 300 mg/dag + psykosoc beh 2. placebo + psykosoc beh	12
Imipramin mot placebo				
Galloway [14] 1994	183	opioider metamfetamin cannabis alkohol	1. imipramin 150 mg/dag 2. dito 10 mg = aktiv placebo	26
Nunes [34] 1995	113	depression	1. imipramin 300 mg/dag 2. placebo	12

ADD = Attention deficit disorder; ASP = Antisocial personlighetsstörning; BL = Baseline; BPRS = Brief psychiatric rating scale; BZD = Bensodiazepiner; CCR = Cocaine craving scale; dep sub grp = Depressiv subgrupp; GSI = Global severity index; SCL = Symptom checklist; SSRI = Selektiv serotoninåterupptagshämmare; 0 = Ingen behandlingseffekt;

	Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-
	Kokainpositiva urinanalyser	**Kvarstannande i behandling**	**Depressiva symtom**	**Craving**	**poäng**
	1. (78%) 2. (70%)	**	+ [psyk symptom]	0	27
	1. 31% 2. 39%	1. 74 d 2. 58 d	**	**	27
	1. 58% 2. 51%	1. 15 v 2. 11 v	**	**	29
	1. (33%) 2. (34%)	**	0 [+ dep sub grp]	**	29
	1. 10% 2. 12%	1. 64% 2. 36%	0	0	29
	1. 19% 2. 7%	1. 58% 2. 50%	0	0	27

+ = Signifikant behandlingseffekt; – = Kontroll signifikant bättre än aktiv substans;
( ) = Completers, ⇒ = Patientmaterialet ingår i mer än en studie; * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen; ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	n	Comorbitet/ sidomissbruk vid inklusion	Preparat	Beh per (v)
SSRI				
Fluoxetin mot placebo				
Grabowski [18] 1995	155 (70)	depression opioider	1. fluoxetin 20 mg/dag 2. fluoxetin 40 mg/dag 3. placebo	12
Covi [11] 1995	72 (45)	depression ångest anorexi ASP alkohol	1. fluoxetin 20 mg/dag 2. fluoxetin 40 mg/dag 3. fluoxetin 60 mg/dag 4. placebo	12
Batki [4] 1996	32	depression ASP opioider amfetamin BZD alkohol	1. fluoxetin 40 mg/dag 2. placebo	12
II. Dopaminagonister				
Amantadin mot placebo				
Weddington [40] 1991	37	*	1. amantadin 400 mg/dag 2. placebo	12
Kosten [26] 1991	51	*	1. amantadin 300 mg/dag 2. placebo	12
Ziedonis [41] 1991 ⇒	64	*	1. amantadin 300 mg/dag 2. placebo	12

ADD = Attention deficit disorder; ASP = Antisocial personlighetsstörning; BL = Baseline; BPRS = Brief psychiatric rating scale; BZD = Bensodiazepiner; CCR = Cocaine craving scale; dep sub grp = Depressiv subgrupp; GSI = Global severity index; SCL = Symptom checklist; SSRI = Selektiv serotoninåterupptagshämmare; 0 = Ingen behandlingseffekt;

	Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-
	Kokainpositiva urinanalyser	Kvarstannande i behandling	Depressiva symtom	Craving	poäng
	1. (82%) 2. (78%) 3. (62%)	**	0	0	29
	1. (51%) 2. (46%) 3. (80%) 4. (36%)	**	0	0	30
	**	1. 50% 2. 9%	0	0	28
	1. 69% 2. 57%	1. 25% 2. 43%	0	0	*
	1. 55% 2. 75%	1. 70% 2. 70%	0	0	*
	1. 79% 2. 76%	1. 76% 2. 87%	0	0	*

+ = Signifikant behandlingseffekt; – = Kontroll signifikant bättre än aktiv substans;
( ) = Completers, ⇒ = Patientmaterialet ingår i mer än en studie; * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen; ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	n	Comorbitet/ sidomissbruk vid inklusion	Preparat	Beh per (v)
Kolar [25] 1992	14	*	1. amantadin 200 mg/dag 2. placebo	12
Handelsman [22] 1995	67 (59)	metadon alkohol	1. amantadin 200 mg/dag 2. amantadin 400 mg/dag 3. placebo	9
Kampman [24] 1996	61 (38)	depression ångest ASP cannabis alkohol	1. amantadin 300 mg/dag 2. placebo	4
III. Antiepileptika				
Karbamazepin mot placebo				
Campbell [5] 1994	44	*	1. karbamazepin okänd dosering 2. placebo	26
Montoya [32] 1995	62	**	1. karbamazepin 800 mg/dag 2. placebo	8
Kranzler [28] 1995	40	alkohol	1. karbamazepin 600 mg/dag 2. placebo	12
Cornish [9] 1995	82	alkohol	1. karbamazepin 200 mg/dag 2. placebo	10
Halikas [12] 1997	183	**	1. karbamazepin 400 mg/dag 2. karbamazepin 800 mg/dag 3. placebo	12

ADD = Attention deficit disorder; ASP = Antisocial personlighetsstörning; BL = Baseline; BPRS = Brief psychiatric rating scale; BZD = Bensodiazepiner; CCR = Cocaine craving scale; dep sub grp = Depressiv subgrupp; GSI = Global severity index; SCL = Symptom checklist; SSRI = Selektiv serotoninåterupptagshämmare; 0 = Ingen behandlingseffekt;

Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-poäng
Kokainpositiva urinanalyser	**Kvarstannande i behandling**	**Depressiva symtom**	**Craving**	
1. 80% 2. 78%	1. 58% 2. 44%	0	0	*
1. (59%) 2. (60%) 3. (56%)	**	0	0	28
1. (54%) 2. (60%)	1. 63% 2. 61%	0	0	30
1. 62% 2. 51%	1. 9 v 2. 11 v	*	*	*
1. 44% 2. 35%	1. 25% 2. 21%	0	0	29
1. 66% 2. 76%	1. 55% 2. 65%	0	**	28
1. 44% 2. 34%	1. 36% 2. 25%	**	0	28
1. 41% 2. 57% 3. 55%	1. 40% 2. 22% 3. 32%	**	0	29

+ = Signifikant behandlingseffekt; – = Kontroll signifikant bättre än aktiv substans;
( ) = Completers, ⇒ = Patientmaterialet ingår i mer än en studie; * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen; ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell I *fortsättning*

Studie	n	Comorbitet/ sidomissbruk vid inklusion	Preparat	Beh per (v)
Fenytoin mot placebo				
Crosby [12] 1996	60 (44)	alkohol	1. fenytoin 300 mg/dag 2. placebo	12

ADD = Attention deficit disorder; ASP = Antisocial personlighetsstörning; BL = Baseline; BPRS = Brief psychiatric rating scale; BZD = Bensodiazepiner; CCR = Cocaine craving scale; dep sub grp = Depressiv subgrupp; GSI = Global severity index; SCL = Symptom checklist; SSRI = Selektiv serotoninåterupptagshämmare; 0 = Ingen behandlingseffekt;

Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-
Kokainpositiva urinanalyser	**Kvarstannande i behandling**	**Depressiva symtom**	**Craving**	**poäng**
BL–v 12 1. 60%–38% 2. 50%–49%	 1. 21% 2. 19%	**	0	28

+ = Signifikant behandlingseffekt; – = Kontroll signifikant bättre än aktiv substans;
( ) = Completers, ⇒ = Patientmaterialet ingår i mer än en studie; * = Uppgift finns på annat ställe i tabellen; ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Tabell II *Abstinensbehandling vid kokainberoende.*

Studie	n	Preparat	Beh per (dgr)
1. Dopaminagonister			
Amantadin mot placebo			
Alterman [1] 1992	42	1. amantadin 200 mg/dag 2. placebo	14
Bromokriptin mot placebo			
Eiler [13] 1995	63	1. bromokriptin 10 mg/dag 2. placebo	18
2. Partiell serotoninagonist			
Buspiron mot placebo			
Giannini [17] 1993	32	1. buspiron 30 mg/dag 2. placebo	28

BPRS = Brief psychiatric rating scale; CCR = Cocaine craving scale; GSI = Global severity index; SCL = Symptom checklist; ** = Uppgift saknas eller är undermåligt beskriven.

Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-
Abstinens-utveckling	**Kvarstannande i behandling**	**Kokainpositiva urinanalyser**	**Craving**	**poäng**
SCL-90 1. 60–31p 2. 50–18p	1. 76% 2. 76%	1. 7% 2. 40%	**	28
GSI of SCL-90-R 1. 0,6–0,05p 2. 1,3–0,35p	1. 24% 2. 22%	**	CCR 3,2–1,5p 5,3–1,2p	28
BPRS d 1–5–10–20–30 1. 65–60–57–46–37p 2. 66–67–64–58–54p	1. 94% 2. 81%	**	**	28

Tabell III *Farmakologisk långtidsbehandling vid metamfetaminberoende.*

Studie	n	Comorbitet/ sidomissbruk vid inklusion	Preparat	Beh per (v)
Antidepressiva				
Tricyklika				
Imipramin mot kontroll				
Galloway [15] 1996	32	heroin kokain cannabis BZD alkohol	1. imipramin 150 mg/dag 2. dito 10 mg/dag	26

BZD = Bensodiazepiner; 0 = Ingen behandlingseffekt.

	Primära effektmått		Sekundära effektmått		Kvalitets-poäng
	Metamfeta-minpositiva urinanalyser	**Kvarstannande i behandling**	**Depressiva symtom**	**Craving**	
	1. 5% 2. 10%	1. 33 d 2. 10 d	0	0	29

Metaanalys 1 *Antidepressiva.*

Studie	jfr	N	Kokainpositiva urinanalyser Experiment n	a	p	Kontroll n	a	p	d	SE	CI (95%) lo	hi
Desipramin mot placebo												
Gawin et al 1989	1vs2	48	24	10	42%	24	20	83%	1,84	0,66	0,55	3,13
Weddington et al 1991	1vs2	38	17	10	59%	21	12	57%	–0,06	0,64	–1,32	1,20
Kosten et al 1991	1vs2	51	24	19	79%	27	20	74%	–0,26	0,64	–1,52	1,00
Ziedonis et al 1991⇒	1vs2	61	30	22	73%	31	24	77%	0,21	0,58	–0,93	1,35
Kolar et al 1992	1vs2	17	8	1	13%	9	7	78%	2,71	1,15	0,44	4,97
Arndt et al 1992⇒	1vs2	(59)	36	28	78%	23	16	70%	–0,42	0,59	–1,58	0,73
Hall et al 1994	1vs2	94	45	14	31%	49	19	39%	0,33	0,43	–0,51	1,17
Campell et al 1994	1vs2	46	21	12	57%	25	13	52%	–0,20	0,58	–1,34	0,94
Carroll et al 1994⇒	1vs2	(110)	54	18	33%	56	19	34%	0,03	0,40	–0,76	0,81
Desipramin		**524**	**259**	**134**	**52%**	**265**	**150**	**57%**	**0,20**	**0,18**	**–0,15**	**0,54**
Imipramin mot placebo												
Galloway et al 1994	1vs2	183	92	9	10%	81	10	12%	0,26	0,48	–0,68	1,19
Nunes et al 1995	1vs2	113	59	11	19%	54	4	7%	–0,98	0,59	–2,14	0,18
Imipramin		**296**	**151**	**20**	**13%**	**135**	**14**	**10%**	**–0,27**	**0,37**	**–0,98**	**0,45**
Tricyklica		**820**	**410**	**154**	**38%**	**400**	**164**	**41%**	**0,14**	**0,14**	**–0,14**	**0,43**
Fluoxetin mot placebo												
Grabowski et al 1995	1vs3	(70)	20	16	80%	31	19	61%	–0,85	0,64	–2,12	0,41
Grabowski et al 1995	2vs3		19	15	79%	31	19	61%	–0,79	0,65	–2,06	0,48
Covi et al 1995	1vs4	(45)	10	5	50%	14	5	36%	–0,55	0,81	–2,13	1,03
Covi et al 1995	2vs4		11	5	45%	14	5	36%	–0,38	0,79	–1,93	1,17
Covi et al 1995	3vs4		10	8	80%	14	5	36%	–1,77	0,90	–3,53	–0,01
Batki et al 1996	1vs2	32										
Fluoxetin		**232**	**70**	**49**	**70%**	**45**	**24**	**53%**	**–0,70**	**0,39**	**–1,47**	**0,07**
Antidepressiva		**1 052**	**480**	**203**	**42%**	**445**	**188**	**42%**	**0,00**	**0,13**	**–0,26**	**0,26**

Kvarstannande									
Experiment			Kontroll					CI (95%)	
n	a	p	n	a	p	d	SE	lo	hi
17	5	29%	21	9	43%	–0,55	0,67	–1,86	0,76
24	17	71%	27	19	70%	0,02	0,60	–1,16	1,19
30	22	73%	31	27	87%	–0,84	0,65	–2,11	0,43
8	8	100%	9	4	44%	3,03	1,59	–0,08	6,15
79	**52**	**66%**	**88**	**59**	**67%**	**–0,05**	**0,33**	**–0,69**	**0,58**
92	59	64%	81	29	36%	1,15	0,32	0,53	1,77
59	34	58%	54	27	50%	0,30	0,38	–0,43	1,04
151	**93**	**62%**	**135**	**56**	**41%**	**0,81**	**0,24**	**0,34**	**1,28**
230	**145**	**63%**	**223**	**115**	**52%**	**0,47**	**0,19**	**0,09**	**0,84**
16	8	50%	16	1	6%	2,34	0,98	0,41	4,26
16	**8**	**50%**	**16**	**1**	**6%**	**2,34**	**0,98**	**0,41**	**4,26**
246	**153**	**62%**	**239**	**116**	**49%**	**0,55**	**0,18**	**0,19**	**0,91**

Metaanalys 2 *Dopaminagonister.*

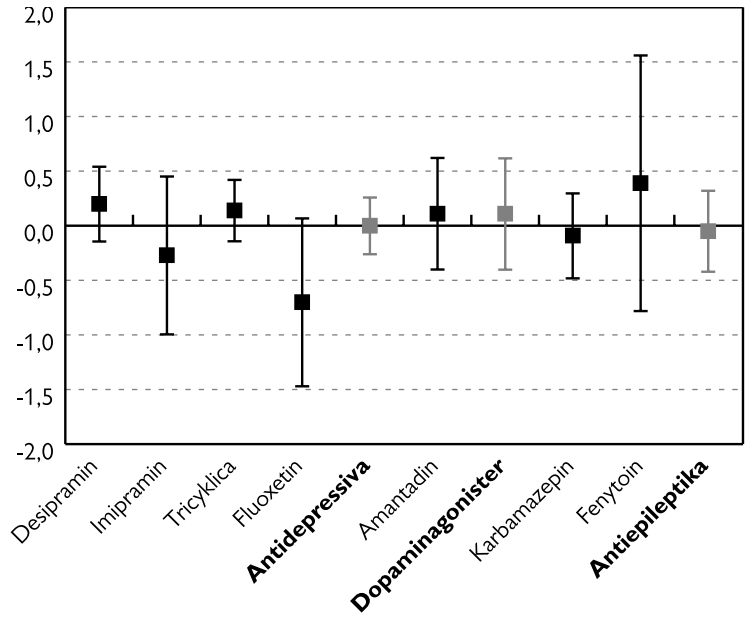
Studie			Kokainpositiva urinanalyser									
			Experiment			Kontroll					CI (95%)	
	jfr	N	n	a	p	n	a	p	d	SE	lo	hi
Amantadin mot placebo												
Weddington et al 1991	1vs2	37	16	11	69%	21	12	57%	–0,46	0,67	–1,78	0,86
Kosten et al 1991	1vs2	51	24	13	54%	27	20	74%	0,85	0,59	–0,30	1,99
Ziedonis et al 1991⇒	1vs2	64	33	26	79%	31	24	77%	–0,08	0,59	–1,23	1,07
Kolar et al 1992	1vs2	14	5	4	80%	9	7	78%	0,00	1,19	–2,34	2,34
Handelsman et al 1995	1vs3	(59)	16	9	56%	22	12	55%	–0,06	0,64	–1,32	1,20
Handelsman et al 1995	2vs3		21	13	62%	22	12	55%	–0,29	0,61	–1,48	0,90
Kampman et al 1996	1vs2	(38)	19	10	53%	19	11	58%	0,20	0,64	–1,05	1,45
Amantadin		**263**	**134**	**86**	**64%**	**129**	**86**	**67%**	**0,11**	**0,26**	**–0,40**	**0,62**
Dopaminagonister		**263**	**134**	**86**	**64%**	**129**	**86**	**67%**	**0,11**	**0,26**	**–0,40**	**0,62**

Kvarstannande									
Experiment			Kontroll					CI (95%)	
n	a	p	n	a	p	d	SE	lo	hi
16	4	25%	21	9	43%	–0,75	0,70	–2,12	0,62
24	17	71%	27	19	70%	0,02	0,60	–1,16	1,19
33	25	76%	31	27	87%	–0,71	0,64	–1,97	0,55
5	3	60%	9	4	44%	0,54	1,04	–1,51	2,58
19	12	63%	19	12	63%	0,00	0,65	–1,28	1,28
97	**61**	**63%**	**107**	**71**	**66%**	**–0,15**	**0,29**	**–0,72**	**0,42**
97	**61**	**63%**	**107**	**71**	**66%**	**–0,15**	**0,29**	**–0,72**	**0,42**

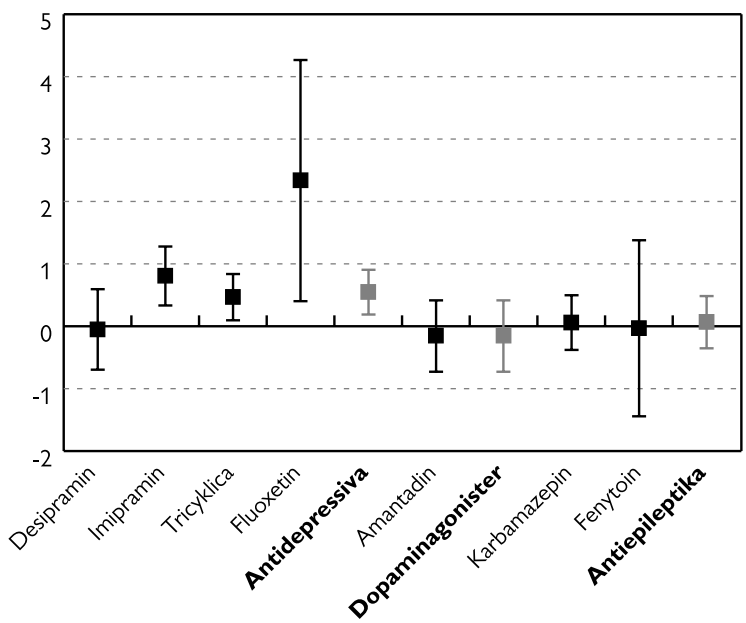
Metaanalys 3 *Antiepileptika.*

Studie			Kokainpositiva urinanalyser									
			Experiment			Kontroll					CI (95%)	
	jfr	N	n	a	p	n	a	p	d	SE	lo	hi
Karbamazepin mot placebo												
Campell et al 1994	1vs2	44	19	12	63%	25	13	52%	–0,43	0,61	–1,62	0,75
Montoya et al 1995	1vs2	62	28	12	43%	34	12	35%	–0,31	0,51	–1,32	0,70
Kranzler et al 1995	1vs2	40	20	13	65%	20	15	75%	0,45	0,67	–0,87	1,77
Cornish et al 1995	1vs2	82	37	16	43%	45	15	33%	–0,41	0,45	–1,30	0,47
Halikas et al 1997	1vs2	183	58	24	41%	62	34	55%	0,53	0,37	–0,18	1,25
Halikas et al 1997	2vs3		63	36	57%	62	34	55%	–0,09	0,36	–0,79	0,61
Karbamazepin		**411**	**225**	**113**	**50%**	**186**	**89**	**48%**	**–0,09**	**0,20**	**–0,48**	**0,29**
Fenytoin mot placebo												
Corsby et al 1996	1vs2	60	20	8	40%	24	12	50%	0,39	0,60	–0,79	1,56
Fenytoin		**60**	**20**	**8**	**40%**	**24**	**12**	**50%**	**0,39**	**0,60**	**–0,79**	**1,56**
Antiepileptika		**471**	**245**	**121**	**49%**	**210**	**101**	**48%**	**–0,05**	**0,19**	**–0,42**	**0,32**

Kvarstannande									
Experiment			Kontroll					CI (95%)	
n	a	p	n	a	p	d	SE	lo	hi
28	7	25%	34	7	21%	0,25	0,59	–0,91	1,40
20	11	55%	20	13	65%	–0,40	0,63	–1,64	0,84
37	13	35%	45	11	24%	0,50	0,48	–0,44	1,44
58	23	40%	62	20	32%	0,32	0,38	–0,42	1,06
63	14	22%	62	20	32%	–0,50	0,40	–1,29	0,29
206	**68**	**33%**	**161**	**51**	**32%**	**0,06**	**0,22**	**–0,38**	**0,50**
20	4	20%	24	5	21%	–0,03	0,72	–1,44	1,37
20	**4**	**20%**	**24**	**5**	**21%**	**–0,03**	**0,72**	**–1,44**	**1,37**
226	**72**	**32%**	**185**	**56**	**30%**	**0,07**	**0,21**	**–0,35**	**0,49**



Figur 1 *Kokainpositiva urinanalyser, metaanalys 1–3.*



Figur 2 *Kvarstannande, metaanalys 1–3.*

Referenser

Läkemedelsbehandling vid kokainberoende

1. Alterman, AI, Droba M, Antelo RE, Cornish JW, Sweeney KK, Parikh GA, O'Brien CP. Amantadine may facilitate detoxification of cocaine addicts. Drug Alcohol Depend 1992;31:19-29.

2. Arndt, IO, Dorozynsky L, Woody GE, McMellan AT, O'Brien CP. Desipramine treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients. Arch Gen Psychiatry 1992;49:888-93.

3. Arndt, IO, McLellan AT, Dorozynsky L, Woody GE, O'Brien CP. Desipramine treatment for cocaine dependence. Role of antisocial personality disorder. J Nerv Ment Dis 1994;182:151-6.

4. Batki SL, Washburn AM, Delucchi K, Jones RT. A controlled trial of fluoxetine in crack cocaine dependence. Drug Alcohol Depend 1996;41:137-42.

5. Campbell, JL, Thomas, HM, Gabrielli W, Liskow BI, Powell BJ. Impact of desipramine or carbamazepine on patient retention in outpatient cocaine treatment: preliminary findings. J Addict Dis 1994;13:191-9.

6. Carroll, KM, Rounsaville BJ, Gordon LT, Nich C, Jatlow P, Bisighini RM, Gawin FH. Psychotherapy and pharmacotherapy for ambulatory cocaine abusers. Arch Gen Psychiatry 1994;51:177-187.

7. Carroll KM, Rounsaville BJ, Nich C, Gordon LT, Wirtz PW, Gawin F. One-year follow-up of psychotherapy and pharmacotherapy for cocaine dependence. Delayed emergence of psychotherapy effects. Arch Gen Psychiatry 1994;51:989-997.

8. Carroll KM, Nich C, Rounsaville BJ. Differential symptom reduction in depressed cocaine abusers treated with psychotherapy and pharmacotherapy. J Nerv Ment Dis 1995;183:251-259.

9. Cornish JW, Maany I, Fudala PJ, Neal S, Poole SA, Volpicelli P, O'Brien CP. Carbamazepine treatment for cocaine dependence. Drug Alcohol Depend 1995;38: 221-7.

10. Cornish, JW, O'Brien CP. Developing medications to treat cocaine dependence: a new direction. Current Opinion in Psychiatry 1998;11:249-251.

11. Covi, L, Hess JM, Kreiter NA, Haertzen CA. Effects of combined fluoxetine and councelling in the outpatient treatment of cocaine abusers. Am J Drug Alcohol Abuse 1995;21:327-344.

12. Crosby RD, Pearson VL, Eller C, Winegarden T, Graves NL. Phenytoin in the treatment of cocaine abuse: a double-blind study. Clin Pharmacol Ther 1996;59: 458-68.

13. Eiler K, Schaefer MR, Salstrom D, Lowery R. Double-blind comparison of bromocriptine and placebo in cocaine withdrawal. Am J Drug Alcohol Abuse 1995;21:65-79.

14. Galloway GP, Newmeyer J, Knapp T, Stalcup SA, Smith D. Imipramine for the treatment of cocaine and methamphetamine dependence. J Addict Dis 1994;13: 201-16.

15. Galloway GP, Newmeyer J, Knapp T, Stalcup SA, Smith D. A controlled trail of imipramine for the treatment of metham-

phetamine dependence. J Subst Abuse Treat 1996;13:493-7.

16. Gawin FH, Kleber HD, Byck R, Rounsaville BJ, Kosten TR, Jatlow PI, Morgan C. Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. Arch Gen Psychiatry 1989;46:117-21.

17. Giannini AJ, Loiselle RH, Graham BH, Folts DJ. Behavioral response to buspirone in cocaine and phencyclidine withdrawal. J Subst Abuse Treat 1993;10:523-7.

18. Grabowski J, Rhoades H, Elk R, Schmitz J, Davis C, Creson D, Kirby K. Fluoxetine is ineffective for treatment of cocaine dependence or concurrent opiate and cocaine dependence: two placebo-controlled double-blind trials. J Clin Psychopharmacol 1995;15:163-74.

19. Halikas JA, Corsby RD, Koop LP, Crea F, Nugent SM, Carlson GA. Daily monitored cardiovascular effects of carbamazepine in chronic crack cocaine users. Psychopharmacol Bull 1991;27:345-351.

20. Halikas JA, Corsby RD, Pearson VL, Graves NL. A randomized double-blind study of carbamazepine in the treatment of cocaine abuse. Clin Pharmacol Ther 1997; 62:89-105.

21. Hall SM, Tunis S, Triffleman E, Banys P, Clark HW, Tusel D, Stewart P, Presti D. Continuity of care and desipramine in primary cocaine abusers. J Nerv Ment Dis 1994;182:570-5.

22. Handelsman L, Limpitlaw L, Williams D, Schmeidler J, Paris P, Stimmel B. Amantadine does not reduce cocaine use or craving in cocaine-dependent methadone maintenance patients. Drug Alcohol Depend 1995;39:173-80.

23. Handelsman L, Rosenblum A, Palij M, Magura S, Foote J, Lovejoy M, Stimmel B. Bromocriptine for cocaine dependence. A controlled clinical trial. Am J Addict 1997; 6:54-64.

24. Kampman K, Volpicelli JR, Alterman A, Cornish J, Weinrib R, Epperson L, Sparkman T, O'Brien CP. Amantadine in the early treatment of cocaine dependence: a double-blind, placebo-controlled trial. Drug Alcohol Depend 1996;41:25-33.

25. Kolar AF, Brown BS, Weddington WW, Heartzen CC, Michaelson BS, Jaffe JH. Treatment of cocaine dependence in methadone maintenance clients: a pilot study comparing the efficacy of desipramine and amantadine. Int J Addict 1992; 27:849-68.

26. Kosten TR, Morgan CH, Schottenfeld RS. Amantadine and desipramine in the treatment of cocaine abusing methadone maintained patients. NIDA Res Monogr 1991;105:510-1.

27. Kosten TR, Morgan CM, Falcione J, Schottenfeld RS. Pharmacotherapy for cocaine-abusing methadone-maintained patients using amantadine or desipramine. Arch Gen Psychiatry 1992;49:894-8.

28. Kranzler HR, Bauer, LO, Hersh D, Klinghoffer V. Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo-controlled trial. Drug Alcohol Depend 1995;38:203-11.

29. Leal J, Ziedonis D, Kosten T. Antisocial personality disorder as a prognostic factor

for pharmacotherapy of cocaine dependence. Drug Alcohol Depend 1994;35:31-35.

30. Margolin A, Kosten TR, Avants SK, Wilkins J, Ling W, Beckson M, Arndt IO, Cornish J, Ascher JA, Li SH. A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. Drug Alcohol Depend 1995;40:125-31.

31. Margolin A, Avants SK, Kosten TR. Mazindol for relapse prevention to cocaine abuse in methadone-maintained patients. Am J Drug Alcohol Abuse 1995;21:469-81.

32. Montoya ID, Levin FR, Fudala PJ, Gorelick DA. Double-blind comparison of carbamazepine and placebo for treatment of cocaine dependence. Drug Alcohol Depend 1995;38:213-9.

33. Moscovitz H, Brookoff D, Nelson, L. A randomized trial of bromocriptine for cocaine users presenting to the emergency department. J Gen Intern Med 1993;8:1-4.

34. Nunes EV, McGrath PJ, Quitkin FM, Ocepek-Welikson K, Stewart JW, Koenig T, Wager S, Klein DF. Imipramine treatment of cocaine abuse: possible boundaries of efficacy. Drug Alcohol Depend 1995;39: 185-95.

35. O'Brien CP. Recent developments in the pharmacotherapy of substance abuse. J Consult Clin Psychol 1996;64:677-686.

36. Preston KL, Sullivan JT, Berger P, Bigelow GE. Effects of cocaine alone and in combination with mazindol in human cocaine abusers. J Pharmacol Exp Ther 1993;267:296-307.

37. Rosen MI, Pearsall HR, McDougle CJ, Price LH, Woods SW, Kosten TR. Effects of acute buprenorphine on responses to intranasal cocaine: a pilot study. Am J Drug Alcohol Abuse 1993;19:451-464.

38. Stine SM, Krystal JH, Kosten TR, Charney DS. Mazindol treatment for cocaine dependence. Drug Alcohol Depend 1995;39:245-52.

39. Walsh SL, Preston KL, Sullivan JT, Fromme R, Bigelow GE. Fluoxetine alters the effects of intravenous cocaine in humans. J Clin Psychopharmacol 1994; 14:396-407.

40. Weddington WW Jr, Brown BS, Haertzen CA, Hess JM, Mahaffey JR, Kolar AF, Jaffe JH. Comparison of amantadine and desipramine combined with psychotherapy for treatment of cocaine dependence. Am J Drug Alcohol Abuse 1991;17: 137-52.

41. Ziedonis DM, Kosten TR. Pharmacotherapy improves treatment outcome in depressed cocaine addicts. J Psychoactive Drugs 1991;23:417-25.

42. Ziedonis DM, Kosten TR. Depression as a prognostic factor for pharmacological treatment of cocaine dependence. Psychopharmacol Bull 1991;27:337-343.

8. **Graviditet, nyföddhetsperiod och missbruk**

Historik

Att alkohol eller illegala narkotika skulle kombineras med graviditet är en tanke som varit många ytterst främmande och konsumtionen av beroendeframkallande medel har säkerligen varit låg hos gravida kvinnor. Problemen finns emellertid, något som under de senaste decennierna blivit uppenbart såväl i Sverige som i andra västländer [35]. Upptäckt och behandlingsinsatser försvåras av att ingen enskild medicinsk specialitet har ett samlat ansvar. Det har gjort att det kliniska handlandet hittills inte kunnat bygga på en samlad kunskapsbas och att samarbetsformerna mellan olika vårdgivare ser olika ut inte bara i olika länder utan också inom Sverige. Behandlingsforskning har varit ytterst svår att genomföra, också därför att missbruk i samband med graviditet är relativt ovanligt. Många har ansett det vara praktiskt omöjligt eller oetiskt med kontrollerade studier på området. Det kan dock inte vara oetiskt att genomföra randomiserade studier om kontrollgruppen inte lämnas utan behandling utan får det omhändertagande som är rutin.

Antalet fall är för varje sjukhus, region och land litet och det saknas i allmänhet de samarbetsformer och strukturer som skulle krävas för kunskaps- och metodutveckling och för nödvändiga behandlingsstudier. Samtidigt kan skadorna i det enskilda fallet bli enorma och ibland kvarstå hela livet. Det kan röra sig om såväl strukturförändringar eller missbildningar som funktionella, sociala, psykologiska eller juridiska skador med stora ekonomiska konsekvenser [32].

Frågeställning

I första hand är syftet att sammanställa litteraturen om upptäckt och behandling av kvinnor med riskabel alkohol- eller narkotikakonsumtion under graviditet. I andra hand att sammanfatta litteraturen om diag-

nostik av alkoholframkallade fosterskador. Eftersom fullt utvecklat fetalt alkoholsyndrom är sällsynt har också genomgången syftet att värdera om det finns intermediära effektmått som kan användas i behandlingsstudier.

Metod och sökstrategi

Databasen Medline har genomsökts för åren 1966–2000. En genomgång har också gjorts av Cochrane Library Issue 4, år 2000, både vad gäller färdiga sammanställningar och enskilda studier. Därutöver har översiktsartiklar, monografier, referenslistor och handsökning använts. Kontakt har också tagits med aktiva forskare inom området i syfte att få information om eventuellt opublicerade studier. För databassökningarna om alkohol har sökorden "pregnancy and alcohol" respektive "fetal alcohol syndrome" använts och "fetal alcohol effects" har sökts som textord. Dessutom har sökningen inskränkts till randomiserade studier vad gäller behandlingsstudier.

På narkotikaområdet har använts följande sökord: "pregnancy and dependence-producing drugs", "pregnancy and opiates", "pregnancy and central stimulants", "pregnancy and sedatives", "pregnancy and hypnotics", "pregnancy and cannabis", "pregnancy and hallucinogens", "pregnancy and solvents". Dessa termer har också kombinerats med begreppen "controlled clinical trial" respektive "randomized clinical trial".

Antalet tillförlitliga studier av förekomst och svårighet av missbruk under graviditet är ytterst begränsat, liksom uppgifter om risken för alkohol- eller narkotikarelaterade fosterskador.

Endast 11 randomiserade kontrollerade studier har påträffats. Av dessa avsåg fyra, områden som inte var relaterade till effekten av alkohol eller narkotika på graviditeten [23,25,26,31]. För de sex kvarvarande studierna bör noteras att de oftast gäller begränsade frågeställningar och mer sällan utvärdering av hela behandlingsprogram. Långtidsstudier av behandlingseffekter saknas.

Incidens och prevalens av bruk av alkohol och narkotika hos gravida

Det finns en målsättning att samtliga svenska kvinnor på något sätt ska tillfrågas om sina alkoholvanor inom mödrahälsovården. I USA får bara var tredje gravid kvinna sådana frågor [32]. I samma undersökning angavs också att 20 till 25 procent av de amerikanska kvinnorna använde alkohol under graviditet. I en annan studie uppgavs att drygt 5 procent (230 000) av alla födda barn i USA föds av kvinnor som använder illegala droger under graviditeten [5]. I en nyare studie av nära 6 000 gravida kvinnor i USA-delstaten Georgia uppgavs 14 procent dricka alkohol under graviditeten och 2 procent drack regelbundet [9].

Det finns svenska siffror från 1980 [20] som innebar att 4 procent av gravida kvinnor använde mer alkohol än motsvarande 30 cl starksprit per dag, respektive att man missbrukade narkotika under graviditet och att ytterligare 7 procent använde motsvarande 8–30 cl starksprit per dag under graviditet [20]. Några mer aktuella uppgifter föreligger inte för svenska förhållanden.

Ett arbete av Palinkas redovisar oroande siffror [26]. Enligt en federal rapport beräknas var fjärde amerikansk tonåring ha mycket hög risk för problem med alkohol och droger. Tre miljoner bedöms vara problemdrickare och 400 000 ungdomar behöver hjälp för drogmissbruk. Man påpekar också att andelen gravida tonåringar är högre i USA än i något annat västland.

Förekomsten av ett fullständigt utvecklat fetalt alkoholsyndrom förefaller variera såväl utifrån geografi, skillnader i alkoholvanor som skiftande diagnostik. Det faktum att de första studierna över fetalt alkoholsyndrom kom från Frankrike – det land där per capita konsumtionen av alkohol då var högst – antyder ett sannolikt samband mellan totalkonsumtionsnivå och skadenivå, men individuella sårbarhetsfaktorer torde också föreligga [21].

Fetalt alkoholsyndrom (FAS) har nu rapporterats från de flesta länder där man har någon statistik. Abel uppger FAS hos cirka ett barn per 1 000 födda; högre i USA än i Europa [1].

I en enkät utskickad till Sveriges 50 barnkliniker 1985–1986 framkom det att bland 200 missbrukande mödrar föddes det 18 barn med diagnosen FAS under perioden januari 1983 – december 1984, medan 41 barn föddes med partiellt utvecklat syndrom, motsvarande en incidens på 0,5 promille [24].

Det har hävdats att de intensiva informationsinsatser som gjordes i Sverige omkring 1980 medförde att frekvensen gick ner. Det saknas dock data som styrker detta. På ett så känsligt och svårstuderat område blir variablernas utformning, hur studier har förarbetats och utförts helt avgörande, varför exakta siffror måste betraktas med stor skepsis.

Eftersom uppkomstmekanismen bakom fetala alkoholeffekter respektive fetalt alkoholsyndrom är så oklar, är det utomordentligt svårt att bedöma behandlingseffekter. Sannolikt är effekter på konsumtionsnivå det som är mest realistiskt att mäta.

Det finns en omfattande litteratur om såväl kriterier för diagnostik av fosterskador som om olika tekniker att förbättra denna. Det har bedömts att genomgången av denna litteratur ligger något vid sidan om områdets avgränsning. För den intresserade kommer avsnittet att finnas tillgängligt på SBU:s hemsida (http://www.sbu.se).

Behandlingsforskning – alkohol och graviditet

I en studie av Chang identifierades, genom screening i 16:e graviditetsveckan, kvinnor som fördelades till två grupper [7]. En grupp med kort intervention och en grupp som bara undersöktes. Man använde ASI (Addiction Severity Index, som ger ett tillförlitligt mått på konsumtionsnivå) och andra instrument. För den totala gruppen sågs inga signifikanta skillnader. De som däremot själva valde att avstå från alkohol före undersökningen fortsatte i signifikant större utsträckning att avstå. Egen motivation förefaller lika viktig som behandlingsinsatser. I en senare publikation redovisas uppföljning av resultatet efter förlossningen då man använde Timeline Followback Interview [6,30]. Av den studien kan man dock inte utläsa en specifik behandlingseffekt då man inte följt upp kontrollgruppen.

Fyrtiotvå gravida kvinnor med alkoholmissbruk studerades och jämfördes med 36 kontrollpatienter som fick sedvanlig behandling [28]. Kvinnorna var fattiga och tillgången till behandling ytterst begränsad, så man kan kalla arbetet ett lågprisprogram. Man erbjöd ett samtal om tio minuter med utbildning samt en kognitivt inriktad självhjälpsmanual med nio steg. Alkoholfrihet uppnåddes hos 88 procent av självhjälpsgruppen mot hos 69 procent av kontrollgruppen vilket inte var en signifikant skillnad. Författarna tolkade likväl studien så att självhjälpsprogram var mer effektiva för de som konsumerade små eller måttliga mängder alkohol. Mot studien kan anföras att uppföljningstiden var alltför kort och att man inte rapporterade förekomsten av förlossningskomplikationer eller hur barnen mådde.

I en studie från New Mexico användes motivationsfrämjande intervju i en undersökningsgrupp, vilken jämfördes med en kontrollgrupp som förutom samma omfattande frågeformulär endast fick skriftlig information om riskerna med alkohol och hänvisades vid behov till sin vanliga läkare [16]. Patientgruppen bestod bara av 43 kvinnor, men studien beskrivs också som en pilotundersökning. Bortfallet vid uppföljningen efter två månader var 19 procent. Av kontrollpatienterna fortsatte 67 procent att dricka under graviditeten och 56 procent i gruppen som erbjöds "motivational interview", även om den genomsnittliga konsumtionen var låg. Skillnaden mellan grupperna var inte signifikant. Författarna drar själva slutsatsen att för lågkonsumenter borde den aktuella interventionen vara tillräcklig, men att det för kvinnor med alkoholproblem krävdes mer omfattande och specialiserade behandlingsinsatser.

I en uppföljning efter fyra år av effekterna av en kort insats mot riskfyllt drickande, redovisas effekten på kvinnor mellan 18 och 40 år [22]. Studien hade inte som primärt syfte att påverka drickandet under graviditeten. Av de 205 kvinnorna med riskabelt drickande som identifierades vid screening, randomiserades 103 till interventionsgruppen och 102 till kontrollgruppen. Interventionen bestod av två 15-minuters läkarbesök som omfattade rådgivning, utbildning och överenskommelser om konsumtionsminskning. Kvinnorna i kontrollgruppen fick bara allmän hälsorådgivning. I uppföljningen efter fyra år ingick 85 procent av de som deltagit i den ursprungliga studien. Den konsumtionsminskning

som uppnåtts i interventionsgruppen kvarstod, både mätt som totalkonsumtion och som frekvensen berusningstillfällen. Bland de 41 kvinnor som under uppföljningen genomgick minst en graviditet sågs en särskilt uttalad minskning av drickandet men huvudsakligen bland de 22 som ingått i behandlingsgruppen. Skillnaden var signifikant, trots det begränsade antalet studerade individer. Denna studie håller hög kvalitet och resultaten är mycket lovande, men behöver bekräftas i ytterligare undersökningar.

Narkotika och graviditet

Endast få behandlingscentra i världen har kombinerat en tillräckligt stor grupp av gravida missbrukare med allsidigt sammansatt behandlingspersonal och god forskning. Området har därför varit föga bearbetat forskningsmässigt och framför allt har tidigare inte randomiserade behandlingsstudier utförts. Det är först under de senaste åren som kontrollerade behandlingsstudier kommit till stånd. Sociala faktorer och samtidig psykisk sjukdom torde spela större roll än vid alkoholskador. Ur direkt fosterskadlig synpunkt är alkohol en större riskfaktor än narkotika. Strukturella förändringar och missbildningar kan vara kopplade till psykologisk och motorisk funktionsstörning, men det gäller inte alltid.

Cannabis och graviditet

I en metaanalys av tio observationsstudier fann man ingen effekt på födelsevikten om modern använt cannabis under graviditeten [11]. Övergående irritabilitet har observerats under nyföddhetsperioden när modern använt cannabis [13]. Störd nattsömn kvarstod fram till undersökningen vid tre års ålder hos barn vars mödrar missbrukat cannabis under graviditeten [8]. I en longitudinell och multifaktoriell studie från Pittsburgh med 763 barn från familjer med låg socioekonomisk status fann man ett samband mellan exposition för cannabis före födseln och hyperaktivitet, uppmärksamhetsproblem och impulsivitet vid tio års ålder [14]. Detta samband kvarstod även när man korrigerat för ett stort antal andra tänkbara riskfaktorer. Behandlingsstudier som inriktats mot cannabismissbruk under graviditet saknas.

Amfetamin, andra centralstimulantia och graviditet

I svenska studier fann man att amfetaminmissbruk under graviditeten ledde till ett försämrat omhändertagande av barnen, sänkt födelsevikt, förhöjd frekvens av missbildningar samt var förknippat med neurologiska komplikationer [12,20]. Inga behandlingsstudier har påträffats.

Kokain och graviditet

Bilden har varit svårtolkad. Metaanalys av fem studier visade att kokainmissbruk gav lägre födelsevikt [17]. Det är dock osäkert om det var drogen i sig, eller en i övrigt ohälsosam livsstil som förklarade den lägre födelsevikten. Idag anser de flesta forskare att kokain inte är fosterskadligt i sig. De flesta kvinnor som använt kokain under graviditeten föder barn som är utseendemässigt normala och som har en normal neurologisk utveckling. Det finns en omfattande litteratur av oftast tveksam kvalitet och man har inte lyckats att skilja ut eventuella kokaineffekter från narkomanens livsstil i övrigt [34]. I ett sådant perspektiv måste man också vara skeptisk till den påstått större skadeeffekten av kokainvarianten "crack" och de så kallade "crack babies". I ett översiktsarbete påpekas att kokain inte skadar den växande hjärnan grovt morfologiskt, men att subtila skador uppträder [34]. Dessa yttrar sig i form av ökad irritabilitet och koncentrationssvårigheter, vilka tros vara orsakade av ett förhindrat upptag av signalsubstanser och av en störd tillväxt av dendriter. Långtidseffekterna av detta är oklara.

I en studie från Miami undersöktes 905 kokainexponerade gravida kvinnor. Dessa analyserades i fyra grupper på basen av den behandling de fått. Studien var inte randomiserad. Man noterade att barnens födelsevikt föll lineärt, så att icke-brukares barn vägde 3 140 g vid födseln, de med omfattande vård 3 031 g, de som enbart fick vård under graviditeten vägde 2 880 g och barnen till mödrar som enbart fick minimal vård vägde 2 650 g vid födseln [4].

Opiater och graviditet

En metaanalys har visat att heroinmissbruk under graviditeten ledde till lägre födelsevikt [18]. En skattningsskala för att bedöma abstinenssym-

tom hos nyfödda barn till opiatmissbrukare och därmed behovet av farmaka återfinns i Finnegan och Kandall [13].

Det är välkänt att heroinabstinens under graviditet är förknippad med hög risk för missfall. Behandling sker därför oftast med metadonsubstitution som syftar till att hålla så jämna nivåer som möjligt av preparatet i blodet. Några kontrollerade studier av denna praxis har av etiska skäl inte kunnat göras [29].

Den enda randomiserade studien som påträffats, hade målsättningen att påverka ett injektionsbeteende som ökade smittrisken [27]. Studien var i detta avseende framgångsrik, men gav ingen information om effekterna på fostret eller på kvinnans förmåga att ta hand om barnet.

Bensodiazepiner och graviditet

Det finns inget belägg för att bensodiazepiner i de doser som används kliniskt skulle orsaka fosterskador [27,3]. I en liten svensk fall–kontroll-studie sågs ett samband mellan intag av mycket höga doser bensodiazepiner under graviditeten och utvecklings- och beteenderubbningar hos barnen [19]. Studien hade dock stora metodsvagheter och liknande resultat har inte setts i andra undersökningar. Det finns dock givetvis skäl till samma försiktighet som vid behandling med andra läkemedel under graviditeten.

Hallucinogener och graviditet

Undersökningar saknas.

Lösningsmedel och graviditet

Studier saknas på området.

Behandlingsstudier vid narkotikamissbruk under graviditet

I en studie från Cleveland, Ohio, randomiserades 179 gravida kvinnor

som använt kokain under graviditeten till en interventionsgrupp och en kontrollgrupp [2]. I kontrollgruppen använde man ett omfattande basprogram med case-management och såväl öppen- som slutenvårdsresurser för drogbehandling. Experimentgruppen fick förutom tillgång till detta program även tillgång till röstbrevlåda, hälsoinformation via Internet, elektroniska kallelser till självhjälpsgrupper, men också till förböner och till vittnesmål från sådana som blivit drogfria. Studien visade att experimentgruppens medlemmar deltog mer i olika behandlingsaktiviteter, men att detta inte medförde några positiva effekter på drogmissbruket.

I en liten studie jämfördes effekten av två interventioner som båda syftade till att vidmakthålla en självvald avhållsamhet från kokain [10]. Båda grupperna fick beteendeterapeutiskt baserad rådgivning, men experimentgruppen fick också ekonomisk ersättning om de klarade vissa behandlingsmål. Avhållsamheten var hög i båda grupperna, men fler i kontrollgruppen fick komplikationer vid förlossningen. Eftersom det endast ingick sex patienter i vardera gruppen, kan en sådan skillnad helt bero på slumpen. Eftersom studien gällde kvinnor som själva bestämt sig för att avstå från kokain under graviditeten, kan de positiva resultaten inte generaliseras till andra grupper

Utbildning av personal

Frågor om alkohol- och drogvanor, är fortfarande på många håll inte rutin inom sjukvården. Det är sannolikt än mindre vanligt att sådana frågor ställs till den gravida kvinnan. I den mån likväl uppgifter om alkohol eller narkotikakonsumtion framkommer, saknar de flesta i mödravården kunskaper om hur rådgivning och behandling ska erbjudas. I en randomiserad studie från USA har man undersökt om ett kort utbildningsprogram av personal i mödravården kunde påverka den empatiska förmågan och färdigheterna i motiverande intervjuer [15].

En blandad grupp vårdgivare, totalt 30 stycken, randomiserades till att antingen se en 20-minuters träningsvideo, eller en video av samma längd med en dokumentär om en kvinnlig alkoholist. Före och efter videofilmen fick samtliga rollspela, med hjälp av en skådespelerska som den

alkoholiserade kvinnan. Personerna i experimentgruppen blev signifikant bättre på att förmedla empati och i att genomföra en motiverande intervju, än de i kontrollgruppen. Studien har begränsningar i form av att man inte använde riktiga patienter och att man inte studerade om färdigheterna bevarades över tid.

Sammanfattning

De direkt fosterskadande effekterna av alkohol är väl dokumenterade. Någon ofarlig konsumtionsnivå är inte fastlagd och många behandlare anser att gravida kvinnor ska avhålla sig helt från alkohol. Få behandlingsstudier med acceptabel metodik har gjorts. En välgjord studie har visat generella effekter på alkoholkonsumtionen av en kort behandlingsinsats mot riskfyllt drickande hos kvinnor i fertil ålder. Effekterna kvarstod efter fyra år och var särskilt uttalade hos de kvinnor som blev gravida under uppföljningstiden. Större kontrollerade studier är angelägna.

Begränsade utbildningsinsatser till personal i mödravård hade i en välgjord studie effekter på empatisk förmåga och på skickligheten i att genomföra en motiverande och stödjande insats för en gravid kvinna med alkoholproblem.

Skador och problem vid narkotikaanvändning är oftast relaterade till den ohälsosamma livsföring flertalet narkomaner har. Den finns inga studier som dokumenterar effekt av en viss behandling för gravida narkotikamissbrukare, men frågan måste belysas ytterligare.

Referenser

1. Abel E. An update on the incidence of FAS: FAS is not an equal opportunity birth defect. Neurotoxicol Teratol 1995;17:437-443.

2. Alemi F, Stephens R, Javalghi R, Dychesa H, Butts J, Ghadiri A. A randomized trial of a telecommunication network for pregnant women who use cocaine. Med Care 1996;34:OS10-OS20.

3. Bergman U, Rosa F, Baum C, Wiholm B, Faich G. Effects of benzodiazepines during fetal life. Lancet 1992;340:694-696.

4. Burkett G, Gomez-Marin O, Yasin SY, Martinez M. Prenatal care in cocaine-exposed pregnancies. Obstet Gynecol 1998; 92:193-200.

5. Butz AM, Lears MK, O'Neil S, Lukk P. Home intervention for in utero drug-exposed infants. Public Health Nurs 1998; 15:307-18.

6. Chang G, Goetz MA, Wilkins-Haug L, Berman S. A brief intervention for prenatal alcohol use: an in-depth look. J Subst Abuse Treat 2000;18:365-9.

7. Chang G, Wilkins-Haug L, Berman S, Goetz MA. Brief intervention for alcohol use in pregnancy: a randomized trial. Addiction 1999;94:1499-508.

8. Dahl RE, Scher MS, Williamson DE, Robles N, Day N. A longitudinal study of prenatal marijuana use. Effects on sleep and arousal at age 3 years. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:145-50.

9. Ebrahim S, Luman E, Floyd R, Murphy C, Bennett E, Boyle C. Alcohol consumption by pregnant women in the United States during 1988-1995. Obstet Gynecol 1998;92:187-192.

10. Elk R, Mangus L, Rhoades H, Andres R, Grabowski J. Cessation of cocaine use during pregnancy: effects of contingency management interventions on maintaining abstinence and complying with prenatal care. Addict Behav 1998;23:57-64.

11. English D, Hulse G, Milne E, Holman C, Bower C. Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis. Addiction 1997;92:1553-1560.

12. Eriksson M, Larsson G, Zetterström R. Amphetamine addiction and pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1981;60:253-259.

13. Finnegan L, Kandall S. Maternal and neonatal effects of alcohol and drugs. In: Lowinson J, Ruiz P, Millman R, Langrod J, editors. Substance abuse: A comprehensive textbook. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997;p. 513-534.

14. Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. Neurotoxicol Teratol 2000;22:325-36.

15. Handmaker NS, Hester RK, Delaney HD. Videotaped training in alcohol counseling for obstetric care practitioners: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 1999;93:213-8.

16. Handmaker NS, Miller WR, Manicke M. Findings of a pilot study of motivational interviewing with pregnant drinkers. J Stud Alcohol 1999;60:285-7.

17. Hulse G, English D, Milne E, Holman C, Bower C. Maternal cocaine use and low birth weight newborns: a meta-analysis. Addiction 1997;92:1561-1570.

18. Hulse G, Milne E, English D, Holman D. The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. Addiction 1997;92:1571-1579.

19. Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A. The effects of benzodiazepines on the fetus and the newborn. Neuropediatrics 1992;23: 18-23.

20. Larsson G. Missbruk under graviditet. Ett sätt att nå blivande föräldrar med beroendeproblem. Stockholm: LIC förlag; 1982.

21. Lemoine P, Harasseau H, Borteyru J-P, J M. Les enfants de parents alcooliques: Anomalies observées, a propos de 127 cas. Ouest Medical (Paris) 1968;21:476-482.

22. Manwell L, Fleming M, Mundt M, Stauffacher E, Lawton Barry C. Treatment of problem alcohol use in women of child-bearing age. results of a brief intervention trial. Alcohol Clin Exp Res 2000;24:1517-1524.

23. Marcenko MO, Spence M. Home visitation services for at-risk pregnant and postpartum women: a randomized trial. Am J Orthopsychiatry 1994;64:468-78.

24. Nyberg K, Allebeck P. Alkohol och narkotika under graviditeten. Vilka är riskerna för barnet? Stockholm: Socialstyrelsen; 1993.

25. O'Neill K, Baker A, Cooke M, Collins E, Heather N, Wodak A. Evaluation of a cognitive-behavioural intervention for pregnant injecting drug users at risk of HIV infection. Addiction 1996;91:1115-25.

26. Palinkas LA, Atkins CJ, Miller C, Ferreira D. Social skills training for drug prevention in high-risk female adolescents. Prev Med 1996;25:692-701.

27. Program on Substance Abuse. Rational use of benzodiazepines. Geneva: WHO; 1996.

28. Reynolds KD, Coombs DW, Lowe JB, Peterson PL, Gayoso E. Evaluation of a self-help program to reduce alcohol consumption among pregnant women. Int J Addict 1995;30:427-43.

29. Sarman I. Metadonbehandling under graviditet och dess effekter på barnet. Läkartidningen 2000;97:2182-2190.

30. Sobell L, Sobell M, Leo G, Cancilla A. Reliability of a timeline method: assessing normal drinkers' reports of recent drinking and a comparative evaluation across several populations. Br J Addict 1988;83:393-402.

31. Strantz IH, Welch SP. Postpartum women in outpatient drug abuse treatment: correlates of retention/completion. J Psychoactive Drugs 1995;27:357-73.

32. Stratton K, Howe C, Battaglia F. Fetal Alcohol Syndrome. Diagnosis, Epidemiology, Prevention and Treatment. Washington DC: National Academy Press; 1996.

33. Streissguth A, Finnegan L. Effects of prenatal alcohol and drugs. In: Kinney J, editor. Clinical Manual of Substance Abuse. 2nd ed. S:t Louis: Mosby Year Book Inc; 1996;p. 254-271.

34. Vogel G. Cocaine wreaks subtle damage to developing brains. Science 1997;278:38-39.

35. Åtgärder mot missbruk under graviditeten. Stockholm: Socialdepartementet; 1981. Report No.: DsS 1981;6.

9. **Ekonomisk utvärdering av missbrukarvård – en översikt**

Inledning

Ekonomiska utvärderingar är ett hjälpmedel vid beslut om hur resurser ska användas; i princip ska utvärderingarna ta hänsyn till samtliga förväntade effekter av beslutet – både de positiva och de negativa konsekvenserna av resursanvändningen – oavsett vem som har nytta därav och oavsett vem som bär kostnaderna därför. Se vidare i Bilaga 1 om grunderna för och avsikterna med ekonomiska analyser samt om olika metoder för ekonomisk analys.

Syfte

Denna studies syfte är att identifiera, sammanställa samt kritiskt värdera existerande vetenskapliga studier avseende ekonomiska utvärderingar av olika strategier för behandling av människor som missbrukar alkohol och/eller droger.

Sökstrategi

Sökning av litteratur på området alkohol- och drogmissbruk gjordes i de fyra databaserna: EkonLit, Medline, PsychLit och Current Content. För att inte missa relevanta referenser användes relativt breda sökord: *"alcohol/alcoholism, substance, heroin, opiate, cannabis"* tillsammans med *"treatment"* och *"costs"*. Ur det omfattande materialet valdes därefter de studier som föreföll innehålla ekonomiska utvärderingar eller andra typer av ekonomiska analyser. Ytterligare referenser erhölls via referenslistorna i de artiklar som utvaldes. Tabell 1 nedan visar sökord och databaser samt antalet identifierade studier. Randomisering har ej använts som sökord, eftersom ekonomiska utvärderingar knutna till randomiserade studier eller helt baserade på randomiserade data är sällsynta.

Tabell 1 *Resultat av sökning i olika databaser angående ekonomiska utvärderingar av behandling och vård vid alkohol- och/eller drogmissbruk.*

Databas	Tidsperiod	Sökord	Antal studier
EkonLIt	1969–1998 (mars)	Alcohol	269
		Substance	177
		Cocaine	33
		Heroin	22
		Opiate	2
		Cannabis	1
Medline	1966–1998 (maj)	Alcoholism/treatment/costs	129
		Substance/treat./costs	209
		Cocaine/treat./costs	20
		Heroin/treat./costs	34
		Opiate/treat./costs	14
		Cannabis/treat./costs	5
		Methadone/treat./costs	44
PsychLit	1967–1998 (mars)	Alcoholism/treatment/costs	88
		Substance/treat./costs	108
		Cocaine/treat./costs	15
		Heroin/treat./costs	13
		Opiate/treat./costs	4
		Cannabis/treat./costs	0
		Methadone/treat./costs	27
Current Content	1996–1998 (april)	Alcoholism/treatment/costs	13
		Substance/treat./costs	25
		Cocaine/treat./costs	5
		Heroin/treat./costs	1
		Opiate/treat./costs	6
		Cannabis/treat./costs	1
		Methadone/treat./costs	3

Kvalitetskriterier för bedömning av ekonomiska utvärderingar

I övriga delar av detta SBU-projekt har ett stort antal (kliniska) studier bedömts. Det primära syftet med dessa granskningar har varit (a) att dokumentera huruvida olika vård- eller behandlingsformer har effekt och (b) att bestämma storleken av denna effekt. En bedömning av

kvaliteten i och relevansen av genomförda ekonomiska utvärderingar kan inte helt göras utan att den bygger på denna information. Att det finns stöd i kliniska studier för de antaganden som måste göras om förväntade effekter av olika vård- eller behandlingsformer är en nödvändig förutsättning för den ekonomiska utvärderingens trovärdighet. Att den kliniska dokumentationen föreligger är däremot inte en tillräcklig förutsättning för den ekonomiska utvärderingens kvalitet. Det finns dessutom krav på att den ekonomiska utvärderingen i sig uppfyller bestämda kvalitetskrav.

I den här presentationen av befintliga ekonomiska utvärderingar görs en bedömning enbart av hur den ekonomiska utvärderingen i sig är genomförd. Vi följer därvid en av Drummond föreslagen checklista om tio punkter; se Appendix 1 [10,11]. Denna checklista baseras på mångåriga erfarenheter av egna och andras studier och den har visat sig vara mycket användbar. När tidskriften *British Medical Journal* för ett par år sedan publicerade rekommendationer och råd till artikelförfattare och artikelbedömare, valde man en snarlik checklista [12]. Efter genomgången har vi gett varje artikel ett av följande sammanfattande omdömen om kvaliteten i den hälsoekonomiska utvärderingen som underlag för beslut om hur knappa resurser ska användas:

- otillräcklig information för att en bedömning över huvud taget ska kunna göras
- hög kvalitet
- medelgod kvalitet
- låg kvalitet.

Vid presentationen av de olika studierna görs en indelning efter behandlings- eller vårdteknologi. Presentationen sker här översiktligt i tabellform. En mer detaljerad kritisk granskning av varje enskild studie för sig finns i Appendix 2.

Resultat

I Tabellerna 2–5 nedan redovisas det huvudsakliga innehållet i de ekonomiska utvärderingar som identifierades via litteratursökningen. Tabellerna delas in i olika grupper beroende på vilken behandlingsteknologi

som använts i studien. Av de studier som här redovisas har följande teknologier definierats: sekundärprevention, psykosocial behandling, läkemedelsbehandling samt övriga, där översiktsstudier ingår som innefattar en mix av behandlingsteknologier. Studierna baseras på data från USA, Storbritannien och Australien. I Tabell 6 redovisas en sammanfattning av studiernas kvalitet enligt Drummonds 10 punkter [10,11].

Sekundärprevention

Sekundärprevention innebär bland annat att sjukvårdspersonal rutinmässigt med hjälp av lätthanterliga frågeformulär identifierar individer med riskfylld alkoholkonsumtion. Ekonomiska utvärderingar av sekundärprevention är sällsynta. Litteratursökningen gav endast två studier (Tabell 2), varav den ena inte hade tillräckligt god kvalitet för att utvärderas [13].

I den andra studien, av hög kvalitet, finner man bl a att specialister identifierar fler individer med riskfylld alkoholkonsumtion men till högre kostnad per upptäckt, jämfört med motsvarande insatser av sjuksköterskor [41].

Psykosocial behandling

Totalt identifierades 24 studier där psykosocial behandling av alkohol- och drogproblem utvärderats ur ekonomisk synvinkel, se Tabellerna 2–5. I drygt hälften av dessa jämfördes öppen vård med sluten vård. Resultaten visar att öppen vård mycket väl kan fungera som ett alternativ till sluten vård, då kostnaderna i öppen vård ofta är lägre och effekten av vården ofta är likvärdig [29,32,2]. Chapman och medarbetare fann dock ingen betydande kostnadsskillnad mellan öppen och sluten vård men däremot ett bättre behandlingsresultat i sluten vård, vilket visar att helt säkra slutsatser angående vilken vårdform som är mest lämplig är svåra att dra [8]. Kraft och medarbetare kunde inte identifiera något entydigt samband mellan fler insatser och bättre resultat. Författarna fann exempelvis stora skillnader i "cost–effectiveness"-kvoter (marginalkvoter) mellan att införa en ytterligare åtgärd till metadonbehandling och två ytterligare, till den förras fördel [25].

Att på ett meningsfullt sätt jämföra resultaten mellan olika studier är praktiskt taget omöjligt, eftersom studierna skiljer sig åt i flera avgörande aspekter. I en av studierna ingick storkonsumenter av alkohol från lägre socialgrupper, medan två andra innefattade socialt stabila individer från medelklassen [38,29,32]. De studier som utvärderar psykosocial behandling gör detta för olika typer av drogproblem [2,25,40]. Endast en studie har bedömts ha hög kvalitet, medan fem studier bedömts ha låg kvalitet.

Läkemedelsbehandling

Här identifierades två utvärderingar vilka avser alternativa former för avgiftning, dels i öppen vård, dels i sluten vård [18,4]. I den ena studien, med hög kvalitet, fann man initialt en högre andel lyckade avgiftningar i sluten vård, men skillnaden var inte bestående vid 6-månadersuppföljningen [18]. Liknande resultat, att öppen vård ger lika goda behandlingseffekter som sluten vård vad gäller avgiftning av alkoholmissbrukare och att öppen vård är mindre kostnadskrävande, erhölls även i den andra studien [4]. I den senare studien utelämnades dock väsentliga kostnadsposter utan förklaring och den bedömdes som oanvändbar för ekonomisk utvärdering.

Mix av behandlingsmetoder samt översikter

I Tabell 5 redovisas dels studier som inkluderar flera behandlingsmetoder och dels studier som kan betecknas som översikter av behandlingslitteraturen. Vissa av studierna i denna kategori är inga egentliga utvärderingar av en viss behandlingsteknologi utan snarare kostnadsuppföljningar där författarna hämtat data från olika registerdatabaser [7,20]. Författarna har studerat hur sjukvårdsutnyttjandet förändras efter initiering av vård för individer med alkoholproblem. De huvudsakliga resultaten är att individer med alkohol- och drogproblem som fått aktiva behandlingsinsatser i ett relativt tidigt skede ofta haft lägre totala hälso- och sjukvårdskostnader än individer som inte fått sådana insatser. Studierna tyder på att aktiv behandling av alkoholmissbrukare medför ett mindre sjukvårdsutnyttjande för dessa individer efter behandlingen, vilket är ett intressant resultat i sig, men det säger inget om vilken vårdtyp som är mest lämplig. Barnett och Swindle fann lägre risk för återfall i mindre omfattande

behandlingsprogram jämfört med mer omfattande program för drogmissbrukare [3].

Kvalitetsgranskning

Tabell 6 visar bland annat att i 11 av 18 studier fanns en klart formulerad frågeställning, i 12 av 18 fall gjordes jämförelser med tidigare studiers resultat, i 3 av 18 fall inkluderades alla relevanta kostnader och konsekvenser på ett klart sätt. I endast 3 av 18 studier gjordes en analys av marginalkostnader och känslighetsanalys, dvs hur känsligt resultatet är av en förändring i viktiga variabler. Den något nedslående bild som denna granskning ger är dock inte ovanlig.

I två andra litteraturgenomgångar avseende utvärderingsmetodiken och som tillämpat checklistan av Drummond har man funnit liknande resultat [10,26]. I den ena analyserades 65 studier publicerade i 6 olika läkemedelstidskrifter [10]. Den visade att endast 3 av 10 punkter i checklistan hade uppfyllts av hälften av studierna. I den andra gjordes en granskning av ekonomiska utvärderingar i olika medicinska tidskrifter [42]. Den visade att analysmetodiken i ett flertal studier inte följer vare sig god ekonomisk teori eller de rekommendationer som hälsoekonomiska experter ger i litteraturen.

Diskussion

Ekonomiska utvärderingar har som syfte att fungera som ett ytterligare underlag till beslutsfattare då beslut ska fattas om användningen av knappa resurser. För att beslutsfattare ska kunna använda ekonomiska utvärderingar, krävs självklart att resultaten är hållbara, vilket förutsätter att utvärderingarna håller tillräckligt hög metodologisk kvalitet. Av Tabell 6 framgår att flertalet studier angående missbrukarvård lider av metodologiska brister: utelämnande av avgörande kostnadsposter, redovisning av genomsnittskostnader i stället för marginalkostnader, egenhändigt producerade index m m.

Värdet av patientens tid under behandling utelämnas i flera studier [38,29,34,8,24,33]. Allt man gör har en alternativkostnad, eftersom

man skulle kunna gjort något annat än man faktiskt gjorde. För att jämförelser mellan olika behandlingsprogram ska vara meningsfulla, krävs kännedom om den ytterligare kostnad ett program medför i förhållande till ett annat, dvs det krävs analyser av marginalkostnader och marginaleffekter vilka ofta är förbisedda mellan olika program. Istället redovisas genomsnittskostnader utan spridningsmått vilket gör det omöjligt att veta om två genomsnittsmått är statistiskt signifikant skilda från varandra [2,4,8].

En ytterligare metodologisk tveksamhet i vissa studier är användandet av olika slags index. I en studie skapas ett index av en expertpanel. Detta används sedan för att bedöma behandlingseffekter [9]. En annan expertpanel kan komma fram till ett annat index och därmed kasta om resultaten. Liknande tveksamheter gäller när författarna själva konstruerar ett index (byggd på antalet publikationer inom ett visst område) som sedan ligger till grund för resultatens utformning [21]. Genom att sponsra ett stort antal forskargrupper i världen skulle t ex ett läkemedelsföretag kunna påverka mängden publicerade artiklar och därmed rankingen för sitt läkemedel i den aktuella studien [21].

Flera så kallade ”cost–benefitanalyser” har också metodologiska brister, bl a att de inte inkluderar alla kostnader och alla “benefits” [9,33,38].

De ovan refererade studierna baseras på data från studier gjorda i USA och Storbritannien. Hälso- och sjukvårdssystemen i dessa länder skiljer sig jämfört med det svenska, vilket begränsar möjligheterna att direkt överföra resultaten från dessa länder till svenska förhållanden. Hälso- och sjukvården i Storbritannien liknar den svenska i det avseendet att den offentligt producerade vården dominerar samt att all offentligt producerad vård subventioneras. Den privata sjukvården i Storbritannien finansieras helt via försäkringar och patientavgifter [14]. I USA är hälso- och sjukvården till stor del försäkringsfinansierad, medan den svenska (och den brittiska) är skattefinansierad. Detta, och olika sätt att utforma avgiftsstrukturer för patienter och ersättningssystem för läkare och andra sjukvårdsproducenter, skapar olika incitamentstrukturer för vårdgivare, vårdtagare samt vårdfinansiärer i de tre länderna. Även inom länderna förekommer olika incitamentstrukturer i olika delar av hälso- och sjukvården.

I Sverige (och Storbritannien) understryks rättvisefrågor i hälsopolitiken, exempelvis i den svenska Hälso- och sjukvårdslagen. Alla individer i Sverige har rätt till lika tillgång till vård. I USA styrs tillgången till vård i princip av innehållet i den försäkring som tecknats av den enskilde individen. De mest utsatta har dock rätt till vård via Medicaid och Medicare [35]. Detta är några av de faktorer som kan påverka resultaten av en viss vård- eller behandlingsteknologi annorlunda i Sverige än i exempelvis USA eller Storbritannien. För att kunna avgöra relevansen för Sverige måste en noggrann jämförelse göras av vilka situationer som egentligen analyseras. Om exempelvis äldre amerikanska studier visar att det blir billigare med öppen vård än institutionsvård, måste man självklart undersöka hur stor andel av vården som redan flyttats över till öppen vård och hur de patienter ser ut som fortfarande vårdas på institution.

Generaliserbarheten av resultaten av denna litteraturgranskning är alltså tveksam. Slutsatser kan i flera fall endast dras för de undersökta populationerna. Studierna baseras ofta på mycket få individer. Uppföljningstiden är i flertalet studier mycket kort, under ett år. Det övervägande antalet studier är av bristfällig kvalitet vad gäller redovisning och beräkning av kostnader och behandlingskonsekvenser. Implikationer för situationen i Sverige utifrån de redovisade studierna är få. Det behövs ekonomiska utvärderingar som avser svenska frågeställningar, svenska förhållanden och svenska data.

Konklusion

Missbrukarvården i Sverige tar betydande resurser i anspråk. Inga studier finns tillgängliga som visar i vilken utsträckning resurserna används effektivt. Internationella studier är få och dokumentationen om olika teknologiers och strategiers kostnader och effekter är otillräcklig. Redovisade kliniska studier använder sinsemellan olika effektmått, vilket försvårar jämförelser mellan olika resursanvändningar inom missbruksområdet. Det finns behov av att utveckla gemensamma effektmått, som kan användas för bedömningar av den relativa nyttan av olika inriktningar av missbrukarvården.

Det är angeläget att genomföra ekonomiska utvärderingar av den svenska missbruksvården, dess omfattning och inriktning. Det är huvudmännen för missbrukarvården som har ansvaret för att de resurser som skattebetalarna anförtrott dem används effektivt. Det är därför rimligt att de också tar initiativet till sådana studier.

Tabell 2 *Sekundärprevention.*

Studie	Beskrivning	Population/Data	Mått på resultat
Tolley & Rowland [41] 1991, UK	Identifiering av alkoholmissbrukare utförda av specialister, underläkare och sjuksköterskor.	Patienter över 16 år som besökte ett specifikt sjukhus. Mycket stor kontrollerad studie.	Sex olika mått, t ex lägst kostnad för identifiering och flest positiva identifieringar.
Fleming [13] 1995, USA	Rådgivning vid sjukhus i syfte att minska missbruk av alkohol och droger.	Patientkarakteristika framgår ej. Ej kontrollerad studie, n=175.	Minskning i alkoholkonsumtion. Hälso- och sjukvårdsutnyttjande.

Tabell 3 *Psykosocial behandling.*

Studie	Beskrivning	Population/Data	Mått på resultat
Cicchinelli [9] 1978, USA	Jämförelse av 5 kohorter av patienter. Blandad behandling mellan öppen- och slutenvård.	Patientkarakteristika framgår ej. Ej kontrollerad ”före–efter”-studie, n=2 299.	Produktivitetsvinster som beräknades fram från lönenivåer före behandling.
Rundell [38] 1981, USA	Jämförelse av ett visst program för alkoholister med övriga program i delstaten Oklahoma, USA.	Lägre socialgrupper, arbetslösa och storkonsumenter. Ej kontrollerad ”före–efter”-studie, n=126.	Produktivitetsvinster, hälsa, trafikolyckor, kriminalitet och rättsväsende.

Resultat	Utvärdering	Bedömning
Specialister hade flest upptäckta riskpatienter men till högst kostnad. Sjuksköterskor lägst kostnad per upptäckt.	Cost–effectiveness-analys.	Hög kvalitet.
Minskning i konsumtion efter 6 mån.	Kostnads-uppföljning.	Studien uppfyller för få krav för att kunna granskas enligt Drummonds punkter. Bedöms därför ej.

Resultat	Utvärdering	Bedömning
Via ett eget konstruerat värdeindex gavs ett mått på genomsnittsavkastningen på varje investerad dollar i programmet. Behandlingen resulterade i 9–10 dollar tillbaka på varje investerad.	Cost–benefit-analys.	Låg kvalitet.
Benefit–cost-kvot på 4,4:1 för det studerade behandlingsprogrammet jämfört med 2,4:1 för de övriga.	Cost–benefit-analys.	Medelgod.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3 *fortsättning*

Studie	Beskrivning	Population/Data	Mått på resultat
Longabaugh [29] 1983, USA	Patienterna delades upp i sluten- och dagvård på sjukhus. Uppföljning efter 6 månader.	Kontrollerad studie, n=174. Medelklass, socialt stabila individer.	Index: avhållsamhet, anställning, boende och välmående.
McCrady [32] 1986, USA	En ettårs-uppföljning av Longabaugh et al, (1983).	Kontrollerad studie, n=174. Medelklass, socialt stabila individer.	Som ovan samt totalkostnad per avhållsam patient.
Potamianos [34] 1986, UK	Randomiserad fördelning mellan sjukhus- och öppenvård och vård på ett aktivitetscenter. Uppföljning efter 12 månader.	Kontrollerad studie, n=115. Patientkarakteristika framgår ej.	Alkoholkonsumtion före och efter behandling.
Chapman [8] 1991, USA	Jämförelse mellan tre olika behandlingsalternativ för individer med nyupptäckta alkoholproblem.	Randomiserad fördelning av 227 individer till de olika behandlingarna. Uppföljning efter 2 år.	Som resultatmått användes 12 olika dryckesmått och 12 olika arbetsrelaterade mått. Kostnader som behandlingskostnader.

Resultat	Utvärdering	Bedömning
Totalkostnaden för behandling, inklusive avgiftning och eftervård, var lägre för dagvården än för slutenvården och lika terapeutisk bra.	Cost–effectiveness-analys.	Låg kvalitet.
Signifikant lägre kostnader samt lägre Cost–effectiveness-kvot för dagvård. Inga skillnader i vårdeffekt.	Cost–effectiveness–analys.	Medelgod.
Alkoholkonsumtionen minskade mer bland patienter på aktivitetscentret. Dessutom genomfördes vården till lägre kostnad.	Cost–effectiveness-analys.	Låg kvalitet.
Inga skillnader i de arbetsrelaterade måtten, skillnader i andel avhållsamhet, fortsatt nykterhet för de som började med sjukhusvård. Totalkostnaden (inkl behandling under hela studietiden) var endast 1 200 dollar mer för sjukhusvården än för AA.	Kostnadsstudie.	Låg kvalitet.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3 *fortsättning*

Studie	Beskrivning	Population/Data	Mått på resultat
Kashner [24] 1992, USA	Jämförelse med avseende på kostnader och effekter mellan traditionell vård och specialiserad vård för äldre alkoholister.	Randomiserad fördelning av 132 manliga individer över 45 år till endera behandlingsformen.	Abstinensnivåer vid uppföljning.
Alterman [2] 1994, USA	Jämförelse mellan dagvård och slutenvård av en månads behandling av kokainmissbrukare.	Randomiserad fördelning av 111 individer (främst manliga med ett 3-årigt kokainmissbruk) till endera vårdteknologi. Uppföljning efter 7 månader.	Resultaten erhölls via ASI före och efter behandling.
O'Farrell [33] 1996, USA	Randomiserad fördelning mellan "behavioral marital therapy" (BMT) och två andra öppenvårdsformer.	Kontrollerad studie, n=34. Manliga gifta alkoholister.	Utnyttjande av hälso- och sjukvården samt rättssystemet före och efter behandling. Äktenskapssituation och alkoholkonsumtionen under studietiden.
Kraft [25] 1997, USA	Studera cost–effectiveness mellan olika stödformer i samband med metadonbehandling, tre olika grupper.	Kontrollerad studie, n=100. Individerna rekryterades från en metadonklinik.	Andel abstinensfria individer i varje grupp.

Resultat	Utvärdering	Bedömning
Behandlingen av individerna i den specialiserade vården hade mellan 1,1 och 4,4% större sannolikhet att rapportera abstinensfrihet. Kostnaderna var i stort sett samma för de båda behandlingsformerna.	Cost–effectiveness-analys.	Medelgod.
Bortfallet var ca 8%. Kostnad per lyckad behandling var 4 218 dollar och 6 898 dollar för dag- respektive slutenvård. Kostnad för rapporterad abstinens från kokain var på motsvarande sätt 2 300 dollar och 6 100 dollar.	Cost–effectiveness-analys.	Medelgod.
BMT resulterade inte i någon bättre costoffset än enbart individuell rådgivning.	Cost–effectiveness- och cost–benefit-analys.	Låg kvalitet.
Marginalanalysen visade att för varje ytterligare effekt som erhölls i grupp (ii) jämfört med (i) var kostnaden 2 289 dollar.	Cost–effectiveness-analys.	Medelgod.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3 *fortsättning*

Studie	Beskrivning	Population/Data	Mått på resultat
Svikis [40] 1997, USA	Cost–effectiveness av behandling av gravida drogmiss-brukande kvinnor.	Kontrollerad studie av 100 kvinnor i behandling med 46 icke-matchade kontroller.	Hur stor andel av nyfödda som sändes till en intensivvårds-avdelning för nyfödda (NICU).

Tabell 4 *Biologisk behandling av alkoholmissbruk.*

Studie	Beskrivning	Population/Data	Mått på resultat
Hayashida [18] 1989, USA	Jämförelse av kostnadseffektivitet i avgiftning i öppen och sluten vård. Uppföljning efter 6 månader.	Randomiserad för-delning av patienter, n=164. Manliga veteraner från låg socialgrupp.	”Beroende-index” med avseende på vård, alkohol, sysselsättning, illegal verksamhet, sociala och psykiska förhållanden.
Bartu & Saunders [4] 1994, USA	Att jämföra avgiftning i två olika miljöer, dels i hemmet och dels på en sluten-vårdsavdelning.	Grupperna bestod av vardera 20 matchade individer. Ej kontrollerad studie. Uppföljning efter 15 månader.	Antal standarddrinkar och kostnad för behandlingen vid uppföljningen.

Resultat	Utvärdering	Bedömning
Kvinnorna var inte helt likvärdiga i baseline-data. Färre andel barn sändes till NICU från de behandlade och totalkostnaden var lägre trots behandling, 5 000 dollar, för de behandlade.	Cost–effectiveness-analys.	Medelgod.

Resultat	Utvärdering	Bedömning
Lyckad avgiftning för 72 respektive 95 procent i öppen- respektive slutenvård. Den senare krävde dock längre tid och kostade 9–20 gånger mer. Efter 6 månader fanns inga signifikanta skillnader i avgiftningsresultatet.	Cost-effectiveness-analys.	Hög kvalitet.
Hemgruppen hade en genomsnittskonsumtion om ca 18 standard-drinkar jämfört med ca 49 för slutenvårds-gruppen just före upp-följning. Kostnaden var mellan ca 4 och 9 ggr högre för slutenvårdsgruppen.	En kostnadsstudie och en effektstudie.	Låg kvalitet.

Tabell 5 *Mix av behandlingsmetoder samt översikter.*

Studie	Beskrivning	Population/Data	Mått på resultat
Jones & Vischi [23] 1979, USA	Översikt av 12 olika undersökningar kring inverkan av alkohol-behandling på framtida vårdutnyttjande.	Medelklass. Litteraturstudier, n=12.	Förändring av vård-utnyttjande efter behandling.
Holder [19] 1987, USA	Efterföljare till Jones & Vischi, (1979).	Blandat. Litteraturstudier, n=12.	Förändring av vård-utnyttjande efter behandling.
Luckey [30] 1987, USA	Översikt av cost–offset-studier för behandling av alkoholister	Blandat. Litteraturstudie.	Kostnadsförändringar.
Reutzel [36] 1987, USA	Hälso- och sjukvårds-kostnader 6 mån före jämfört med 6 mån efter behandling.	Medicaid-patienter. Ej kontrollerad, n=46.	Utgifter för patienterna före och efter vård.
Lessard [27] 1985, USA	Effekter av behand-lingsprogram, 6 mån före och 6 mån efter initiering av behand-ling.	Manliga medelålders individer, n = 190.	Minskad kriminalitet och vårdutnyttjande samt minskade utgifter för socialbidrag.
Blose & Holder [7] 1991, USA	Hur alkoholist-vårdens påverkan på den totala hälso- och sjukvårds-kostnaden relateras till ålder och kön.	Hälso- och sjukvårds-försäkrade behandlade alkoholister. Ej kontrollerad, n = 2 257.	Kostnadsförändringar.

Resultat	Utvärdering	Bedömning
En minskning av hälso- och sjukvårdskostnaderna med 26–69 procent. Medianminskningen var 40 procent.	Kostnadsuppföljning.	Studien behandlas ej i appendix då den endast är en översikt. Bedöms ej.
I fyra undersökningar konvergerade behandlingskostnaderna mot den för befolkningen genomsnittliga kostnaden. I två undersökningar påvisades nettobesparingar.	Kostnadsuppföljning.	Som ovan, bedöms ej.
Två offentligt finansierade behandlingsprogram fann inga bevis på kostnadsbesparingar. I övrigt tyder resultaten på cost–offset-effekt.	Kostnadsuppföljning.	Som ovan, bedöms ej.
Drygt 16 procent minskning av utgifter för patienterna 6 mån efter behandling jämfört med före.	Kostnadsuppföljning.	Studien är för kortfattat beskriven för att kunna granskas vetenskapligt. Bedöms ej.
Av investeringskostnaden för programmet betalade sig 49 procent tillbaka efter 6 månader.	Cost–benefit-analys.	Otillräcklig information. Bedöms ej.
Signifikanta kostnadsskillnader för ålder men ej för kön. För individer under 50 år minskade kostnaderna efter behandling.	Kostnadsuppföljning.	Ingen utvärdering, bedöms ej.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5 *fortsättning*

Studie	Beskrivning	Population/Data	Mått på resultat
Holder [21] 1991, USA	Översikt av 33 olika behandlingsmetoder för alkoholism.	Litteraturstudie, tar ej hänsyn till olika patientkarakteristika.	Ett av författarna eget konstruerat ”vägt bevisindex”. Behandlingseffekten mäts i en femgradig skala.
Holder & Blose [20] 1992, USA	Hur initiering av alkoholistvård påverkar de totala hälso- och sjukvårdskostnaderna. Två olika analyser användes: tidsserie- och variansanalys.	Individer med hälso- och sjukvårdsförsäkring. Kontrollerad studie, n=3 068 för behandlade och n=661 för icke-behandlade.	Förändring i vårdkostnader mellan behandlade och icke-behandlade alkoholmissbrukare.
Barnett & Swindle [3] 1997, USA	Att via regressionsanalys simulera cost–effectiveness av slutenvård för drogmissbrukare.	Individer anslutna till Veterans Affairs databas. Regressionsanalys, n=38 683.	Sannolikheten för återbesök vid ett VA center inom 180 dagar efter avslutad behandling.

	Resultat	Utvärdering	Bedömning
	Dyra behandlingar innebär inte automatiskt bättre behandlingseffekt.	Cost–effectiveness-analys.	Låg kvalitet.
	Tidsserieanalysen visar en minskning i kostnaderna med 23–55 procent medan variansanalysen visar en minskning med 24 procent för de behandlade jämfört med de obehandlade.	Kostnadsuppföljning.	Ingen utvärdering, bedöms ej.
	Regressionanalysen visade att sannolikheten för återbesök var lägre då programmen var mindre omfattande, hade längre avsedd tidslängd och då anhöriga ingick som aktivt stöd i behandlingen.	Cost–effectiveness-analys.	Medelgod kvalitet.

Tabell 6 *Sammanfattning av genomgången enligt Drummonds et al 10 punkter.*

Studie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Bedömning
Tolley & Rowland [41] 1991	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nej	ja	nej	ja	Hög
Cicchinelli [9] 1978	ja/nej	nej	ja	ja/nej	ja/nej	ja/nej	ja	nej	nej	ja/nej	Låg
Rundell [38] 1981	ja/nej	nej	ja	ja/nej	ja/nej	ja/nej	ja	nej	nej	ja	Medel
Longabaugh [29] 1983	ja	ja/nej	ja	ja/nej	ja/nej	ja/nej	nej	nej	nej	ja	Låg
McCrady [32] 1986	ja	ja	ja/nej	ja/nej	ja	ja	nej	ja/nej	ja/nej	ja	Medel
Potamianos [34] 1986	ja/nej	ja	nej	ja/nej	ja/nej	ja/nej	nej	nej	nej	ja/nej	Låg
Chapman [8] 1991	nej	ja/nej	ja	ja/nej	ja/nej	ja/nej	nej	nej	nej	ja	Låg

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6 *fortsättning*

Studie	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**Bedömning**
Kashner [24] 1992	ja	ja	ja/nej	ja/nej	ja	ja/nej	ja	ja/nej	ja	ja	Medel
Alterman [2] 1994	ja	ja	ja	ja	ja/nej	ja/nej	nej	nej	nej	ja	Medel
O'Farrell [33] 1996	nej	ja/nej	ja	nej	nej	ja/nej	ja/nej	nej	nej	ja/nej	Låg
Kraft [25] 1997	ja	ja	ja	ja/nej	ja	ja/nej	ja	ja	nej	ja	Medel
Svikis [40] 1997	ja/nej	ja	ja/nej	nej	ja/nej	ja/nej	nej	nej	ja	ja	Medel
Hayashida [18] 1989	ja	ja	ja/nej	ja	ja	ja	nej	nej	ja/nej	ja	Hög
Bartu & Saunders [4] 1994	ja	ja	ja	ja/nej	ja/nej	ja/nej	nej	nej	nej	ja	Låg

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6 *fortsättning*

Studie	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**Bedömning**
Holder [21] 1991	ja/nej	ja	ja	ja/nej	ja/nej	ja/nej	nej	nej	ja	ja/nej	Låg
Barnett & Swindle [3] 1997	ja	ja/nej	ja	ja/nej	ja/nej	ja/nej	nej	ja	ja/nej	ja/nej	Medel

Referenser

1. Adrian M. Social cost of alcohol. Can J Public Health. 1988;79:316-322.

2. Alterman A, O'Brien C, McLellan T, August D, Snider E, Droba M, Cornish J, Hall C, Raphaelson A, Schrade F. Effectiveness and costs of inpatient versus day hospital cocaine rehabilitation. J Nerv Ment Dis 1994;182:157-163.

3. Barnett P, Swindle R. Cost-effectiveness of inpatient substance abuse treatment. Health Serv Res 1997;32:615-629.

4. Bartu A, Saunders W. Domiciliary detoxification: a cost effective alternative to inpatient treatment. Aust J Adv Nurs 1994; 11:12-18.

5. Bergmark A, Oscarsson L. Om behandlingsbergreppet inom alkoholvården. I: Berglund M, Andreasson S, Bergmark A, Lindström L, Oscarsson L, Ågren G, Öjehagen A, red. Behandling av alkoholproblem. En kunskapsöversikt. Centrum för utvärdering av socialt arbete. Stockholm: Liber Utbildning, 1994:58-79.

6. Brecht J, Poldrugo F, Schädlich P. Alcoholism. The cost of illness in the Federal Republic of Germany. Pharmacoeconomics 1996;10:484-493.

7. Blose J, Holder H. The utilization of medical care by treated alcoholics: longitudinal patterns by age, gender and type of care. J Subst Abuse 1991;1:245-253.

8. Chapman Walsh D, Hingson R, Merrigan D, Morelock Stevenson S, Cupples A, Heeren T, Coffman G, Becker C, Barker T, Hamilton S, McGuire T, Kelly C. A randomized trial of treatment options for alcohol-abusing workers. N Engl J Med 1991;325:775-782.

9. Cicchinelli L, Binner P, Halpern J. Output value analysis of an alcoholism treatment program. J Stud Alcohol 1978;39: 435-447.

10. Drummond M, Stoddart G, Torrance G. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford Medical Publications. Oxford: Oxford University Press, 1987.

11. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. Methods for the Evaluation of Health Care Programmes, 2nd ed. Oxford Medical Publications. Oxford: Oxford University Press, 1997.

12. Drummond M, Jefferson T. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. BMJ 1996;313: 275-83.

13. Fleming M, Wilk A, Kruger J, Kropp S, Manwell L, Desnoyers P. Hospital-based alcohol and drug speciality consultation service: does it work? South Med J 1995; 3:275-82.

14. Garpenby P. Hälso- och sjukvården i Storbritannien. I: Arvidsson G, Jönsson B, red. Sjukvård i andra länder. Stockholm: SNS förlag, 1991:13-57.

15. Godfrey C. The cost-effectiveness of alcohol services: Lessons for contracting? Yartic Occasional Paper 2. Centre for Health Economics. York: University of York, 1992.

16. Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford and New York: Oxford University Press, 1996.

17. Gordis E. Accessible and affordable health care for alcoholism and related problems: Strategy for cost containment. J Stud Alcohol 1987;48:579-585.

18. Hayashida M, Alterman A, McLellan T, O'Brien C, Purtill J, Volpicelli J, Raphaelson A, Hall C. Comparative effectiveness and costs of inpatient and outpatient detoxication of patient with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. N Engl J Med 1989;38:1371-1385.

19. Holder H. Alcoholism treatment and potential health care cost saving. Med Care 1987;25:52-71.

20. Holder H, Blose J. The reduction of health care costs associated with alcoholism: a 14-year longitudinal study. J Stud Alc 1992;53:293-302.

21. Holder H, Longabaugh R, Miller W, Rubonis A. The cost effectiveness of treatment for alcoholism: a first approximation J Stud Alcohol 1991;52:517-40.

22. Jacobson L, Lindgren B. Vad kostar sjukdomarna? Stockholm Socialstyrelsen 1996.

23. Jones K, Vischi T. Impact of alcohol, drug abuse and mental health treatment on medical care utilization. Med Care 1979;17 Suppl:1-82.

24. Kashner M, Rodell D, Ogden S, Guggenheim F, Karson C. Outcomes and costs of two VA inpatient treatment programs for older alcoholic patients. Hospital and Community Psychiatry 1992;43:985-989.

25. Kraft K, Rothbard A, Hadley T, McLellan T, Asch D. Are supplementary services provided during methadone really cost-effective? Am J Psychiatry 1997;154: 1214-1219.

26. Lee J, Sanchez L. Interpretation of 'cost-effective' and soundness of economic evaluations in the pharma literature. Am J Hosp Pharm 1991;48:2622-2627.

27. Lessard R, Harrison P, Hoffman N. Costs and benefits of chemical dependency treatment, Minnesota Medicine 1985;68: 449-452.

28. Lindgren B. Cost of illness in Sweden 1965-1974. Lund Economic Studies 24. Department of Economics. Lund: Lund university, 1981.

29. Longabaugh R, McCrady B, Fink E, Stout R, McAuley T, Doyle C, McNeill D. Cost effectiveness of alcoholism treatment in partial vs inpatient settings J Stud Alcohol 1983;44:1049-1071.

30. Luckey J. Justifying alcohol treatment on the basis of cost savings. Alcohol Health Res World 1987;12:8-15.

31. McDonnell R, Maynard A. The cost of alcohol misuse. Br J Addict 1985;80:27-35.

32. McCrady B, Longabaugh R, Fink E, Stout R, Beattie M, Ruggieri-Authelet A. Cost effectiveness of alcoholism treatment in partial hospital versus inpatient settings after brief inpatient treatment: 12 month outcomes. J Consult Clin Psychol 1986;54: 708-713.

33. O'Farrell T, Choquette K, Cutter H, Floyd F, Bayog R, Brown E, Lowe J, Chan A, Deneault P. Cost-benefit and cost-effectiveness analyses of behavioral marital

therapy as an addition to outpatient alcoholism treatment. J Subst Abuse 1996;8: 145-166.

34. Potamianos G, North W, Meade T, Townsend J, Peters T. Randomised trial of community-based centre versus conventional hospital management in treatment of alcoholism. Lancet. 1986;2:797-799.

35. Rehnberg C. Hälso- och sjukvården i USA. I: Arvidsson G, Jönsson B, red. Sjukvård i andra länder. Stockholm: SNS förlag, 1991:161-190.

36. Reutzel T, Becker F, Sanders B. Expenditure effects of changes in Medicaid benefits coverage: an alcohol and substance abuse example. Am J Public Health 1987;77:503-504.

37. Robinson R. Economic evaluation and health care. What does it mean? BMJ 1993; 307:670-673.

38. Rundell O, Jones M, Gregory D. Practical benefit cost analysis for alcoholism programs. Alcohol Clin Exp Res 1981;59: 497-508.

39. Sugden R, Williams A. The principles of practical cost-benefit analysis. Oxford: Oxford University Press, 1978.

40. Svikis D, Golden A, Huggins G, Pickens R, McCaul M, Velez M, Rosendale T, Brooner R, Gazzaway P, Stitzer M, Ball C. Cost-effectiveness of treatment of drug-abusing pregnant women. Drug Alcohol Depend 1997;45:105-113.

41. Tolley K, Rowland N. Identification of alcohol-related problems in a general hospital setting: a cost-effectiveness evaluation. Br J Addict 1991;86:429-38.

42. Udvarhelyi I, Colditz G, Rai A, Epstein A. Cost-effectiveness and cost-benefit analysis in the medical literature: are methods being used correctly? Ann Intern Med 1992;116:238-244.

43. Weinstein M, Stason W. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. N Engl J Med 1977;296: 716-721.

Bilaga 1

Syftet med ekonomiska utvärderingar är att ge information som kan användas för att avgöra på vilka områden och hur resurserna ska användas för att ge det största möjliga utbytet åt människorna i ett samhälle. Analysmetodiken har utvecklats framför allt för att ge stöd till beslutsfattande i sektorer som normalt inte omfattas av marknadsekonomin, dvs den offentliga sektorn, eller vid beslut om resursanvändning då marknaderna inte fungerar tillräckligt väl av andra skäl, exempelvis vid förekomsten av så kallade externa effekter, och då marknadens funktionssätt måste förbättras. I det senare fallet kan information från den ekonomiska utvärderingen användas för att bestämma storleken på korrigerande skatter eller subventioner. Analysmetodiken förutsätter att resurserna kan användas på många olika sätt och omfattar därför alltid en jämförelse med minst ett alternativt sätt att använda samma resurser.

Det är viktigt att observera att de ekonomiska utvärderingarna ska ge information för beslut om den framtida resursanvändningen och således inte utgör någon form av uppföljning av vad konsekvenserna faktiskt blev av ett beslut som redan fattats. Betydelsen av de ekonomiska utvärderingarna som information om hur resurserna bäst ska användas framgår tydligast i de fall då många olika enheter eller sektorer påverkas av beslutet utan att dessa medverkar vid själva beslutsfattandet. Beslutar exempelvis Läkemedelsverket om att tillåta registrering av ett nytt läkemedel i Sverige, påverkas inte direkt Läkemedelsverkets ekonomi eller verksamhet; däremot kan både privatpersoner (patienter), läkare, landsting och försäkringskassa påverkas. Vid prisförhandlingar mellan läkemedelsföretaget och Riksförsäkringsverket avseende det nya läkemedlet används därför numera ofta ekonomiska utvärderingar som tar hänsyn till samtliga kostnader lika väl som samtliga positiva effekter på hälsa och ekonomi.

Missbrukarvården i Sverige använder betydande resurser. Inga studier finns tillgängliga som visar i vilken utsträckning resurserna används effektivt. Får man ut maximalt med positiva effekter av tillgängliga resurser? Skulle man genom att använda andra behandlingsformer kunna öka effektiviteten? Skulle man genom en omfördelning av resurserna mellan olika vårdformer kunna öka

effektiviteten? Är missbrukarvården under- eller överförsörjd med resurser, om den ställs i relation till all annan möjlig användning av knappa resurser i det svenska samhället och till människors alla behov och önskemål? Det är sådana frågor som de ekonomiska utvärderingarna ska försöka besvara. Svaren är av nödvändighet bundna till den tid och plats som frågorna avser. Organisationen och finansieringen av vården ser olika ut i olika länder och ändras över tiden. Samhället i övrigt ser olika ut i olika länder och kan ändras över tiden. Priser och kostnader är olika i olika länder och ändras över tiden. Alternativa behandlings- eller vårdformer är olika i olika länder och ändras över tiden. Kunskapen om alternativens kostnader och effekter kan vara olika i olika länder och kan förbättras över tiden.

Aktuella svenska studier är försvinnande få. Trots att resultaten av eller rekommendationerna från ekonomiska utvärderingar gjorda i andra länder och vid andra tidpunkter inte omedelbart kan överföras till den svenska miljön, är det viktigt att kartlägga vilken kunskap som hittills erhållits. Resultatens och rekommendationernas relevans för Sverige i början av 2000-talet får sedan avgöras från fall till fall. En kritisk genomgång av internationella studier kan också visa styrka och svagheter i fråga om metodologi, som kan utnyttjas vid planering av framtida svenska hälsoekonomiska utvärderingar.

Fyra tekniker för ekonomisk utvärdering inom hälso- och sjukvården och relaterade sektorer

Sedan cost–benefit-analysen infördes som en formell analysteknik för bedömning av stora investeringar av kollektiv karaktär, såsom byggande av broar och flygplatser, har flera olika varianter utvecklats. Numera talar man om fyra olika tekniker för ekonomiska utvärderingar[1] : cost–minimisation-analys, cost–effectiveness-analys, cost–utility-analys (speciellt utvecklad för hälsoekonomin)

[1] Vi använder oss av de engelska uttrycken för att undvika misstolkningar. Länge användes exempelvis ”kostnads–nytto-analys” som översättning av den engelska termen ”cost–benefit-analys”. När begreppet ”cost–utility-analys” introducerades för några år sedan som en särskild sorts ”cost–effectiveness-analys”, var översättningen inte längre lika självklar. Vi vill också påpeka att ekonomer i det här sammanhanget ofta översätter “effectiveness” med ”effekt”, medan man reserverar betydelsen av ordet ”effektivitet” som översättning av “efficiency”. Det senare begreppet relaterar till hur väl man tar tillvara de knappa resurserna.

och cost–benefit-analys. Eftersom begreppen förekommer i den bedömda litteraturen, och eftersom analysteknikerna har olika begränsningar och förtjänster – något som kan påverka bedömningen av användbarheten av en studie – finns det anledning att här presentera dem kortfattat.

I ekonomiska utvärderingar ska kostnaderna alltid mätas som alternativkostnader, dvs värdet av de använda resurserna i det bästa alternativa projekt som måste ges upp för att genomföra projektet i fråga. I behandling av missbrukare används i relativt stor utsträckning ideella arbetsinsatser som i sig inte medför några synliga finansiella utgifter. Likväl är sådana insatser en kostnad, vilken består i värdet av vad dessa insatser skulle ha kunnat resultera i på annat håll. Kostnaden är alltså de i och för sig önskvärda varor och tjänster som man måste välja bort och därigenom går miste om – inte en summa pengar [15]. Ofta, men inte alltid, kan emellertid penningsumman vara en någorlunda bra värdemätare även på alternativkostnaden.

En anledning till att flera olika tekniker förekommer är att de ekonomiska utvärderingarna – likaväl som de projekt som ska utvärderas – kräver insatser av begränsade resurser. Det gäller att tillämpa ekonomiska principer också på de ekonomiska utvärderingarna. Kan man få tillräckligt mycket information för ett beslut med hjälp av en förhållandevis enkel teknik, finns ingen orsak att välja den mer komplexa, och sannolikt mera resurskrävande, tekniken. Nedan presenteras de fyra teknikerna efter stigande komplexitet och resurskrav.

Cost–minimisation-analys kan användas som underlag för rekommendationer om hur resurserna ska användas i de fall då det visats att alternativa behandlingsmetoder leder till ett och samma behandlingsresultat. Behandlingseffekterna kan ha fastställts tidigare i kliniska studier, och den ekonomiska utvärderingens uppgift blir då att söka det minst kostsamma alternativet, något som vanligtvis kräver förhållandevis små resurser (även om genomförandet kan innehålla både teoretiska och praktiska problem). Eftersom det ofta kan vara svårt att hävda att olika behandlingsstrategier ger identiska behandlingseffekter, har emellertid cost–minimisation-analysen starkt begränsad användbarhet. Man måste då överväga andra analystekniker.

I cost–effectiveness-analysen skattas både alternativkostnaderna (“costs”) och behandlingseffekterna (“effectiveness”) för relevanta alternativa behandlings-

strategier, varvid behandlingseffekterna mäts i någon gemensam, ”fysisk”, enhet [37,16,11]. Uppgiften blir att finna den strategi som ger största programeffekt till given kostnad. Vunna levnadsår är ett vanligt effektmått som kan användas för jämförelser mellan olika program som huvudsakligen innebär skillnader i förväntad livslängd. För behandlingsprogram för missbrukare kan avhållsamma dagar vara ett användbart effektmått i vissa situationer. Ju vidare effektmått som används, desto fler blir möjligheterna till jämförelser av olika typer av program. Ju snävare mått, desto mer begränsade blir användningsmöjligheterna. Normalt kan cost–effectiveness-analysen endast användas för jämförelser av resursanvändningen inom missbrukarvården eller inom en begränsad del av missbrukarvården.

I cost–utility-analysen uttrycks behandlingseffekterna i form av antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs, Quality Adjusted Life Years). En korrigeringsfaktor (en “utility”) används för att justera antalet levnadsår för deras hälsorelaterade livskvalitet. Korrigeringsfaktorn ska återspegla hur ett visst hälsotillstånd värderas på en skala från noll (”död”) till ett (”fullständig livskvalitet”). Kvalitetsjusterade levnadsår har utvecklats som ett gemensamt effektmått för helt olika användningar av resurserna inom hälso- och sjukvården. Cost–utility-analysen har därmed den fördelen att den i princip tillåter jämförelser av behandlingsprogram inom missbrukarvården med interventioner inom andra delar av hälso- och sjukvården. Uppgiften blir att finna de program som ger flest kvalitetsjusterade levnadsår inom ramen för en given hälso- och sjukvårdsbudget.

Cost–benefit-analysen är den mest omfattande analystekniken. I princip ska alla positiva och negativa välfärdsskapande effekter, inklusive alla hälsoeffekter, ingå i analysen och mätas i penningenheter. För en enskild individ är värdet av dessa effekter lika med värdet av alla andra varor och tjänster som individen som mest skulle kunna avstå från i samband med att han eller hon får tillgång till det studerade behandlingsprogrammet, dvs individens maximala ”betalningsvillighet”. Välfärdseffekten kan mätas direkt genom att individers betalningsvillighet för ett projekt skattas med ledning av intervju- eller enkätfrågor [39]. Den kan också mätas indirekt genom att man skattar effekterna på variabler som är positivt eller negativt korrelerade med individers välfärd (exempelvis konsumtionsmöjligheter respektive trafikolyckor). I fallet behandling av alkohol- och narkotikamissbrukare ska betalningsvilligheten för en

individ som deltar i en viss vårdform avspegla välfärdsförbättringen som individen kan antas erhålla av behandlingen. Alkohol- och narkotikamissbruk medför emellertid även negativa externa effekter, dvs negativa effekter som tredje part inte kompenseras för, i form av oskyldiga offer i trafiken till följd av rattfylleri eller våld på offentlig plats. Därför bör även betalningsviljan mätas hos individer som varken konsumerar alkohol eller droger eller ännu mindre behandlas för missbruk. Eftersom icke-missbrukare även kan drabbas av andras missbruk kan de icke-missbrukande vara villiga att betala för att missbruket och därmed de negativa externa effekterna minskar (dvs mindre sannolikhet att de själva drabbas), t o m av rent egoistiska skäl. Till detta kan komma att många människor kanske dessutom bryr sig tillräckligt mycket om andra människors välfärd för att av den orsaken vara villiga att betala för behandling av missbrukare. Den sammanlagda betalningsviljan hos alla individer i samhället är ett mått på den förväntade välfärdsförbättring som genereras av den studerade behandlingsformen. Analystekniken tillåter jämförelser mellan projekt inom helt olika områden, exempelvis en viss form av missbrukarvård jämfört med motsvarande resursinsatser inom den högre utbildningen, försvaret, privata tjänster etc.

Cost–benefit-analysen skulle kunna användas för alla beslutsproblem, både sådana som rör enbart hälso- och sjukvården och sådana som rör hälso- och sjukvården i förhållande till andra sektorer i samhället. Cost–utility-analysen kan däremot endast användas för beslut som inte kräver att hälso- och sjukvårdssektorns budget ökas. Å andra sidan, medan cost–utility-analysen skulle kunna användas för alla strategiska beslut som påverkar resursanvändningen inom hälso- och sjukvården, kan cost–effectiveness-analysen endast användas för beslut som inte kräver att budgetrestriktionen utökas för en viss del av hälso- och sjukvården, exempelvis för missbrukarvården. En ny och dyrare behandlingsteknologi som är avsevärt bättre än alla tidigare kända teknologier för missbrukarvård men som samtidigt är dyrare kan inte införas inom ramen för givna resurser i missbrukarvården utan att vissa missbrukare blir utan vård eller får sämre vård. Ska man kunna argumentera för att resurser förs över från andra områden inom hälso- och sjukvården, måste man kunna visa, exempelvis genom en cost–utility-analys, att resurserna ger större nytta inom missbrukarvården; ett sådant beslut medför att andra patientgrupper inom hälso- och sjukvården får mindre resurser. För att kunna argumentera för att den nya

teknologin ska införas på bekostnad av andra angelägna ändamål i samhället måste man ha tillgång till en cost–benefit-analys.

Det kan tilläggas att det även finns betydande mätproblem vid användningen av dessa analystekniker, oavsett vilken analysteknik som principiellt är den relevanta i ett visst bestämt sammanhang.

Andra typer av ekonomisk analys

All ekonomisk analys är inte normativa utvärderingar som leder till rekommendationer om hur knappa resurser bör användas. Ekonomisk analys används också för att tolka och förklara hur resurserna faktiskt har använts och för att göra prediktioner om den framtida utvecklingen. Många av de studier som vi funnit vid vår litteratursökning är av denna typ. I efterhand (ex post) försöker man då avgöra missbrukarvårdens effekter, framför allt i form av minskade vårdkostnader och ökade produktionsmöjligheter. Sådana analyser eller kostnadsuppföljningar kan vara intressanta för att belysa vilken inverkan som ett nytt behandlingsprogram kan ha haft på utvecklingen av samhällets produktionskapacitet, sjukvårdskostnaderna i allmänhet samt sjukvårdens inriktning och sjukvårdskostnadernas fördelning mellan olika sjukdomsgrupper i synnerhet.

Ex-post-beräkningar ger emellertid inte någon information om det hälsoekonomiska värdet av planerade program. Om den ekonomiska analysen ska kunna tjäna som beslutsunderlag innan det slutliga beslutet fattas, måste analysen utformas på ett helt annat sätt. Då ska man i förväg (ex ante) försöka bestämma vilka positiva effekter, biverkningar och kostnader som kan förväntas vid olika utformningar av programmen. Då är det någon av de analystekniker som anges ovan som ska användas.

Appendix 1

Kontrollpunkter för ekonomiska utvärderingar inom hälso- och sjukvården [10,11]

1. Ställs i undersökningen en välformulerad fråga som är möjlig att besvara?
   - 1.1 Undersöks både kostnader och resultat av programmet?
   - 1.2 Gör undersökningen en jämförelse mellan olika alternativ?
   - 1.3 Anläggs någon speciell utgångspunkt för undersökningen, och är undersökningen avsedd för något speciellt beslut?

2. Ges en fullständig beskrivning av de olika alternativen i undersökningen?
   - 2.1 Är något viktigt alternativ uteslutet?
   - 2.2 Övervägs alternativet att inte göra någonting alls, eller borde det övervägas?

3. Finns det bevis för att behandlingsresultatet uppnåtts?
   - 3.1 Är resultatet bevisat med en slumpmässig, kontrollerad klinisk undersökning? Om inte, hur starka är bevisen för resultatet?
   - 3.2 Redovisas kliniska studier som fastslår effekten av behandlingen?
   - 3.3 Används antaganden för fastställandet av effekten, i så fall vad finns det för potentiell bias i resultaten?

4. Är alla viktiga och relevanta kostnader och konsekvenser identifierade för varje alternativ?
   - 4.1 Beaktades tillräckligt med aspekter för att ge möjlighet att besvara frågeställningen?
   - 4.2 Beaktar undersökningen alla relevanta alternativ?
   - 4.3 Är kapital- och driftskostnader inkluderade i undersökningen?

5. Mäts kostnader och konsekvenser i lämpliga fysiska enheter?
   5.1 Är det någon av de identifierade aspekterna som inte mäts? Om så är fallet, betyder det att den aspekten inte har någon betydelse i den följande analysen?
   5.2 Finns det några omständigheter som försvårar mätningarna? Behandlas dessa på ett lämpligt sätt?

6. Är kostnader och konsekvenser värderade på ett trovärdigt sätt?
   6.1 Är källorna för beräkningarna klart identifierade?
   6.2 Används marknadspriser för värdering av förändringar?
   6.3 När ett marknadsvärde saknas eller där det inte avspeglar det faktiska värdet, görs det då en justering för detta?
   6.4 Görs en skälig värdering av de framställda konsekvenserna? Dvs används en lämplig typ av analys ?

7. Tas hänsyn till att kostnader och konsekvenser inträffar vid olika tidpunkter?
   7.1 Är kostnader och konsekvenser som inträffar i framtiden diskonterade till nuvärde?
   7.2 Vilken motivering framställs till den använda diskonteringsräntan?

8. Görs en analys på marginalen av kostnader och konsekvenser för de olika alternativen?
   8.1 Görs en jämförelse av den extra kostnad ett alternativ medför i förhållande till ett annat alternativ med den ytterligare effekt som följde av den extra kostnaden?

9. Görs någon känslighetsanalys?
   9.1 Om data eller kostnader kommer från slumpmässiga urval, användes lämpliga statistiska metoder?
   9.2 Ges någon motivering till de värden som användes i känslighets-analysen?
   9.3 Är resultatet från undersökningen känsligt för förändringar av viktiga värden?

10. Innehåller presentationen och diskussionen av undersökningens resultat alla följder som är intressanta för den som tar del av undersökningen?
    - 10.1 Är slutsatserna baserade på något generellt index eller på någon kvot såsom kostnaden i förhållande till någon effekt? Om så är fallet, är detta relevant eller mekaniskt tolkat?
    - 10.2 Jämförs resultatet med andra liknande undersökningar?
    - 10.3 Diskuterar undersökningen det generella i resultaten för andra vårdformer och vårdgrupper?
    - 10.4 Nämner eller tar undersökningen hänsyn till andra viktiga faktorer i beslutsfattandet, exempelvis fördelningsaspekter?
    - 10.5 Diskuterar undersökningen genomförandet av projektet? Är det möjligt att genomföra det förordade projektet eller programmet inom existerande finansiella ramar eller andra restriktioner, och kan frigjorda resurser omdisponeras till andra program eller projekt som det finns behov av?

Appendix 2

Hälsoekonomiska utvärderingar avseende behandling av patienter med alkohol- och drogmissbruk. En detaljerad kritisk granskning av den internationella litteraturen.

Sekundärprevention av alkohol- och drogproblem [41]**.**

Syfte: Att studera kostnaden för identifiering (screening) av patienter med alkoholproblem utförd av tre olika yrkeskategorier.

Metod: Via frågeformulär intervjuades patienter över 16 år som uppsökte ett specifikt sjukhus. Tre yrkeskategorier användes vid identifieringen: (1) sjuksköterskor (37), (2) underläkare (38) och (3) 1 alkoholarbetare. Personalen uppmanades att undersöka samtliga medicinskt och ortopediskt nyintagna patienter vid Yorks distriktssjukhus, då intervjun endast tog en och en halv minut. Effektiviteten i hur varje yrkesgrupp kunde identifiera riskpatienter mättes som andelen respektive grupp undersökte relativt andelen positivt identifierade. Kostnader mättes som värdet av tidsåtgången för respektive yrkesgrupp, övriga kostnader ansågs vara konstanta och därmed inte påverka resultatet. Sex olika cost–effectiveness-mått användes. 1. Lägst kostnad per undersökning. 2. Störst antal undersökta. 3. Högst nivå av positiva identifieringar. 4. Lägst genomsnittskostnad per positiv identifiering. 5. Acceptabel marginalkostnad per ytterligare positiv identifiering. 6. Acceptabel marginalkostnad per ytterligare positivt ”inträde” (admission).

Resultat: Resultaten redovisas efter de 6 resultatmåtten. Lägst kostnad per undersökning hade sjuksköterskor, men detta mått är inte troligt att beslutsfattare endast går efter ty det utesluter alternativen relativt effektiviteten. Sjuksköterskorna har även störst antal undersökta relativt antal mottagna patienter. Läkarnas resultat angående antal patienter som de genomförde “screening” på var endast 27 procent av samtliga mottagna. En viss motvilja att rutinmässigt undersöka patienter för alkoholproblem bland läkarna kan, enligt författarna, förmodligen vara en av förklaringarna till läkarnas låga resultat. Högst nivå av

positiva identifieringar, 12,8 procent hade specialisterna. Inga större skillnader mellan de tre grupperna vad avser genomsnittskostnad per positiv identifiering, dock dyrare att identifiera problemdrickare bland kvinnor än bland män. ”Acceptabel” marginalkostnad för ytterligare positiv identifiering gäller för samtliga yrkesgrupper, vissa könsrelaterade skillnader finns dock. ”Acceptabel” marginalkostnad per ytterligare positivt ”inträde” hade sjuksköterskor och specialister. Läkarna hade dels färre undersökta, dels högre kostnad än sköterskorna. Författarna menar att genom studier som denna ges komplement till beslutsfattare vid val av behandlingsåtgärder av patienter med riskfyllt beteende med avseende på alkohol. Behandling kan sättas in på ett tidigt stadium och därmed förhindra dels patientrelaterade, dels samhällsrelaterade problem.

Klinisk relevans: Genom cost–effectiveness-studier angående valet av personal vid undersökning och identifiering samt den positiva effekten av att tidigt identifiera riskpatienter kan beslutsfattare på ett bättre sätt utnyttja de tillgängliga resurser som står till buds.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Ja. Författarna avser att jämföra cost–effectiveness mellan olika yrkeskategorier vid “screening” av patienter med alkoholproblem. Studien utgår från sjukhusledningens perspektiv.

2. Ja. Åtgärden, vilken består av intervjuer via frågeformulär, beskrivs någorlunda utförligt. Författarna nämner också att de som identifierats som positiva delas in i två grupper, dels en för behandling, dels en utan behandling.

3. Ja. Tidigare studier visar att alkoholmissbruk medför stora problem för såväl enskilda individer som samhället i stort. Tidig identifiering av alkoholmissbruk är därför positivt.

4. Ja. De enda relevanta kostnaderna i denna studie är värdet av den tidsåtgång respektive yrkesgrupp lägger på identifiering.

5. Ja. Kostnader mäts via lönenivån för respektive yrkeskategori. Konsekvenser mäts via sex olika mått angående identifiering av patienter med alkoholproblem.

6. Ja. Kostnaderna värderas via marknadslöner som kan ses som en någorlunda trovärdig approximation av den verkliga alternativkostnaden. Konsekvenserna värderas efter ett frågeformulär.

7. Nej. Ej relevant i denna studie.

8. Ja. Exempelvis var läkarnas positiva identifieringsnivå jämfört med sjuksköterskornas, 20 fall per 1000 identifierade till en kostnad av 0,65 pund per varje ny positiv identifiering.

9. Nej. Känslighetsanalys nämns inte.

10. Ja. Slutsatsen från studien är att tidig identifiering av potentiella alkoholmissbrukare har positiva effekter. Val av identifieringspersonal är upp till sjukhusledningen att avgöra. Huruvida resultaten är direkt överförbara på andra sjukhus diskuteras inte. Viss allmängiltighet torde dock gälla då de olika yrkesgrupperna borde vara någorlunda homogena mellan sjukhus och därmed också deras beteende.

Kommentarer: I studien jämförs cost–effectiveness för tre olika yrkeskategorier för att utföra "screening" och identifiering av patienter som uppsöker vård vid ett sjukhus. Policyrelevansen av en sådan här studie borde vara stor då det med relativt små medel finns chanser dels att minska sannolikheten att vissa individer faller in i ett missbruk dels att hushålla med knappa resurser. Allmängiltigheten kan dock ifrågasättas av det faktum att det endast var en specialist med i studien. Huruvida dennes förmåga är ett genomsnitt av samtliga specialister kan ej bedömas. En viss bias i dennes resultat kan inte uteslutas. Studien är slutligen ett slags exempel på hur man enkelt kan använda cost–effectiveness-analys inom ett sjukhus.

Kvalitetsbedömning: Hög kvalitet. Resultatens allmängiltighet lider dock av att det endast var en specialistläkare med i studien, men helhetsintrycket blir positivt.

Cicchinelli L, Binner P, Halpern J. Output value analysis of an alcoholism treatment program. J Stud Alcohol 1978;39:435-447 [9]**.**

Syfte: Att, via en "output–value"-analys, illustrera en tillämpning av en utvärderingsmetod. Tillämpningen görs genom att fastställa effektivitet och duglighet av en viss behandling med fem olika patientgrupper vid Alcohol Division of Fort Logan Mental Health Center.

Metod: "Output–Value" (OV) metoden är en enklare form av cost–benefit-analys med de avvikelserna att den enbart inkluderar utskrivna patienter vid beräkning av benefits och i kostnadsberäkningen ingår enbart de direkta behandlingskostnaderna. Benefits beräknas i analysen genom att skatta hur mycket de utskrivna patienterna svarar på behandlingen plus individens ökade produktivitet. Ett OV-index skattades genom att dividera benefits med resursinsatsen. Hur individerna svarade på behandlingen mättes genom att anvisa varje patient till en av fyra olika kategorier av initialt "försämringstillstånd". En tabell skapades via de fyra försämringstillståndskategorierna och fem olika klasser av hur patienterna svarade på behandlingen. Olika vikter, mellan -1 och +1, sattes till varje kombination i matrisen, via specialisters värderingar. Exempelvis erhåller kombinationen ett initialt gravt försämrat tillstånd till en märkbar förbättring vikten 1,00 medan kombinationen ett initialt litet försämrat tillstånd till märkbar förbättring vikten 0,60. Genom att undersöka patienternas initiala hälsotillstånd vid ankomsten till behandlingscentret och sedan jämföra med resultatet vid utskrivning erhölls en vikt via matrisen. Denna vikt multiplicerades sedan med 10 000 dollar för att erhålla ett värde på hur mycket individen svarade på behandlingen. Kostnaderna för behandlingen beräknades som antal dagar i behandling multiplicerat med kostnaden per dag. I studien användes en population om 2 299 individer vilka skrivits in för första gången för behandling mellan åren 1969 till 1974.

Resultat: Behandlingsprogrammets duglighet (efficiency) som mätt via OV-index ger på varje investerad dollar ett produktionsvärde på 9,69 dollar. Författarna finner att resultatförbättringar sker främst för dem som initialt var i sämst tillstånd, vilket delvis är ett resultat av att resultatförbättringar för dem i sämst tillstånd ges störst vikt i modellen. En annan förklaring, enligt författarna, kan vara att de i redan dåligt skick har större motivation att ta till sig behandling och därmed förbättra sitt hälsotillstånd.

Klinisk relevans: Det framgår inte vilken beslutssituation som avses med studien, men resultaten borde vara intressanta för budgetplanerare då det framgår att behandlingen ger mer benefits än kostnader. Nu kan man dock inte dra några långtgående policyslutsatser av denna studie då den inte inkluderar skattningar på samtliga kostnader och benefits relaterade till behandlingen. En mer specifik analys, dvs en cost–benefit-analys som inkluderar samtliga kostnader och konsekvenser skulle ge policyrelevanta resultat.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Ja/Nej. Författarna avser att visa tillämpningen av en utvärderingsmetod genom att fastställa ett visst behandlingsprograms effektivitet.

2. Nej. OV-analysen täcker inte alla kostnader och konsekvenser som i en egentlig "cost–benefit"-analys. Hur behandlingen gick till beskrivs ej i studien. Hur patienterna undersökts vid fastställandet av den initiala och slutliga graden av alkoholrelaterade skador är ej heller beskrivet. En redovisning av sammansättningen av den professionella expertisen som fastställer hälsotillstånden skulle vara av intresse att ta del av. Det framgår att det är "mental health professionals". Är detta personal som enbart har att göra med alkoholpatienter att göra?

3. Nej. Författarna refererar ej till några tidigare studier där behandlingseffektiviteten kan bekräftas.

4. Ja/Nej. Författarna avser att göra en OV-analys där enbart de i studien inkluderade kostnaderna och konsekvenserna ingår. Det går därför inte att jämföra denna studie med en "cost–benefit"-analys, (vilket heller inte författarna gör).

5. Ja/Nej. Kostnaderna mäts enligt OV-analysen som direkta programkostnader, men det går ej att skilja mellan kostnaden per dag och antal dagar i behandling eftersom endast den totala summan för behandlingstillfället är redovisat. Konsekvenserna mäts bland annat via hur de professionella bedömarna skapade matrisen med olika vikter. Det förefaller som ett aningen osäkert mått så länge som det inte refereras till i andra studier.

6. Ja/Nej. Kostnaderna mäts som behandlingskostnader, huruvida dessa kan avses spegla marknadspriser är oklart då det ej nämns något om hur prissättningen går till vid behandlingscentret. Det monetära värdet av konsekvenserna baseras dels på vad "specialisterna" givit för vikt till varje svar-på-behandlingskombination, och dels på vad som framgår av ett behandlingsformulär som ifyllts vid utskrivningen.

7. Ja. Kostnaderna mäts i 1973-års penningvärde.

8. Nej. Det genomförs ej någon marginalanalys.

9. Nej. Det nämns överhuvudtaget inte.

10. Ja. Författarna presenterar och diskuterar sina resultat relativt utförligt. Vad som saknas är data från studien som de hänvisar till och jämför med; resultat från "the Adult Psychiatry Division". Kostnader och konsekvenser borde ha redovisats i en gemensam tabell för att underlätta för läsaren.

Kommentarer: Författarna har inte för avsikt att genomföra en "cost–benefit"-analys utan en enklare variant, en så kallad Output-Value-analys. Avsikten med studien, i den mening vad den är ämnad för, vekar lite oklar. Å ena sidan visar den resultat som tyder på samhälleliga vinster med behandling av alkoholmissbrukare, å andra sidan uppfyller studien inte samtliga krav på en ekonomisk utvärdering, vilket gör resultaten aningen verkningslösa för vidare implikationer. Bakgrundsvariabler angående de studerade individerna diskuteras inte, vilket får till följd att analyser huruvida resultaten är direkt överförbara till alla sorters individer inte är möjliga. Författarnas eget skapade "OV-index" är känsligt för förändringar. Ett annat "forskarlag" skulle kunna skapa ett index med andra värden och på så sätt komma fram till helt andra resultat. Studien är dock cirka 20 år gammal och vid tidpunkten för dess genomförande var ekonomiska utvärderingar i sin begynnelse inom hälso- och sjukvårdssektorn. Metodutvecklingen har sen dess gått framåt och därför kan man inte förvänta sig att studien ska ha uppfyllt alla tio punkterna, som publicerades 10 år efter publikationen av studien.

Kvalitetsbedömning: Låg kvalitet. Det saknas för mycket i studien för att den ska vara av något egentligt värde.

Rundell O, Jones M, Gregory D. Practical benefit cost analysis for alcoholism programs, Alcohol Clin Exp Res 1981;59:497-508 [38]**.**

Syfte: Att undersöka "costs" och "benefits" för ett behandlingsprogram av individer som missbrukar alkohol.

Metod: Studiepopulationen bestod av intagna individer i ett specifikt behandlingsprogram, program A, i delstaten Oklahoma, USA. Individerna tillhörde främst de lägre socialgrupperna och bestod främst av män i 50-årsåldern. Av de 346 patienter som initialt behandlades följdes 126 framgångsrikt upp under 6 månader. Behandlingsprogrammet genomfördes vid privata, icke vinstdrivande vårdhem. Författarna mäter benefits efter följande mått: ökad produktivitet, minskade utgifter för hälso- och sjukvård, minskade bilolyckor och kostnad för rättsväsendet. Kostnaderna skattades via dels behandlingskostnader, dels administrativa kostnader. Behandlingskostnaderna erhölls som värdet av ersättningen för en individs behandling som andel av den totala ersättningen från samma individs program. Denna andel multiplicerades sedan med den totala budgeten för det använda programmet. De administrativa kostnaderna beräknades genom att dividera ersättningen för en given individ med ersättningen för samtliga individer i samma behandlingsprogram. Genom att addera behandlingskostnaden med den administrativa erhölls den totala kostnaden per patient. För program A var den i genomsnitt 321 dollar. För att få en uppfattning om program A:s "costs" och "benefits" görs en jämförelse med motsvarande uppgifter för ett genomsnitt för hela delstaten.

Resultat: Totala "benefits" efter ett år uppgick, för program A, till 1 428 dollar och motsvarande "costs" summerades till 321 dollar vilket ger en netto-benefiteffekt på 1 107 dollar per patient. Motsvarande nettoeffekt för delstatsgenomsnittet var 784 dollar. Den främsta orsaken till skillnaden är att kostnaden för det genomsnittliga programmet var knappt 250 dollar dyrare. Benefit–costkvoter för program A är 4,4:1 och 2,4:1 för det genomsnittliga. Kvoten för exempelvis program A, innebär att varje satsad dollar ger 4,4 dollar tillbaka. Författarna är dock medvetna om vissa brister i studien, främst vad gäller kostnadssidan, så därför bör ej långtgående policyslutsatser dras. Däremot visar den, enligt författarna, att behandling av alkoholister är, ur samhällets synvinkel, fördelaktigt.

Klinisk relevans: Enligt författarna görs studien ur samhällets synvinkel i denna "cost–benefit"-analys av alkoholistvård. Resultaten visar att varje satsad dollar ger fler tillbaka för det specifika vårdprogrammet, vilket är intressant för beslutsfattare att känna till. Bristerna i studien gör dock att resultaten inte bör generaliseras utan vidare analys.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Ja/Nej. Författarna uttrycker inte helt konkret något egentligt syfte med studien. De avser att undersöka, via en "cost–benefit"-analys, ett behandlingsprograms prestanda.

2. Nej. Några alternativ diskuteras ej då studien bygger på om den undersökta behandlingen, *per se,* är befogad.

3. Ja. Det refereras till andra studier angående "cost–benefit"-analysens effektivitet vid studier av behandling av alkoholister.

4. Ja/Nej. Författarna intar samhällets synvinkel och därför måste alla "costs" och "benefits" inkluderas. Detta görs inte då författarna utelämnar de indirekta kostnaderna för vårdprogrammet, dvs förlorad inkomst under sjukhusvistelsen. Vad som inkluderas är de direkta behandlingskostnaderna, och detta görs i genomsnittstermer, vilket inte täcker in samtliga för samhället uppkomna kostnader. "Benefits" mäts främst i termer av ökad produktivitet och minskade utgifter för hälso- och sjukvård. Individernas betalningsvillighet för vården är inte inkluderad.

5. Ja/Nej. Ökad produktivitet mäts som nuvärdet av individernas lön (faktiska lön) före, och sex månader efter behandlingstillfället. Ökade hälsoeffekter mäts som nuvärdet av skillnaden i genomsnittligt antal sjukhusbesök före och efter behandling multiplicerat med den genomsnittliga sjukhuskostnaden (för samtliga sjukdomar). Kostnaderna mäts, inte som förordas via "unit-costing", utan som beskrivits under *Metod*.

6. Ja. Marknadspriser i form av löner används som mått på produktivitet, men genomsnittliga priser används för sjukhuskostnaden, vilket inte helt

överensstämmer med de inblandade individernas faktiska kostnad. Resultat från en annan studie används för skattning av det monetära värdet av hälsoförbättringar, vilket är en tveksam metod om inte studien i fråga anses vara av högsta kvalitet och med resultat som anses som allmänt gällande. Författarna nämner inget om detta.

7. Ja. Författarna använder sig av nuvärdesberäkningar av benefits med en diskonteringsränta på 10 procent (enligt författarna en *reasonable rate*). Kostnaderna nuvärdesberäknades ej då de endast inkluderar direkta behandlings- och administrativa kostnader.

8. Nej. Endast ett alternativ analyserades.

9. Nej. Genom att använda sig av beräkningar med olika diskonteringsräntor skulle författarna lätt kunna se hur resultatet är beroende på vilken diskonteringsränta som väljs.

10. Ja. Författarna redovisar benefits och costs samt benefit–cost-kvoter för dels program A, dels för delstaten som helhet. Slutsatserna angående program A:s bättre, rent ekonomiskt, jämförelsetal gentemot delstaten i helhet kan inte uteslutas bero på patientsammansättningen. Begränsningarna med studien kommenteras, dels vad gäller olika beräkningar, dels att skillnader i vårdresultat kan bero på skillnader i patienternas förmåga att ta till sig behandlingen än behandlingen i sig.

Kommentar: Författarna skattar benefits via externa effekter, vilket kan ses som ett alternativ (om än inte så bra) till vad man egentligen är ute efter. Teoretiskt korrekta cost–benefit-analyser ska baseras på individernas betalningsvillighet [10,11] för att uppnå en viss effekt. "Benefits" i studien mäts som minskade kostnader, vilket inte är en egentlig mätning av en välfärdsförbättring. En mer korrekt beräkning av benefits skulle inkludera dels den inblandade individens egen nytta och dels alla andras nytta av behandlingen. En utförligare beskrivning av vilken typ av vård som avses vore önskvärd. "Intangible" benefits och costs saknas vilket dock är ett vanligt problem i cost–benefit-anlayser. Att basera analysen av hälsoeffekter på en annan studies resultat, skapar onödiga bias i de egna resultaten.

Kvalitetsbedömning: Medelgod kvalitet. Avsaknaden av "intangible" benefits och costs samt vissa indirekta kostnader gör att bedömningen sjunker.

Longabaugh R, McCrady B, Fink E, Stout R, McAuley T, Doyle C, McNeill D. Cost effectiveness of alcoholism treatment in partial vs in-patient settings six months outcomes. J Stud Alcohol 1983;44:1049-1071 [29]**.**

Syfte: Att testa hypoteserna: (1) huruvida beteendeorienterad behandling av alkoholmissbrukare på sjukhus är lika effektivt i såväl dagvård som slutenvård och (2) huruvida dagvård är mindre kostsam än slutenvård.

Metod: Patienter som besökte Butler Hospital under perioden februari 1979 och mars 1980 och som uppfyllde sex kriterier angående alkoholmissbruk innefattas i studien. Av de 260 som medtogs i undersökningen föll 86 bort och studien baseras således på 174 individer. De matchades i två grupper, den ena befann sig på sjukhuset endast dagtid medan den andra tillbringade hela behandlingsperioden på sjukhuset. Båda grupperna erhöll samma typ av vård från samma personal. De bortfallna individerna jämfördes med de som inkluderas i studien via baseline-data och man fann inga signifikanta skillnader mellan grupperna. Patienterna delades villkorligt in slumpmässigt, villkorligt på så sätt att man tog hänsyn till antalet gifta och arbetslösa i varje grupp.

Datainsamling: Via intervjuer beskrivs ett tämligen omfattande index, The Butler Hospital Alcoholism Treatment Outcome Index för varje patient. Uppföljning sker via kortare månatliga telefonintervjuer och efter sex månader görs den initiala intervjun igen och därmed kan behandlingseffekten fastställas. Kostnadsdata erhölls via sjukhusräkningar, vilka innehöll totala kostnader under behandlingstiden samt alla kostnader associerade till behandlingen under uppföljningstiden.

Resultat: Såväl dag- som slutenvårdspatienterna ändrade sina dryckesvanor på ett positivt sätt efter behandlingen. Exempelvis ökade antal avhållsamma dagar från cirka 46 respektive 38 till 156 respektive 158 för slutenvårds- respektive dagvårdspatienterna. Även andra så kallade "livsuppgifts"-variabler förbättrades. Kostnader beräknades som genomsnittskostnader för den totala vårdkostnaden

och den var 4 400 dollar för slutenvård och 2 700 dollar för dagvård. Sammantaget bekräftar resultaten, de under *syfte*, ställda hypoteserna. Författarna beskriver också begränsningarna med studien. För det första så är tidsperioden kort, 6 månader, vilket gör långsiktiga analyser omöjliga. För det andra finns det ingen kontrollgrupp för vilka resultaten kunde jämföras med och slutligen kan generaliseringar endast göras till motsvarande patienter. Den huvudsakliga slutsatsen enligt författarna är att dagvård visar sig vara åtminstone lika terapeutiskt bra samt mer "cost–effective" än slutenvård, för patienterna i denna studie.

Klinisk relevans: Författarna nämner inget om ur vilken beslutssituation som studien avser. Man kan dock tänka sig att resultatet vänder sig främst till beslutsfattare på sjukhusledningsnivå då dessa har ett stort inflytande över vilken behandling sjukhuset bör inrikta sig på. Eftersom vården som utförs är identisk mellan dag- och slutenvården finns det ingen anledning att utföra den dyrare slutenvården om det visar sig att den är mindre "cost–effective". Författarna inkluderar enbart de faktiska vårdkostnaderna vilket innebär att de inte gör anspråk på en mer generaliserad analys ur samhällets synvinkel. En samhällelig analys skulle dock kunna bidra med mer information och därmed bättre beslutsunderlag till beslutsfattare angående vilken typ av vårdteknologi som samhällets resurser borde satsas på.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Ja. Författarna ställer upp två hypoteser som testas. I undersökningen beskrivs både kostnaden och resultaten av behandlingsprogrammet för de båda grupperna. Vilken beslutssituation som studien avser beskrivs ej.

2. Ja/Nej. Författarna beskriver behandlingsprogrammet översiktligt och hänvisar till annan studie för mer detaljer.

3. Ja. Båda programmen medförde förbättrade alkoholvanor men all effekt kan inte förklaras av själva behandlingen då kontrollgrupp saknades.

4. Ja/Nej. Samtliga kostnader är beskrivna via sjukhusräkningar medan värdet av produktionsbortfallet under behandlingen inte inkluderas, ej heller

kommenteras frånvaron av desamma. Detta tyder på att studien inte görs ur samhällets synvinkel, då samtliga kostnader skulle inkluderats.

5. Ja/Nej. Det framgår inte vad som ingår i sjukhusräkningarna, vilket enkelt skulle kunna göras och som underlättar läsförståelsen. Kostnader för laboratorietest och andra åtgärder av den typenbeskrivs som negligerbara och ej signifikant skilda mellan grupperna. Behandlingseffekterna mäts i sex olika variabler.

6. Ja/Nej. Resultaten av kostnaderna redovisas i genomsnittliga mått vilket endast är relevant för genomsnittspatienten, varför en mer utförlig kostnadsanalys borde innehålla den faktiska resursåtgången. Denna metod är dock mer tidskrävande vilket gör att genomsnittskostnader ofta används. Effekterna värderas efter olika utfall före och efter behandlingen, som exempelvis andel yrkesverksamma.

7. Nej. Den korta tidsperioden kräver inte det.

8. Nej. Det finns ingen sammanställning på cost–effectivenessresultaten mellan grupperna och inte heller någon marginalanalys.

9. Nej. Det skulle kunna göras via inkludering av resekostnader för dagvårdspatienterna, vilka måste resa till och från sjukhuset varje dag vilket medför transaktionskostnader. Hur detta påverkat resultatet borde inkluderats.

10. Ja. Slutsatsen är att öppenvården uppvisar en högre kostnadseffektivitet, dock kan inga slutsatser dras för längre tidsperioder. Eftersom beslutssituationen inte uttryckligen klargörs är det svårt att avgöra om alla kostnader och konsekvenser är inkluderade

Kommentar: Författarna redovisar inga cost–effectiveness-kvoter, ej heller redovisas kostnader och effekter i en gemensam tabell. Läsaren får hoppa mellan olika tabeller för att dra slutsatser om kostnadseffektiviteten. En tabell som visar en sammanställning på kostnader, effekter och "cost–effectiveness"-kvoter skulle göra framställningen bättre. Avsaknaden av kontrollgrupp gör att de positiva resultaten av vården kan bero på patienten, ej vården. Slutsatsen att dagvårdsbehandling är mer kostnadseffektiv är tveksam då bland annat rese-

kostnader för dagvårdspatienter inte är inkluderade. Vilken typ av vård som avses är inte klart beskrivet, utan författarna hänvisar till en annan studie för en mer detaljerad beskrivning.

Kvalitetsbedömning: Låg kvalitet.

McCrady B, Longabaugh R, Fink E, Stout R, Beattie M, Ruggieri-Authelet A. Cost effectiveness of alcoholism treatment in partial hospital versus inpatient settings after brief inpatient treatment: 12 month outcomes. Journal of Consulting and Clinical Psychology 1986;54:708-713 [32]**.**

Syfte: Att följa upp resultaten från Longabaugh et al (1983) [29] med ytterligare 6 månader och jämföra dagvård med slutenvård i kliniska och kostnadseffektiva termer.

Metod: Samma patienter som i Longabaugh et al (1983) [29]. Från den ursprungliga populationen om 174 patienter var det 115 som fullföljde de ytterligare 6 månaderna och som denna studie baseras på. Individerna tillhör medelklass och anses som socialt stabila.

Datainsamling: Genom intervjuer månadsvis, på motsvarande sätt som i Longabaugh et al (1983) [29]. Kostnadsdata insamlades dels genom direkta kostnader via sjukhusräkningar under behandlingen samt under uppföljningsperioden och dels genom indirekta kostnader så som värdet av förlorad arbetsinkomst och extra barnomsorgsavgifter. Resekostnader till och från sjukhuset saknas.

Resultat: De positiva resultaten från de sex första månaderna i minskad alkoholkonsumtion enligt Longabaugh et al (1983) [29] består även efter 12 månader. Cost–effectiveness mättes genom att relatera kostnaderna till behandlingseffekten och att bestämma de nödvändiga kostnaderna för att åstadkomma en ytterligare förbättring i behandlingseffekten. Det visade sig att cost–effectiveness-måtten för exempelvis avhållsamma dagar per 100 dollar i behandlingskostnad var 5,4 för dagvård och 4,2 för slutenvård. Vidare var den totala behandlingskostnaden per avhållsam patient knappt 10 000 dollar i dagvård

medan den i slutenvård uppgick till drygt 13 000 dollar. Författarnas slutsatser är bl a att det förekommer lägre behandlingskostnader för partiell sjukhusvård jämfört med ”fullständig” och lägre cost–effectiveness-kvoter för partiell sjukhusvård. Om den senare effekten är signifikant eller ej, framgår ej. Slutligen fann man att inga skillnader förekommer i behandlingseffekter mellan vårdformerna.

Klinisk relevans: I tider av allt knappare resurser finns det skäl för att kostnader och konsekvenser av olika behandlingsalternativ ställs mot varandra. Författarna avser att jämföra två alternativ som kan användas av beslutsfattare vid prioriteringar av vårdprogram och av försäkringsbolag då beslut ska tas om vilka vårdformer som ska inkluderas i en försäkring. Specifik beslutssituation framgår ej.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Ja. Författarna utvecklar frågeställningen från Longabaugh et al (1983) [29] och jämför individer som följdes upp under 12 månader med de som endast deltog i 6 månader. Det uttrycks att en mer detaljerad cost–effectiveness-analys görs mellan dagvård på sjukhus och slutenvård på samma sjukhus, än i Longabaugh et al (1983) [29]. Det framgår ej vilken beslutssituation som avses.

2. Ja. En utförlig beskrivning om behandlingsprogrammet finns tillgängligt. En kontrollgrupp ingår dock ej, vilket innebär att en jämförelse med alternativet ingen behandling alls, inte görs.

3. Ja/Nej. Positiva behandlingsresultat refereras men om dessa bygger på slumpmässiga kontrollerade kliniska studier, framgår ej.

4. Ja/Nej. I denna studie, i motsats till dess föregångare Longabaugh et al (1983) [29], har författarna tagit hänsyn till såväl direkta som indirekta kostnader. De senare består dels av värdet av förlorad arbetsinkomst och dels av barnomsorgsavgifter för hemmavarande individer. Kapital- och driftskostnader har dock ej särredovisats. Resekostnader har inte inkluderats.

5. Ja. En relativt detaljerad beskrivning av kostnaderna och konsekvenserna görs, men vad som ingår i de direkta kostnaderna, dvs sjukhusräkningarna framgår ej.

6. Ja. Värdet av förlorad arbetsinkomst beräknades genom att multiplicera dagsinkomsten med antal arbetsdagar på sjukhus. Vissa individer var dock arbetslösa och värdet av deras förlorade fritid är inte medräknad. Ytterligare kostnader i form av återbesök under uppföljningsperioden beräknades också. För de kostnader som inte fanns tillgängliga, t ex kostnader i öppenvården, skattades dessa.

7. Nej. Den korta tidsperioden gör denna metod överflödig.

8. Ja/Nej. Författarna redovisar cost–effectiveness-mått, så som hur många abstinenta dagar man erhåller av 100 insatta dollar och hur mycket det kostar för en extra abstinent dag. Vad som saknas är en marginalanalys mellan behandlingsformerna. Nu görs det två marginalanalyser, en för varje behandling. Det intressanta är hur mycket en marginalförändring i effekt mellan behandlingsformerna generar i för marginalkostnad.

9. Ja/Nej. Endast för sådana kostnader som ändå inte påverkar resultatet i någon större omfattning t ex barnomsorgsavgifter och öppenvårdsbesök under uppföljningsperioden. Författarna skulle ha genomfört en känslighetsanalys på de variabler som resultaten är mest känsliga för, i detta fallet sjukhuskostnader.

10. Ja. Författarna refererar till andra studier med likvärdiga populationer, dvs medelklassindivider, där resultaten pekar åt samma håll vilket ökar generaliserbarheten i författarnas resultat. Begränsningarna med studien, t ex att 32 procent av de initiala individerna inte deltog i 12-månadersuppföljningen och på så sätt skapar en viss osäkerhet huruvida resultatet skulle påverkas om de i stället fullföljt, diskuteras.

Kommentar: Kostnaderna gäller endast för det specifika sjukhuset. Det spekuleras i att kostnaderna för motsvarande vård vid något specifikt behandlingscenter för alkoholister kan vara billigare. Dock nämns inget om huruvida prissättningen på andra privata icke-vinstdrivande sjukhus är likvärdig. Författarna

inkluderar indirekta kostnader som förlorad arbetstid och barnomsorgsavgifter. Kostnader till och från sjukhuset inkluderas dock ej. Jämförelsen mellan dagvård och slutenvård blir som i fallet i Longabaugh et al (1983) [29], haltande då det saknas en kontrollgrupp som inte behandlas alls. Vi vet nu inte hur mycket som individerna skulle ha blivit hjälpta den naturliga vägen och hur mycket i förbättringarna som kan tillskrivas vården, detta är dock ett vanligt problem i dylika studier. Författarna redovisar medelvärde och standardavvikelser i Tabell 4, för respektive behandling och en enkel beräkning av t-värden, som författarna borde ha gjort, visar att hypotesen att behandlingarna är signifikant skilda från varandra, förkastas. Det går alltså inte att konkludera att det med säkerhet finns någon skillnad i de uppnådda resultaten mellan behandlingarna. Med ett större material skulle skillnaderna, om de finns, bättre kunna belysas.

Kvalitetsbedömning: Medelgod kvalitet. Bättre än föregångaren då fler kostnadsposter inkluderats och cost–effectiveness-kvoter redovisats. Policyrelevansen är dock fortfarande tveksam, främst pga att det material som studerats är så litet.

Potamianos G, North W, Meade T, Townsend J, Peters T. Randomised trial of community-based centre versus conventional hospital management in treatment of alcoholism. Lancet 1986;2:797-799) [34]**.**

Syfte: Att beskriva effektiviteten vid ett aktivitetscenter för alkoholistvård jämfört med öppen- och slutenvård vid ett allmänt sjukhus utan särskilda avdelningar för vård av alkoholister.

Metod: Patienter med alkoholproblem rekryterades till studien från ett specifikt sjukhus. Individer som uppfyllde tre specifika krav, exempelvis att de är mellan 18 och 60 år och att de konsumerar 80 g ethanol under högkonsumtionsperioder, innefattas i studien. Patienterna delades slumpmässigt in i antingen sjukhusvård eller vård vid aktivitetscentret. Det förra innehåller öppen- och slutenvård samt besök hos Anonyma Alkoholister. Patienterna följdes upp under ett år samt utvärderades via intervjuer två gånger under tiden. Såväl akoholkonsumtion som vårdutnyttjande beskrevs. Kostnaderna beskrevs via genomsnittskostnader per slutenvårdsdag, 85 pund, genomsnittskostnad per öppenvårdsbesök, 22 pund, och genom besök hos allmänläkare vid rådgivning, 4,60 pund.

Resultat: Randomiseringen av fördelningen mellan grupperna resulterade tillfredsställande förutom att patienterna vid aktivitetscentret hade en högre alkoholkonsumtion, men detta beaktades vid analysen. Vid studiens slut hade 79 procent av de initialt 155 individerna följts upp. Båda behandlingsformerna medförde positiva effekter på alkoholkonsumtionen. Totalt minskade alkoholkonsumtionen med 37 procent för sjukhuspatienterna och med 55 procent för patienterna vid aktivitetscentret. Genomsnittskostnaden per patient för behandlingsformerna var 498 pund vid aktivitetscentret och 687 pund för sjukhusgruppen. Författarnas slutsats är att vård vid aktivitetscentret sker till lägre kostnad samt är likvärdig med sjukhusvård.

Klinisk relevans: Författarna menar att resultaten av studien visar att vård vid aktivitetscentret har en roll att spela vid vård av alkoholister på distriktssjukhus, och om kostnadsanalysen gjordes mer ingående borde såväl vårdgivare som finansiärer ha nytta av studien.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Ja/Nej. Författarna har en allmän formulering för att beskriva effektiviteten vid olika behandlingsinstitutioner. Utgångspunkten är att jämföra ett lokalt inrättat aktivitetscenter med vanlig sjukhusvård. Ingen beslutssituation anges.

2. Ja. En någorlunda fullständig beskrivning om hur behandlingen går till beskrivs. Vad som sker i öppen- och slutenvården framgår dock inte. Alternativet att inte göra något inkluderas inte.

3. Nej. Författarna refererar ej till tidigare kliniska studier angående behandlingseffekter av alkoholmissbrukare.

4. Ja/Nej. Kostnaderna beskrivs via genomsnittskostnader vilka i sig inte ger en helt fullständig bild av den faktiska resursåtgången. Kostnader som exempelvis värdet av förlorad arbetsinkomst inkluderas inte.

5. Ja/Nej. Konsekvenserna mäts via olika mått, varav den viktigaste är förändring i alkoholkonsumtion, men kostnaderna är inte relevant beskrivna.

6. Ja/Nej. Genomsnittskostnaderna baseras på vad vårdgivarna debiterat. Effekter mäts som exempelvis alkoholkonsumtion före och efter behandling men indirekta mäts inte alls.

7. Nej. Tidsperioden medför att det inte behövs.

8. Nej. Författarna gör ingen marginalanalys, inte heller beskrivs några cost–effectiveness-kvoter.

9. Nej. Författarna beskriver endast förändringen i alkoholkonsumtionen och den totala kostnaden per patient för respektive behandlingsform.

10. Ja/Nej. Författarna diskuterar den positiva effekten av vård vid aktivitetscentret samt dess relativt låga kostnad. De anser därför att denna vårdform bör inkluderas i framtida vårdformer av alkoholmissbrukare. Någon diskussion relaterad till tidigare studier görs ej vilket försvårar tolkningen av författarnas egna resultat.

Kommentar: Avsaknaden av relevant information, t ex bortfallsanalys, känslighetsanalys av kostnadsvariablerna gör att resultaten blir svårtolkade. Är kostnadsskillnaderna signifikanta? Hur mycket kostar likvärdig vård vid andra aktivitetscentra? Dessa icke besvarade frågor minskar trovärdigheten i resultaten. Referenser till tidigare studier skulle, på ett enkelt sätt, kunna förstärka trovärdigheten i resultaten. Författarna gör inte anspråk på att göra en cost–effectiveness-studie, men ändå hävdar de att aktivitetscentret är likvärdigt med avseende på behandlingseffekten och billigare än sjukhusvården. Att basera slutsatser för policyimplikationer på den information som ges i studien är vanskligt. Författarna uttrycker dock inte att deras avsikt är att göra en ekonomisk utvärdering av olika vårdformer och därför kan man inte förvänta sig att Drummonds punkter ska vara uppfyllda, författarna uttrycker i stället att de ska värdera en ny vårdform. Å andra sidan blir värdet av en studie av olika vårdformer lågt med nuvarande metod.

Kvalitetsbedömning: Låg kvalitet.

Chapman Walsh D, Hingson R, Merrigan D, Morelock Stevenson S, Cupples A, Heeren T, Coffman G, Becker C, Barker T, Hamilton S, McGuire T, Kelly C. A randomized trial of treatment options for alcohol-abusing workers. The New England Journal of Medicine 1991;325:775-782 [8]**.**

Syfte: Att jämföra effekten av behandling i obligatorisk sjukhusvård med olika former av ”självhjälps-behandling”.

Metod: Randomiserad fördelning av individer som nyligen upptäckts ha alkoholbesvär på jobbet till tre olika rehabiliteringsformer. Den första innebar en initial behandling på sjukhus följt av deltagande hos Anonyma Alkoholisters (AA:s) gruppmöten under ett år. Den andra innebar behandling enligt AA under hela perioden (minst ett år) och den tredje gick ut på att individerna själva fick välja vårdform (sjukhusvård, AA, öppenvård, m fl). Individerna valdes ut via data från ett stort företag i USA, där individerna nyligen upptäckts som alkoholmissbrukare och därför kommit i kontakt med ett “employee-assistance program” (EAP). Av de 371 individer som kontaktade (EAP) mellan åren 1982 och 1987 var 243 möjliga att inkludera i studien, varav 16 föll bort. Totalt fördelades 227 individer slumpmässigt till de olika behandlingsformerna. Baseline-data samlades in via intervjuer och genomfördes 5 gånger ytterligare under uppföljningstiden. Den typiske individen var en vit man i 30-årsåldern med ett yrkesutbildat- eller ”semi”-yrkesutbildat arbetaryrke. Kostnadsdata var enbart behandlingskostnader. Resultatmått gjordes för 12 olika dryckesmått och 12 olika arbetsrelaterade mått.

Resultat: Av de 227 individer som deltog föll 27 bort under den tvååriga uppföljningstiden. Samtliga individer som deltog uppvisade förbättringar i de arbetsrelaterade resultatmåtten, förutom de 31 som avskedades. Bland de 12 arbetsrelaterade måtten uppvisades inga signifikanta skillnader mellan de tre olika behandlingsformerna. Resultaten enligt dryckesmåtten var förbättringar med viss avtagande effekt över tiden. I bl a antalet dagliga drinkar var det inga signifikanta skillnader mellan grupperna, men för exempelvis andel avhållsamhet och fortsatt nykterhet under tidsperioden uppvisade de som började med sjukhusvård ett bättre resultat än individerna i de andra två grupperna. Kostnaderna skattades enbart som sannolikheten för sjukhusvård för alla individer i de tre grupperna under tidsperioden, multiplicerat med kostnaden per dag

(400 dollar). Kostnaderna för hela tidsperioden visade att AA var endast 1 200 dollar (eller 10 procent) billigare än sjukhusvården. Sjukhusvården var bättre men inte mycket dyrare menar författarna.

Klinisk relevans: Studiens relevans ligger i att den jämför kostnader och konsekvenser för tre olika program som borde kunna generera information till beslutsfattare på sjukhusledningsnivå såväl som på hälso- och sjukvårdsnivå om prioriteringar mellan olika vårdteknologier.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Nej. Författarna missar att konkretisera ett speciellt syfte med studien. De talar om tidigare studiers resultat om hur mycket vård som bör läggas på alkoholmissbrukare, ”i studien undersöker vi frågan genom en randomiserad fördelning av….”. Beslutssituation framgår ej.

2. Ja/Nej. Det framgår inte riktigt vad som sker på sjukhuset, vilken typ av personal som används, mer än att individerna är på möten hos AA.

3. Ja. Författarna hänvisar till andra studiers resultat som jämfört olika behandlingsalternativ.

4. Ja/Nej. De enda kostnaderna som inkluderats är behandlingskostnader för sjukhusvården under den tvååriga studietiden. Författarna nämner att vissa kostnader inte inkluderats men inte varför. Det sägs också att mötena var gratis hos AA, vilket sannolik betyder inga patientavgifter. Icke desto mindre påtvingar de en kostnad för lokaler som använts och de individer som var där skulle ha kunnat göra annat under tiden de var på mötena. Författarna verkar ha missat detta synsätt. Konsekvenserna identifierades emellertid på ett rimligt sätt, bl a via självrapporterad konsumtion vid baseline och under uppföljningsperioden.

5. Ja/Nej. Kostnaden på sjukhuset mäts som dygnskostnad. Detta är rimligt men som läsare skulle man vilja veta vad som är inkluderat i form av lokaler, administrativ personal och övriga så kallade overhead-kostnader. Att säga att mötena på AA betingar noll i kostnad är en felaktig bedöm-

ning, även om patientavgiften är noll så uppkommer en kostnad för lokaler och personal och patienter som skulle kunnat göra annat i stället för att vara på just det mötet. Konsekvenserna mättes på ett rimligt sätt.

6. Ja/Nej. Behandlingskostnaderna mäts enligt antagandet om en kostnad på 400 dollar per dag. Vad detta mått härrör ifrån framgår ej. Att mötena på AA har en nollkostnad är felaktigt. Alternativkostnaden för de som var där skulle ha kunnat ha mätts som exempelvis förlorad arbetstid.

7. Nej. Det nämns inget om diskontering under perioden, ett sjukhusbesök som gjordes tidigt i perioden kan inte antas ha samma kostnad som ett som gjordes sent. En vanlig diskonteringsränta är 3–5 procent. Eftersom sjukhusgruppen har sina besök i början och de andra har sina besök i senare delen av perioden skulle AA-gruppens och den valfria gruppens kostnad minska sammanlagt.

8. Nej. Marginalanalys nämns överhuvudtaget inte.

9. Nej. Känslighetsanalys nämns inte.

10. Ja. Författarna redovisar effekterna och kostnaderna i olika tabeller och figurer. För läsarens del (åtminstone om man gör en ekonomisk utvärdering) skulle en tabell som samtidigt visar både effekter och kostnader vara av nytta. Man skulle på så sätt lättare kunna avgöra om en viss vårdtyp var förenlig med både bättre effekt och lägre kostnad. Diskussionen går igenom svagheterna med studien, framför allt det lilla urvalet, (runt 80 i varje grupp minus bortfall vid uppföljning). Fördelning av individerna var slumpmässig och tvångsmässig, individerna var dock medvetna om detta innan, men att tvångsmässigt gå till möten hos AA kan generera skilda resultat än om individerna gjorde det frivilligt.

Kommentar: Studien analyserar tre olika behandlingsformer av alkoholistvård. Frågan som ställdes i inledningen var hur mycket vård som är tillräckligt. Tillräckligt för vad, kan man då fråga sig. Resultaten från studien visar att det inte nödvändigtvis är så att sluten sjukhusvård är sämre och/eller dyrare, vilket, framför allt vad gäller det senare, den ofta anses vara. När författarna skattar kostnaderna gör de det enkelt för sig, då de endast inkluderar antal förväntade

dagar på sjukhus under uppföljningsperioden. Det visade sig att de som initialt erhöll sjukhusvård hade nästan lika många dagar på sjukhus under perioden som de övriga grupperna, dvs minst behov av återbesök. Författarna gör ingen marginalanalys som skulle kunna visa vad en ytterligare abstinent patient kostar i exempelvis den valfria gruppen som hade en lägre effekt men en lägre kostnad. Denna analys är intressant eftersom ingen vårdform dominerar en annan, dvs är både billigare och bättre.

Kvalitetsbedömning: Låg kvalitet.

Kashner M, Rodell D, Ogden S, Guggenheim F, Karson C. Outcomes and costs of two VA inpatient treatment programs for older alcoholic patients. Hospital and Community Psychiatry 1992;43:985-989 [24]**.**

Syfte: Att undersöka "outcome" och kostnader för behandling av äldre alkoholister enligt ett speciellt program riktad till denna åldersgrupp, "older alcoholic rehabilitation" (OAR).

Metod: Behandling enligt OAR jämfördes med traditionell vård, och tre hypoteser testades. (1) att abstinensnivåerna skulle vara högre i OAR, (2) att skillnaden i abstinens skulle öka då äldre patienter i de två behandlingsformerna jämfördes och (3) att behandlingen enligt OAR skulle vara mer "produktiv". "Produktiviteten" av alkoholismbehandlingen mättes som förändringen i sannolikheten av att rapportera abstinens per slutenvårdsdag, eller per gruppterapiomgång, per öpenvårdsbesök eller utgifter per behandling. Studiepopulationen bestod av män 45 år eller mer, som skrevs in för avgiftning vid ett medicinskt center mellan den 1 juli 1987 och den 1 juni 1989 och som bodde i Arkansas. Av de 332 individer som var kvalificerade deltog 137 i studien som varade i drygt ett år. Dessa individer fördelades slumpmässigt till endera behandlingsform. Båda grupperna genomgick initialt en avgiftningskur, sedan ett 3–4 veckors slutenvårdsprogram följt av en ettårig öppenvårdsbehandling (efterbehandling). Behandlingen skilde sig åt såtillvida att i OAR var behandlingen anpassad speciellt för äldre individers behov så som mindre fysisk terapi och mindre konfrontation. Data erhölls via intervjuer före och efter behandlingen samt en gång i mitten av öppenvårdsperioden. Kostnaden för behandlingsprogrammet erhölls via sjukhusregistret.

Resultat: Bortfallet var 10 procent i OAR och 5 procent i den traditionella behandlingen, vilket innebar att resultaten baseras på 126 individer. Ingen av de tre hypoteserna som ställdes initialt förkastades. Patienterna i OAR hade med 95 procents säkerhet mellan 1,1 och 4,4 procents större sannolikhet att efter 12 månader rapportera abstinens än de som deltog i den traditionella behandlingen. Patienterna i OAR hade för varje tioårig åldersperiod en större sannolikhet mellan 1,3 och 7,6 procent att rapportera abstinens än de i den traditionella. Slutligen uppvisades även en statistisk säkerställd skillnad vad gäller högre produktivitet för OAR än för den traditionella vården. Kostnaderna var i stort sett samma för de båda behandlingsformerna.

Klinisk relevans: Att studera effekterna av att matcha patienter med olika behov till olika behandlingar torde vara av högt värde för beslutsfattare. Således erhålls information om hur man kan förändra viss alkoholismbehandling mot att försöka fördela individer till särskilda vårdformer efter deras behov. Alla individer kan självklart inte erhålla en behandling som är skräddarsydd för dem, men studien visar vikten av att fördela rätt patienter till rätt vård.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Ja. Frågeställningen är dock lite svävande, den kunde skrivits mer direkt, men tre klara hypoteser ställs upp i inledningen som sedan prövas. Beslutssituation framgår ej.

2. Ja. Behandlingsformerna beskrivs, och det framgår att OAR innebär en mer anpassad vård för äldre individer.

3. Ja/Nej. Diskussionen är aningen vag i inledningen huruvida det finns skäl för att speciellt anpassad vård för äldre har visat sig vara mer effektiv än traditionell vård.

4. Ja/Nej. Författarna nämner inget om huruvida det är en kostnad för individerna att delta i vården överhuvudtaget, eller ej. Eftersom patienterna använde sig av ett ungefärligt lika antal grupptillfällen och slutenvårdsdagar skulle kostnaden för förlorad inkomst vara likvärdig och därmed inte påverka resultatet i någon avgörande mening.

5. Ja. Kostnaden mättes enligt sjukhusets register angående programkostnaden och antalet sessioner och slutenvårdsdagar per patient multiplicerades med denna uppgift. Effekterna mäts enligt flera olika relevanta mått.

6. Ja/Nej. Uppgifterna baseras på intervjuer med patienterna vilket det finns delade meningar om huruvida detta är ett bra sätt. Intervjuer med anhöriga (om sådana finns) skulle ha kunnat komplettera och förstärka värdet av de självrapporterade uppgifterna.

7. Ja. Priserna mättes i 1989 års priser.

8. Ja/Nej. Författarna skattar exempelvis produktiviteten mellan programmen som skillnaden i odds–ratio per insatta 1 000 dollar. OAR uppvisade här en större effekt per insatta medel i de flesta produktivitetsmått. Vad en förändring av att gå från den traditionella vården till OAR kostar per effektenhet, analyserades däremot inte.

9. Ja. Författarna skattar konfidensintervall som visar inom vilket intervall som skillnaden mellan behandlingsformerna med 95 procents säkerhet ligger.

10. Ja. Författarna beskriver sina resultat med olika informativa tabeller och är medvetna om begränsningarna med deras analys. Dels vad gäller de självrapporterade uppgifterna och dels det lilla urvalet. Individerna i studien konsumerade förmodligen mer alkohol än individer vid en öppenvårdsenhet, vilket gör att resultaten har en begränsad generaliseringsgrad.

Kommentar: Författarna gör inte anspråk på att göra en formell ekonomisk utvärdering. Detta är synd, då de med vissa tillägg skulle ha kunnat göra en sådan, vilken i sin tur skulle kunna generera mer värdefull information för beslutsfattare att beakta. För att beslutsfattare ska kunna ta till sig dylika resultat är det nödvändigt att studier görs på liknande sätt. Den aktuella studien har en del poänger som att konfidensintervall beräknas av odds–ratio, vilket ger en mer nyanserad bild av resultaten än en enda punktskattning. Vad som saknas är en diskussion om varför inte individernas förlorade tid värderats då de genomgick behandlingen. Ett vanligt sätt är att värdera denna förlust som värdet av den förlorade inkomst som uppstår vid behandlingen.

Kvalitetsbedömning: Medelgod kvalitet.

Alterman A, O'Brien C, McLellan T, August D, Snider E, Droba M, Cornish J, Hall C, Raphaelson A, Schrade F. Effectiveness and costs of inpatient versus day hospital cocaine rehabilitation. The Journal of Nervous and Mental Disease 1994;182:157-163 [2]**.**

Syfte: Att mäta behandlingseffekter och kostnader för en månads psykosocial behandling av kokainmissbruk i dagvård och slutenvård.

Metod: Individer som uppsökte vård vid Philadelphia Veterans Affairs Medical Center's (PVAMC) Addiction Recovery Unit rekryterades till studien. Mellan åren 1988 och 1990 undersöktes olika individer och ett av inklusionskraven var att patienterna skulle vara kvalificerade för dagvård. Sammanlagt var 136 individer kvalificerade för studien, men efter diverse bortfall var det 111 som slutligen studerades. Dessa fördelades slumpmässigt till de båda behandlingsteknologierna. Vården genomfördes under ungefär 1 månads tid. Dagvården bestod av 27 timmars behandling per vecka medan patienterna i slutenvården genomgick schemalagd behandling vid ett annat sjukhus under 48 timmar per vecka. Uppföljning av resultaten gjordes efter 7 månader, och då jämfördes uppgifter via intervjuer enligt ASI. Urinprov genomfördes för att bekräfta uppgifter om kokainintag. Kostnaderna delades in i direkta programkostnader som exempelvis personalkostnader, mediciner (för slutenvård) och i indirekta programkostnader som exempelvis vissa lönekostnader, administration och "overhead". Patientkostnader skattades också, då som (faktisk) förlorad inkomst.

Resultat: Baseline-information visade att den genomsnittlige patienten var en 34-årig "afro-american" med 12 års utbildning och ogift som använt kokain regelbundet i ungefär 3 år. Inga signifikanta skillnader uppvisades mellan grupperna (dagvård och slutenvård) vad gäller individernas socio-ekonomiska status. Efter 7 månader erhölls data från 92 procent av individerna (varav 14 procent var i reducerad omfattning). Förbättringar redovisades för båda grupperna, men endast i ett fåtal fall märktes signifikanta skillnader vad gäller effekter mellan grupperna. Slutenvårdskostnaden (6 146 dollar) var dock – som väntat – signifikant skild från dagvårdskostnaden (2 260 dollar). Beroende

på vilket resultatmått som användes erhölls olika cost–effectiveness-kvoter; för kostnad per lyckad behandling var kvoten 4 218 dollar för dagvård och 6 898 dollar för slutenvård, medan den var 2 300 dollar respektive 6 100 dollar abstinens från kokain vid uppföljningen för dagvård respektive slutenvård.

Klinisk relevans: Studier angående effekter av behandling av kokainmissbruk är fåtaliga, och inkludering av kostnadsskattningar i dylika studier är än färre. Därför borde en sådan studie vara av intresse i olika beslutssituationer. För beslutsfattare på sjukvårdsledningsnivå som måste prioritera olika vårdteknologier framför andra är studier som belyser såväl effekter som kostnader av högt värde.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]*:*

1. Ja. Författarna avser att redovisa resultat från en klinisk studie, där de bl a ställer frågan huruvida den ena behandlingsformen är mer effektiv än den andra med avseende på fyra olika effektmått. Beslutssituation framgår ej.

2. Ja. Det framgår tydligt vad som sker inom respektive behandlingsform. Slutenvården är mer omfattande, men det framgår inte om patienterna övernattar på sjukhuset eller ej.

3. Ja. Tidigare studier som bekräftar effekten av olika vårdteknologier finns hänvisade till i studien. Det har visat sig att effekterna är relativt lika mellan dagvård och slutenvård vad gäller kokainbehandling.

4. Ja. Effekterna redovisas enligt ASI där patienterna intervjuades före behandling och vid studiens slut. Kostnaderna bestod främst i vad behandlingen kostade.

5. Ja/Nej. Den faktiska kostnaden för vad som användes skattades i studien och patientens kostnad i form av förlorad inkomst inkluderades. Patienterna erhöll ersättning för daglig reskostnad, men det verkar inte som om författarna inkluderade denna kostnad. Eftersom den inte var samma för de båda grupperna borde även denna ha inkluderats i studien.

6. Ja/Nej. Patienternas förlorade inkomst baserades på vad de faktiskt tjänade under perioden före behandlingen. Ett lämpligare alternativ borde varit att skatta en genomsnittlig inkomst för individerna. Om det faktiska lönebortfallet används leder det till att kostnaderna skiftar beroende på vem som behandlas! (Så är det i studien, även om kostnaden för patienternas förlorade inkomst endast är en liten del av den totala kostnaden). Effekterna värderades enligt ASI men intervjuerna kompletterades inte med information från anhöriga.

7. Nej. Studien genomfördes under två och ett halvt år och därför borde kostnaderna justerats till ett och samma år.

8. Nej. Ingen marginalanalys genomfördes.

9. Nej. Det nämns inget om känslighetsanalys.

10. Ja. Författarna börjar med att beskriva svårigheterna med dylika studier vilket förhindrar studien från att ge svar på frågan om vilken vård som generellt är mer effektiv. För det första kan resultaten endast överföras till liknande individer (vilket förstärks av att den faktiska lönekostnaden används) och för det andra var fördelningen inte helt slumpmässig. Författarna försvarar sin korta uppföljningstid, 7 månader, med att de flesta återfallen infaller efter 6 månader. Eftersom det inte var några dramatiska skillnader i effektmått mellan grupperna anser författarna att det finns fog för att använda den billigare dagvården.

Kommentar: Författarna studerar effekterna och kostnaderna för två olika vårdteknologier, vilket är relevant då knappa resurser ska fördelas mellan olika användningsområden. Studien kunde på ett relativt enkelt sätt göras mer informativ genom att redovisa kostnader och effekter efter 7 månader i en gemensam tabell och där göra en marginalanalys som på ett bättre sätt skulle informera diverse beslutsfattare om vårdteknologiernas olika värde. Genom att benämna studien som "Effectiveness and costs…" i stället för exempelvis "Cost–effectiveness of inpatient versus day hospital cocaine rehabilitation" verkar det som om författarna gärna vill genomföra en utvärdering men ändå inte.

Kvalitetsbedömning: Medelgod kvalitet.

O'Farrell T, Choquette K, Cutter H, Floyd F, Bayog R, Brown E, Lowe J, Chan A, Deneault P. Cost-benefit and cost-effectiveness analyses of behavioral marital therapy as an addition to outpatient alcoholism treatment. Journal of Substance Abuse 1996;8:145-166 [33]**.**

Syfte: Att via cost–benefit- och cost–effectiveness-analyser undersöka kostnadsimplikationerna av att lägga till "behavioral marital therapy" (BMT) till öppenvårdsverksamheten för behandling av alkoholism.

Metod: Till studien rekryterades 36 manliga alkoholister med respektive icke-alkoholiserad maka, där männen inte hade något gravt drogmissbruk eller psykopatologiska problem för närvarande. Ursprungligen deltog 63 gifta par i en screening-undersökning inför studien men endast 36 par valde att delta i den fortsatta studien av vilka sedan 2 par föll bort, och därför baseras studien på 34 manliga alkoholister. Dessa fördelades slumpmässigt på tre olika behandlingsformer (BMT med individuell rådgivning, individuell rådgivning (I) och interaktionsbehandling samt enbart individuell rådgivning (II)) som sedan utvärderades. Effektmåtten avsåg bl a förhållanden i äktenskapet; "Marital Adjustment Test", som andelen dagar som paret levt separat till följd av alkoholmissbruk och/eller äktenskapskonflikt under studietiden (2 år). Även effektmått som avser dryckesvanor användes: dels standardiserad intervju enligt "Time-Line Follow Back" som inkluderade information angående dryckesmönstret 12 månader före behandling och under den tvååriga uppföljningsperioden. Ett annat sådant mått var andelen dryckesfria dagar och andelen alkoholrelaterade fängelsedagar registrerades och analyserades. Behandlingskostnader för respektive åtgärd samt kostnad för fängelsedagar beräknades. Cost–benefit-analysen baserades på skillnader i kostnader för hälso- och sjukvårdskostnaden och rättssystemet före och efter behandlingen. Cost–effectiveness-analysen baserades på den uppnådda förbättringen per 100 dollar.

Resultat: Randomiseringen mellan grupperna blev tillfredsställande förutom en sned åldersfördelning. Analyserna visade att patienterna som behandlades enligt BMT hade en högre cost–offset än I men samma som i II. Det visade sig att BMT inte tillförde något i vare sig cost–offset eller i cost–benefit i jämförelse

med enbart individuell rådgivning. Cost–effectiveness-analysen hade ungefär motsvarande resultat; individuell rådgivning genererade mest effekt per insatta medel.

Klinisk relevans: En utvärdering av en ny behandlingsform, BMT, fyller en viktig funktion för beslutsfattare vid resursfördelning. Författarna nämner inget om ur vilken synvinkel studien var ämnad, men beslutsfattare på sjukvårdsledningsnivå borde vara intresserade av dylika studier, samt behandlingspersonal inom alkoholområdet som ges information om värdet av denna vårdteknologi.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Nej. Frågeställningen är formulerad som att studera kostnadsimplikationerna av ett tillägg till befintlig vårdteknologi. Sedan görs enligt författarna både en cost–benefit- och en cost–effectiveness-analys. Beslutssituation framgår ej.

2. Ja/Nej. Beskrivningen av vad behandlingen går ut på är väldigt knapphändig, framför allt hur lång tid som patienterna tar i anspråk för varje behandlingstillfälle, vilket troligen varierar mellan patienterna.

3. Ja. Författarna beskriver tidigare studiers resultat som visar på positiva effekter av alkoholistvård samt de positiva effekterna av BMT.

4. Nej. Kostnaderna beräknas som behandlingskostnader och kostnader för antalet dagar i fängelse. "Benefits" i cost–benefit-analysen baseras på kostnadsminskning i utnyttjandet av hälso- och sjukvård samt rättssystemet före och efter behandling, och analysen kan därför snarare anses som en undermålig cost–offset-analys eftersom inget nämns om patientens tidskostnad eller betalningsvilja.

5. Nej. De kostnader som inkluderats, dvs behandlingskostnader och kostnader för rättssystemet värderas enligt bäst möjliga metod, men effekterna i cost–benefit-analysen är felaktigt värderade. Dessa ska baseras på betalningsviljan för samhället, både patienternas och övriga individers i samhäl-

let, de senare pga alkoholens externa effekter, för att vården ska genomföras.

6. Ja/Nej. Effekterna baserades på, enligt tidigare studier, goda instrument vad gäller validitet och reliabilitet. Kostnaderna baserades delvis på självrapporterat nyttjande av hälso- och sjukvård, vilket kan skapa en bias.

7. Ja/Nej. Författarna använde 1992 års priser på alla kostnader, men ingen diskontering genomfördes vilket var befogat då studien baserades på data över två år.

8. Nej. Det nämns överhuvudtaget inget om marginalanalys.

9. Nej. Ingen känslighetsanalys genomfördes vilket dock skulle påverka resultatet väldigt mycket, då inte mycket mer än 10 observationer ingick i varje behandlingsalternativ i studien.

10. Ja/Nej. Författarna diskuterar resultatet från båda analyserna redovisar resultaten på ett tydligt och enkelt sätt i olika tabeller, men i cost–effectiveness-analysen inkluderas inte en marginalanalys, vilket är det centrala i en sådan. Författarna diskuterar även studiens resultat i jämförelse med tidigare studiers. Begränsningarna med studien gås igenom – till viss del. Författarna nämner att vissa kostnadsposter inte inkluderats, men inte på vilka grunder. Då endast 34 individer deltog borde detta inte innebära en alltför stor börda med tanke på att resultatet då skulle bli av högre värde.

Kommentar: Författarnas syfte är att genomföra dels en cost–benefit-analys, dels en cost–effectiveness-analys. De misslyckas dock med båda. De refererar inte till någon artikel eller bok som behandlar metodologin för hälsoekonomiska utvärderingar. De jämför kostnaderna (i form av utnyttjande av hälso- och sjukvården och rättssystemet) före och efter behandlingen och ingenting annat. Av resultaten att döma har BMT inte någon ytterligare effekt, jämfört med enbart individuell rådgivning, något som inte framhålls tillräckligt. En framträdande svaghet är antalet observationer; resultaten baseras endast på drygt 10 observationer i varje behandlingsteknologi.

Kvalitetsbedömning: Låg kvalitet.

Kraft K, Rothbard A, Hadley T, McLellan T, Asch D. Are supplemenatry services provided during methadone really cost-effective? American Journal of Psychiatry 1997;154:1214-1219 [25]**.**

Syfte: Att jämföra cost–effectiveness för tre olika psykosociala stödformer i samband med metadonbehandling, med särskild inriktning på de långsiktiga resultaten.

Metod: Försökspersoner till studien, (N=100), rekryterades från metadonkliniken på Philadelphia Veterans Affair Medical Center under 1991. Dessa individer fördelades slumpmässigt på tre olika stödformer: (i) minimum-metadonbehandling, (ii) rådgivning plus metadonbehandling och (iii) omfattande metadonbehandling. Individerna bibehöll denna vårdform under 6 månader. Sedan återgick alla till vårdform (ii) under 6 månader, varefter resultaten analyserades. Cost–effectiveness mättes baserat på fyra olika variabler: 1) löner och andra anställningsförmåner för de anställda, 2) genomsnittlig direkt och indirekt kontakttid per behandlingstillfälle, 3) antal och typ av behandlingskontakt och 4) behandlingsresultat mätt som andel abstinenta individer.

Resultat: Inga signifikanta skillnader mellan individerna i baseline-data kunde urskiljas. Vid 6-månadsuppföljningen hade patienterna i gruppen med omfattande metadonbehandling de mest gynnsamma resultaten enligt Alcohol Severity Index (ASI) och urinprov. Vid 12-månadsuppföljningen var det enbart i heroinabstinensgruppen som den mest omfattande behandlingen var signifikant skild från de övriga. Cost–effectiveness-kvoter (incremental) visade att behandlingsform (ii) var den med lägst cost–effectivenness-kvot vad gäller andel abstinenta individer. En förflyttning från (i) till (ii) skulle innebära en kostnad på 2 289 dollar per effekt, medan en förflyttning från (ii) till (iii) skulle innebära en markant dyrare vård per ytterligare effekt. Författarna menar därför att behandlingsalternativet rådgivning plus metadonbehandling är det mest gynnsamma.

Klinisk relevans: Tre olika grader av behandlingsintensitet jämförs i studien, vilket är av stort intresse för beslutsfattare på olika nivåer. För sjukhus och sjukvårdsvårdsledningen i distriktet och för politiker som fördelar resurser är det viktigt att få tillhanda studier som beslutsbakgrund i stället för att få ta beslut baserade på egenintressen från diverse påtryckargrupper. Studien visar att

mer behandling inte alltid är bättre vilket torde glädja såväl beslutsfattare som patienter.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Ja. Författarna avser att avgöra vilken av tre olika behandlingsformer som har det bästa långtidsutfallet med avseende på kostnader och behandlingseffekter. Ingen beslutssituation anges.

2. Ja. Behandlingsalternativen beskrivs utförligt.

3. Ja. Författarna hänvisar till tidigare gjorda studier som visar att metadonbehandling bör kompletteras med någon ytterligare vårdform.

4. Ja/ Nej. Författarna baserar kostnaderna på en uppskattning av en expertpanel om hur mycket tid som läggs på behandling (direkt) och administration (indirekt) per patient. "Overhead"-kostnader inkluderades ej i analysen, då dessa, enligt författarna, inte skulle påverka resultatet i någon större omfattning. Författarna inkluderar ej heller de indirekta kostnaderna för patienterna, dock utan motivering. Hur dessa skulle ha påverkat resultaten blir läsarens sak att avgöra. Resultatmåtten baserades på en medförfattares tidigare analys.

5. Ja. Cost–effectiveness-måtten baserades på kostnad per abstinens av heroin och kokain.

6. Ja/Nej. Effekterna baserades på ASI, men det står inget om kontakter med anhöriga som skulle kunnat förhöja validiteten i resultaten. Kostnaderna baserades på faktiskt utnyttjande av behandlingar.

7. Ja. Kostnaderna mättes i 1993 års priser.

8. Ja. Författarna redovisar en marginal analys, men läsaren själv får räkna ut hur författarna erhållit dessa resultat. En sammanfattande tabell skulle ha underlättat för läsaren.

9. Nej. Det görs dock en indirekt känslighetsanalys då tre outliers från den ena gruppen exkluderas för att se vad som händer med resultatet. I marginalanalysen görs det dock ej.

10. Ja. Författarna gör en utförlig analys där resultaten gås igenom tillsammans med tidigare studiers resultat. Studiens begränsningar tas även upp, dels den fåtaliga populationen, drygt 30 individer i varje grupp och dels effektmåttet, abstinens. Ett annat effektmått skulle ha kunnat ge andra cost–effectiveness-resultat.

Kommentar: Författarna gör en studie som torde ha ett relativt högt värde hos beslutsfattare. Kostnader och konsekvenser redovisas på ett någorlunda korrekt sätt, vilket gör att värdet av resultaten stiger. Generaliserbarheten är dock tveksam då populationen är liten och kostnaderna baseras på antaganden från en expertgrupp. Förmodligen var detta den bästa metod som fanns att tillgå. Författarna gör en marginalanalys, vilket höjer studiens värde jämfört med många andra ekonomiska utvärderingar. Det skulle dock ha varit bra, om marginalanalysen redovisats i tabellform, i stället för som nu, löpande i texten.

Kvalitetsbedömning: Medelgod kvalitet.

Svikis D, Golden A, Huggins G, Pickens R, Mccaul M, Velez M, Rosendale T, Brooner R, Gazzaway P, Stitzer M, Ball C. Cost-effectiveness of treatment of drug-abusing pregnant women. Drug and Alcohol Dependence 1997;45:105-113 [40]**.**

Syfte: Att studera cost–effectiveness av behandling av drogmissbrukande gravida kvinnor.

Metod: En multidisciplinär behandling jämfördes med ingen behandling alls med avseende på andel inskrivningar av nyfödda till en intensivvårdsavdelning, (NICU). Studiegruppen bestod av 100 av 288 drogmissbrukande gravida kvinnor som frivilligt sökt vård på Centre for Addiction and Pregnancy, medan kontrollgruppen utgjordes av 46 drogmissbrukande kvinnor som var patienter på ett närliggande sjukhus, men som för närvarande inte genomgick någon vård för drogmissbruket. De senare fick ingen behandling för sitt drogmissbruk

under studietiden. Behandlingen av de 100 kvinnorna bestod av 1 veckas slutenvård följd av intensiv öppenvård tills nedkomsten. Individerna skilde sig inte åt vad gäller ras, civil status eller försäkringsstatus. Gruppen som genomgick behandling var dock, i genomsnitt, 3 år äldre och hade en längre utbildningstid än kontrollgruppen. De behandlade kvinnorna hade en högre grad av kokainmissbruk än kontrollgruppen. Samtliga kvinnor som deltog i studien var aktiva drogmissbrukare. Data angående drogmissbruket erhölls via ASI och urinprov. Kostnaderna per dag för NICU var mellan 750 dollar och 1 750 dollar. Behandlingskostnaderna för kvinnorna inhämtades via sjukhusräkningar.

Resultat: Andelen kvinnor som använde droger vid förlossningen var högre hos kontrollgruppen (68 procent) än i behandlingsgruppen (37 procent) enligt urinprov. Barn till mödrarna i behandlingsgruppen hade bättre kliniska resultat såsom högre födelsevikt och högre havandeskapsålder. Incidensen för låg födelsevikt var 2,6 gånger högre hos kontrollgruppen, och sannolikheten för de nyfödda att hamna på NICU var dubbelt så stor då mödrarna inte genomgått någon behandling. Av de studerade individerna var det 10 procent av de behandlade kvinnorna som måste låta sina nyfödda läggas in på intensivvårdsavdelningen, medan motsvarande andel hos kontrollgruppen var 26 procent. Grupperna skilde sig åt främst vad avser andelen barn som låg inne på NICU mer än 17 dagar; 1 procent för behandlingsgruppen jämfört med 17 procent för kontrollgruppen. Den genomsnittliga behandlingskostnaden var 6 639 dollar per individ och den genomsnittliga NICU-kostnaden per barn (beräknat på samtliga barn) var 900 dollar för behandlingsgruppen och 12 183 dollar för kontrollgruppen. Den totala kostnaden blev således 7 539 dollar för behandlingsgruppen och 12 183 dollar för kontrollgruppen. Skillnaden var 4 644 dollar till fördel för de behandlade individerna.

Klinisk relevans: Då vård på intensivvårdsavdelningen för nyfödda tar betydande resurser i anspråk, finns det skäl att studera huruvida det går att förebygga orsakerna till denna vård. Den aktuella studien har goda intentioner och borde vara av visst värde för diverse beslutsfattare, eftersom vård av missbrukande gravida kvinnor har positiv effekt på barnen och därmed tar mindre resurser i anspråk efter födseln.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Ja/Nej. Författarna skulle ha kunnat vara tydligare i sin frågeställning. De konstaterar att "cost–effectiveness"-studier angående drogmissbrukande kvinnors barn har varit litet studerat tidigare, och gör därför en jämförelse mellan två grupper. I stället hade de kunnat skriva ett rakare och tydligare syfte, som exempelvis "syftet med denna studie är att jämföra 'cost–effectiveness' mellan en viss form av behandling av kvinnor med en kontrollgrupp".

2. Ja. Alternativen beskrivs relativt noggrant, den ena gruppen fick en mängd olika behandlingar i diverse former, medan den andra inte erhöll någon vård alls.

3. Ja/Nej. Det framgår inte direkt om vård av gravida drogmissbrukande kvinnor har någon effekt på deras avkommor, endast att missbruket leder till fler nyfödda på NICU och att vården är kostsam.

4. Nej. Författarna tar enbart upp de direkta programkostnaderna medan de tidskostnader som drabbar de behandlade kvinnorna i form av förlorad fritid och kostnader för sjukskrivning osv, inte inkluderas. Då dessa torde vara högre för de behandlade individerna än för kontrollgruppen borde dessa ha inkluderats.

5. Ja/Nej. Effekterna mäts som andel NICU-dagar hos respektive grupp medan de kostnader som inkluderats mäts enligt sjukhusräkningar. Vad som ingår i dessa räkningar är inte helt självklart och borde ha nämnts i studien.

6. Ja/Nej. Det framgår ej vad som är inkluderat i sjukhusräkningarna. Effekterna är enkla att validera då dessa mäts som andel intagna på NICU. Drogkonsumtionen hos mödrarna mättes via urinprov och ASI.

7. Nej. Den korta tidsperioden kräver ingen tidsjustering av priserna.

8. Nej. Det nämns inget om någon marginalanalys.

9. Ja. Osäkerheten beaktades via tre olika kostnadsmått, minimum, maximum och genomsnitt.

10. Ja. Författarna beskriver hur behandlingen genomfördes och hur studien genomfördes. De diskuterar ganska omfattande begränsningarna med studien och därmed resultatens validitet. De är helt medvetna om svårigheten att jämföra resultat mellan olika grupper på olika sjukhus och att patienternas bakgrund inte är helt liktydig. Vad som egentligen styr resultaten blir då osäkert.

Kommentar: Författarna ger sig i kast med något som inte många tidigare studerat, nämligen att göra en "cost–effectivenss"-studie av behandling av gravida drogmissbrukande kvinnor. Att det inte gjorts tidigare är förmodligen ingen slump. Osäkerheten i resultaten är betydande. Studien har dock sina begränsningar, dels i studiepopulationen, och dels i den metod som använts. Studiepopulationen och kontrollgruppen är inte matchade, de individer som fanns att tillgå studerades och de båda grupperna har inte samma karakteristiska i form av grad av missbruk och ålder. Kostnadsdata är inte helt korrekta, då patienternas tidskostnad inte inkluderats. Detta kan tyckas oväsentligt, då studien gäller drogmissbrukare som vanligen har lägre sysselsättningsgrad och därmed inte påverkar den totala produktiviteten i samhället. Icke desto mindre begränsas dessa individers fritid eller arbete (för de som jobbar) under behandlingen av missbruket, något som borde inkluderas som en kostnad för individerna i behandlingsgruppen. Formellt gäller detta eftersom den är noll för individerna i kontrollgruppen, vilket utgör en viss om än inte helt avgörande skillnad mellan grupperna.

Kvalitetsbedömning: Medelgod kvalitet.

Biologisk behandling av alkoholmissbruk

Hayashida M, Alterman A, McLellan T, O'Brien C, Purtill J, Volpicelli J, Raphaelson A, Hall C. Comparative effectiveness and costs of inpatient and outpatient detoxication of patient with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. New England Journal of Medicine 1989;38:1371-1385 [18]**.**

Syfte: Att jämföra effekter, säkerhet och kostnader för avgiftning i öppen- och slutenvård av alkoholmissbrukare.

Metod: Av 403 patienter som ansökt om avgiftning vid Philadelphia Veterans Administration Medical Center Alcoholism Treatment Unit rekryterades 164 individer till denna studie. Studiepopulationen består av manliga "krigsveteraner" från lägre socialgrupper. Patienterna fördelades slumpmässigt via slumptabell till endera vårdform och följdes upp under 6 månader. Ett vägt "beroendeindex" med avseende på vård, alkohol, droger, sysselsättning, legal verksamhet samt sociala och psykiska förhållanden användes för att jämföra grupperna vid intagningen. Direkta kostnader beräknades som genomsnitts- och marginalkostnader för behandlingsprogrammen. Alternativkostnader för sjukhuset beräknades samt även värdet av förlorad tid för patienterna. Kostnaderna beräknades via dels genomsnittliga programkostnader, dels marginalkostnader för att behandla ytterligare en individ. För båda kostnaderna beräknades variationen mellan lägsta och högsta kostnad.

Resultat: En jämförelse mellan studiepopulationen och en icke-studiegrupp gjordes initialt baserat på sociodemografiska- och alkoholkonsumtionsvariabler. Inga signifikanta skillnader kunde konstateras. Tidsåtgången för avgiftning mellan öppen- och slutenvård var 6,5 respektive 9,2 dagar (signifikant skillnad). Kostnaderna skilde sig också signifikant åt. Den genomsnittliga totala kostnaden per slutenvårdspatient varierade mellan 3 139 dollar och 3 665 dollar för avgiftning. Motsvarande kostnad i öppenvården var mellan 175 dollar och 388 dollar. Förklaringen är delvis den längre tidsåtgången i slutenvården. Effekten av vården varierade inte mellan behandlingsformerna. Författarna menar att avgiftning i öppenvård är ett effektivt, säkert och kostnadsbesparande alternativ för patienter med alkoholmissbruk jämfört med motsvarande vård i sluten regi.

Klinisk relevans: För beslutsfattare är det av stor betydelse att ha kännedom om kostnader och konsekvenser av olika vårdformer. Studien presenterar resultat som tyder på att avgiftning i öppenvård kan vara ett fullvärdigt alternativ till avgiftning i slutenvård. Relevansen för sådana resultat är stor för dels beslutsfattare på försäkringsbolag som avgör vilken vårdteknologi som ska inkluderas i en viss försäkring, dels lokala beslutsfattare som avgör vad resurser ska allokeras för att göra bäst nytta för alla individer i området.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Ja. Författarna avser jämföra effekter och kostnader av olika behandlingsformer av alkoholmissbruk. Vilken beslutssituation som analysen avser beskrivs ej.

2. Ja. Beskrivningen av vårdprogrammen är detaljerad, dels beskrivs målen med avgiftningen, dels de olika programmen. Alternativet ingen behandling inkluderas inte.

3. Ja/Nej. Författarna hänvisar till studier som tyder på att den mest förekommande vården sker som slutenvård, men att det finns studier som visar att missbrukarvård även kan ske i öppenvård. Det nämns inget om huruvida effekten av vårdformerna skulle vara likvärdiga.

4. Ja. Det ges en grundlig beskrivning angående vilka kostnader och konsekvenser som ingår.

5. Ja. Kostnaderna redovisas som genomsnitts- och marginalkostnader medan konsekvenserna redovisas som andel av de behandlade som var i behov av återbehandling efter 1 och 6 månader.

6. Ja. Kostnaderna värderas som vad vårdgivarna debiterar i behandlingskostnader och värdet av patienternas förlorade tid som tillbringas på sjukhuset, mäts via genomsnittlig lön multiplicerat med antal dagar på sjukhus.

7. Nej. Tidsperioden kräver ej det.

8. Nej. Marginalanalys med avseende på kostnaderna för ytterligare en behandlad patient vid varje vårdform utförs, men vad t ex en extra behandling i slutenvården kostar i förhållande till öppenvården jämfört med den ytterligare effekt som detta för med sig, diskuteras ej.

9. Ja/Nej. Det görs inte uttryckligen men kostnaderna beräknas i intervall, där den låga skattningen inkluderar genomsnittskostnaden för exempelvis öppenvården för samtliga besök vid enheten medan den höga skattningen inkluderar kostnader avsedda för behandling av alkoholmissbrukare vid samma enhet.

10. Ja. Slutsaten av studien är att öppenvården erbjuder ett fullvärdigt alternativ för avgiftning av individer med "mild-to-moderate" alkoholproblem, till slutenvården. Författarna beskriver utförligt hur vården utförs och redovisar "base-line"-data där läsaren får en uppfattning vilka personer som ingår i studien. Cost–effectiveness-kvoter visas inte explicit men en diskussion kring resultaten görs. Även begränsningar, bl a att data är självrapporterad och därmed kan skapa bias i resultaten, beskrivs.

Kommentarer: Författarna redovisar stora kostnadsskillnader mellan vårdformerna medan effekten av vården inte skiljer sig på ett signifikant sätt. Huruvida detta resultat kan generaliseras till andra populationer, t ex socialt stabila individer, diskuteras ej. Det saknas även en diskussion om behandlingseffekten i tidigare studier. Vården gick i huvudsak ut på intagandet av benzodiazepinen oxazepam tillsammans med olika slags terapier. Författarna redovisar ej några cost–effectiveness-kvoter utan beskriver kostnader och effekter var för sig.

Kvalitetsbedömning: Hög kvalitet.

Bartu A and Saunders W. Domiciliary detoxification: a cost effective alternative to inpatient treatment. The Australian Journal of Advanced Nursing 1994;11:12-18 [4]**.**

Syfte: Att jämföra "effectiveness" och "costs" av avgiftning av individer med abstinensproblem i två olika fall, dels avgiftning i hemmet under överseende av sjuksköterskor, dels på en slutenvårdsavdelning.

Metod: Hemgruppen bestod av de första 20 individerna som var möjliga för avgiftning i hemmet enligt Western Australian Drug and Alcohol Authority Community Nursing Service, och slutenvårdsgruppen bestod av 20 individer som genomgått avgiftning vid myndighetens slutenvårdsavdelning. Individerna jämfördes via initialt gamma glutamyl transpeptidase (GGT) och red cell mean corpuscular volume (MCV) mått vad gäller alkoholkonsumtion och dessa mått visade inga signifikanta skillnader mellan grupperna. Genomsnittlig besökstid per hembesök var 1 timme och det genomsnittliga antalet besök per individ var 5,4. Slutenvårdstiden var i genomsnitt 10 dagar. Uppföljningsintervjuer genomfördes med individerna efter drygt 15 månader, 4 föll bort till uppföljningen. Två erfarna kliniker värderade sedan olika resultatmått som graderades från 1 (dålig) till 10 (bra). Kostnaderna värderades som kostnad för slutenvård vid kliniken; 128 dollar/dygn, och för hemgruppen som dels en tredjedel av sköterskans tid under en tvåveckorsperid; 330 dollar och dels som den tid som tagits i anspråk för besöken; restid + (besökstid x antal besök) x timlön.

Resultat: Resultaten visade att det fanns signifikanta skillnader i antal konsumerade standarddrinkar (= normala pub-mått) veckan före uppföljningsintervjun; genomsnittet var 17,9 för hemgruppen och 48,9 för slutenvårdsgruppen. I övrigt fanns signifikanta skillnader endast i de subjektiva måtten förbättrade relationer med sambo samt hälsostatus, båda till fördel för hemgruppen. Kostnaden för hemgruppen var 154,4 dollar respektive 330 dollar beroende på vilket kostnadsmått som användes. För slutenvårdsgruppen var kostnaden 1 280 dollar per individ. Slutligen redovisas ”cost–benefit-kvoten” mellan hemgruppen och slutenvårdsgruppen på mellan 3,9 och 8,3 till fördel för hemgruppen.

Klinisk relevans: För beslutsfattare är det av vikt att ha kunskap huruvida vård med hjälp av olika vårdteknologier för missbrukare ger olika resultat och vilka kostnader som är associerade med behandlingen. Den aktuella studiens värde ligger i jämförelsen mellan två avgiftningsteknologier, vilket är relevant för sjukvårdsledningen vid prioriteringsbeslut i området.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Ja. Författarna avser att jämföra kostnaden och effektiviteten i två olika vårdformer av alkoholmissbrukare. Beslutssituation framgår dock ej.

2. Ja. Det framgår att individerna i hemmet besöks av en sköterska och att vården innefattade medicinering, samtal och rådgivning, och att slutenvårdsgruppen erbjöds en vård i varierande form.

3. Ja. Tidigare studier har visat att avgiftning i öppenvård och icke-medicinska institutioner ger avsedd effekt och är säkra.

4. Ja/Nej. Författarna använder enbart behandlingskostnader för slutenvårdsgruppen. Patientens förlorade tid borde ha inkluderats, då en 10-dagarsperiod på sjukhus inte kan antas vara förknippad med noll kostnad för individen. För hemgruppen används två alternativ, där en tredjedel av sköterskans tid under en tvåveckorsperiod verkar vara den mest rimliga, eftersom varianten med besökstid och restid inte inkluderar någon administrativ tid under tider då sköterskan inte reser eller besöker patienten. Effekterna mäts som antal standarddrinkar veckan före uppföljningsintervjun, vilket verkar rimligt.

5. Ja/Nej. Det framgår inte vad som är inkluderat i behandlingkostnaden. Därför är det svårt att avgöra om den kostnaden är korrekt värderad. Att en sköterska spenderar en tredjedel av sin tid på en hemgruppspatient under en tvåveckorsperiod får vi veta, men inte förklarat varför det tar just den tiden i anspråk och vad som är inkluderat. Vidare redovisas inga spridningsmått på kostnader, vilket omöjliggör hypotesprövningar.

6. Ja/Nej. Löner för sköterskor användes men det framgår ej om det var sköterskorna på den avdelningen eller om det var lönerna för sjuksköterskor i genomsnitt för hela landet. Vad priserna för slutenvården baseras på är heller ej klart, dvs hur prissättningen går till (detta är dock inte ofta beskrivet i de studier som vi studerar).

7. Nej. Det nämns inget om diskontering, det är ett gränsfall om det ska inkluderas då uppföljningsintervjun genomfördes efter 15 månader.

8. Nej. Det nämns inte.

9. Nej. Det nämns inte.

10. Ja. Författarna diskuterar resultaten som inte stämmer med den första hypotesen som författarna ställde upp; att effekterna är likvärdiga. De konstaterar även att deras urval förmodligen inte var representativt och huruvida det är möjligt att dra slutsatser baserat på studiens resultat borde diskuterats mer.

Kommentar: Författarna avser att studera kostnader och effekter av två typer av avgiftningsmetoder för alkoholmissbrukare. I studien inkluderas enbart behandlingskostnader för slutenvårdsgruppen utan kommentar till varför patientens förlorade tid inte inkluderats. Ett tio dagars besök på sjukhus borde ha värderats för att avspegla patientens alternativkostnad av själva vården. För det sammanlagda resultatets del skulle detta innebära att avgiftning i hemmet skulle bli än mer fördelaktigt. Att patientens förlorade tid inte inkluderas i hemgruppen kan möjligen förbigås, då det endast tog 5,4 timmar per klient i genomsnitt. Författarna nämner visserligen att två erfarna kliniker genomförde en värdering av de huvudsakliga resultatmåtten, men resultaten finns inte redovisade i artiklen. Då de av författarna använda effektmåtten baserades på dessa uppgifter lämnas läsaren utan vägledning i denna viktiga fråga. Författarna redovisar vad de kallar för en cost–benefit-kvot. I själva verket anger kvoten endast förhållandet mellan kostnaden för slutenvårdsgruppen och hemgruppen. Det verkar som om författarna inte riktigt varit medvetna om vad de gjort eller tänkt göra, och hur det i så fall skulle gjorts.

Kvalitetsbedömning: Låg kvalitet.

Mix av behandlingsmetoder och översikter

Holder H, Longabaugh R, Miller W, Rubonis A. The cost effectiveness of treatment for alcoholism: a first approximation. Journal of Studies on Alcohol 1991;52:517-40 [21]**.**

Syfte: Att studera frågor angående kostnader och effekter av olika former av behandling av alkoholmissbrukare.

Metod: Tre olika databaser användes för att erhålla nödvändig information: (1) tidigare kliniska studier, (2) behandlingskostnader via olika vårdgivare och

(3) rekommendationer från expertpersonal om vilken behandling som borde användas. Endast kontrollerade studier används. Kostnader beräknas endast som direkta angående resursåtgång sett ur producenternas perspektiv. Värdet av patientens förlorade tid vid behandling inkluderas ej, vilket även nämns i texten. Kostnaden erhålls genom att en beräknad ”lägsta” genomsnittskostnad för en viss behandlingstyp per vårddag, besök i öppenvård etc multipliceras med antalet minst möjliga vårddagar etc som kan krävas för behandling. Som positivt behandlingsresultat räknar författarna om studien redovisar någon form av förbättring vad gäller emotionell och fysisk hälsa, familjerelationer och/eller livsfunktioner i allmänhet – som indikator används ofta reducerad alkoholkonsumtion. Författarna mäter effektiviteten via ett eget konstruerat ”vägt-bevis-index” (WEi [Weight Evidence index]). Genom att söka efter positiva och negativa studier angående viss typ av behandling sammanställs WEi. Detta görs genom att subtrahera antalet negativa studier från antalet positiva studier och sedan addera en extra poäng för varje positivt fynd större än två. “Evidence” anges med hjälp av en fem-gradig kvalitativ skala som går från ”otillräckliga bevis” till ”goda bevis”.

Resultat: Översikten visar att ingen av de behandlingar som klassificerats som ”goda bevis på effektiv behandling” finns i de medelhöga och höga kostnadskategorierna. Vidare så visar sig t ex psykoterapi vara såväl dyr som ineffektiv. Slutsatsen är att dyrare vård inte nödvändigtvis leder till effektivare vård. Billig vård är i många fall minst lika effektiv.

Klinisk relevans: Dyrare, mer specialiserad vård kan enligt denna studie inte förknippas med bättre och mer effektiv vård än billigare och enklare. Detta budskap kan användas av diverse beslutsfattare som fördelar knappa resurser. Det framgår ej vilken beslutssituation som författarna avser.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Ja/Nej. Författarna avser att undersöka cost–effectiveness av olika behandlingsmetoder för alkoholister. Någon direkt frågeställning framgår dock ej, det nämns heller inget om vilken analytisk synvinkel som avses med studien.

2. Ja. Varje behandlingsalternativ beskrivs kortfattat.

3. Ja. Positiva effekter av behandling av individer med alkoholproblem fastslås via hänvisning till tidigare studier.

4. Ja/Nej. De viktigare konsekvenserna beskrivs men författarna har valt att utelämna vissa kostnader, så som värdet av produktionsbortfallet under behandlingen, utan motivering.

5. Ja/Nej. Kostnaderna mäts som genomsnittskostnader vilket inte inkluderar den faktiska resursåtgången. Konsekvenserna mäts via författarnas egna tolkningar av tidigare studiers resultat.

6. Ja/Nej. Kostnaderna inkluderar vad vårdgivarna debiterar. Konsekvenserna värderas genom författarnas eget konstruerade index (WEi). Det är inte säkert att andra forskare skulle komma fram till samma resultat vid en motsvarande genomgång.

7. Ja. Författarna använder 1987 års prisnivå.

8. Nej. Ingen marginalanalys utförs.

9. Ja. Författarna nämner att de utför en känslighetsanalys via ett oviktat alternativ till deras Wei, vilket resulterar i få förändringar. De redovisar dock inte vare sig beräkningarna eller resultatet.

10. Författarna beskriver utförligt hur en idealisk studie ska genomföras, men begränsningar avseende gemensamma outcome mått etc omöjliggör en sådan. I studien beskrivs också de behandlingsalternativ som resultaten bygger på. Eftersom författarna kombinerar kostnaderna med effekterna utan några cost–effectivenesskvoter som exempelvis hur många abstinenta dagar man får av 100 insatta dollar, kan studien knappast anses representera en cost–effectiveness-studie. Det görs heller ingen marginalanalys där det exempelvis framgår att en behandling ger x abstinenta dagar till samma kostnad som en annan behandling.

Kommentar: Författarna redovisar en översikt baserad på data från tre olika källor. Härur kombineras sedan resultat som visar olika behandlingsformers kostnad och effekt. Via tolkningen av tidigare studiers resultat skapar författarna ett ”vägt-bevisindex” som visar en behandlingsmetods positiva resultat i förhållande till de negativa. Författarna redovisar alltså inte effekterna av en behandlingsmetod utan om det finns bevis för att metoden har effekt. Detta innebär att författarna inte gör en “cost–effectiveness”-analys; de konstaterar inte att en viss vårdform exempelvis ökar antalet avhållsamma dagar för en given kostnad. Likaså rangordnas metoderna efter en värdeskala, skapad av författarna själva. För att öka trovärdigheten i dessa egna skalor skulle referenser till expertkonsultation kunna adderas. Tveksamt om man kan använda data från tre olika oberoende källor och på så sätt skapa data för att göra en cost–effectiveness-studie. Läsaren har inte möjlighet att bedöma data från de använda studierna. Författarna diskuterar studiens starka och svaga sidor på ett bra sätt, och ger förslag till framtida forskning.

Kvalitetsbedömning: Låg kvalitet.

Barnett P och Swindle R, Cost-effectiveness of inpatient substance abuse treatment, Health Services Research 1997;32:615-629 [3]**.**

Syfte: Att analysera “cost–effectiveness” av slutenvård för drogmissbrukare. Målet är att identifiera de karakteristika inom denna vård som ger ”mest effekt till lägsta kostnad”.

Metod: Författarna använde sig av regressionsanalys för att bestämma hur patientkarakteristika och behandlingsprogram påverkade dels sannolikheten för återfall 180 dagar efter behandlingens slut, dels kostnaden för vården. Tre olika källor för inhämtandet av data användes. Den ena var en databas med patientregister från behandlingar vid Veterans Affairs, där diagnoser, vårdtidens längd m m finns registrerade, den andra var en enkät till olika administratörer av behandlingar som delgav information om de olika behandlingarnas tidslängd, vilka metoder som använts i behandlingarna och vilken personal som ingick i varje behandling och den tredje var ett register vid Veterans Affairs medicinska center angående kostnader. Behandlingskostnaden för en patient beräknades genom att multiplicera antalet slutenvårdsdagar med den genomsnittliga

vårddagskostnaden. Studien baseras på 98 av 155 olika behandlingsprogram som finns tillgängliga i de båda databaserna. Inklusionskriterier var att data skulle kunna matchas från informationskällorna. Totalt behandlades 38 683 individer under det år som studien omfattar. Behandlingen ansågs vara lyckad om patienten inte uppsökte vård vid någon Veterans Affairs-mottagning i USA för avgiftning, missbruksrehabilitering eller psykvård inom 180 dagar efter utskrivning.

Resultat: Regressionsanalysen visade att ju mer personal per patient och ju längre vårdtid desto högre kostnad. Sannolikheten för återfall var mindre då programmen var mindre, hade längre avsedd tidslängd, hade fler tvångsomhändertagna och då nära anhöriga ingick som aktivt stöd i behandlingen. De behandlingsprogram som hade mer personal per patient hade inte en lägre sannolikhet för återbesök. Den genomsnittliga behandlingskostnaden var 3 754 dollar och hade en 75 procents sannolikhet att lyckas, dvs att inte medföra några återbesök vid ett VA-center inom 180 dagar. Cost–effectiveness-kvoten per behandlad med lyckat utfall blir således drygt 5 000 dollar vilket används som referens (alternativkostnad) vid jämförelser med alternativa (hypotetiska) behandlingar. Författarna simulerade alternativa behandlingar genom att förändra vissa behandlingsvariabler. Det visade sig att den avsedda tidslängden på programmet spelade en viktig roll för behandlingskostnaden men inte för effektiviteten. Den marginella (incremental) "cost–effectiveness"-kvoten mellan ett 21-dagarsprogram och ett 28-dagarsprogram var 26 450 dollar, vilket kan jämföras med den genomsnittliga på drygt 5 000 dollar.

Klinisk relevans: En utvärdering angående slutenvårdsbehandling av missbrukare borde vara av intresse för beslutsfattare i sjukvårdsledningen, då behandling i slutenvården tar en stor mängd resurser i anspråk. Det kan finnas skäl att se över tidslängden på behandlingen för att uppnå ett bättre utnyttjande av de befintliga resurserna.

Drummond et al:s tio punkter [10,11]:

1. Ja. Författarna avser att identifiera de karakteristika som är förknippade med en kostnadseffektiv slutenvårdsbehandling av missbruk. Beslutssituationen framgår inte direkt, men författarna nämner att beslutsfattare avgör hur de beräknade "cost–effectiveness"-kvoterna ska behandlas.

2. Ja/Nej. Eftersom författarna använder sig av databaser för att erhålla information angående olika slutenvårdbehandlingar, beskrivs inte enskilda behandlingar.

3. Ja. Tidigare studier har visat att kostnaden för slutenvården ökar med vårdtiden men hur behandlingseffekten påverkas med tiden är mer osäkert.

4. Ja/Nej. Författarna erhöll information från tre håll och fick sedan matcha dessa data på bästa sätt. Definitionen av effekten av behandlingen sattes aningen smal, då patienter mycket väl kunnat söka vård på en annan institution än ett VA-center. Det är svårt för läsaren att få en bild av hur vanligt det är att söka vård på andra ställen. Kostnaderna beräknades som enbart programkostnader. Det nämns inget om vad som ingår i dessa och även inget om övriga kostnader som patienternas alternativkostnad under behandlingen.

5. Ja/Nej. Kostnaderna mäts som genomsnittskostnad per behandling och det nämns att datakällorna inte alltid är korrekta men inte på vilket sätt. Det görs även en alternativ kostnadsberäkning via personallöner och information från en enkät till berörd personal.

6. Ja/Nej. Effekterna baserades på återbehandlingar inom 180 dagar på ett VA-center, vilket var det som fanns att tillgå. Kostnaderna validerades genom att jämföra kostnaderna mellan de olika metoderna (enkät och registerdata) och det var inga större skillnader.

7. Nej. Kostnaderna inhämtades under en ettårsperiod och därför ett gränsfall.

8. Ja. Författarna redovisar en simulerad incremental analys, mellan ett 21- och ett 28 dagarsprogram.

9. Ja/Nej. Författarna gör två olika kostnadsanalyser som känslighetsanalys men den visar inte så mycket hur förändringar på vissa känsliga variabler förändrar det huvudsakliga resultatet, snarare validiteten på den ordinarie kostnadsinformationen.

10. Ja/Nej. Författarna beskriver ganska kort i såväl indelningen som i diskussionen hur tidigare studiers resultat varit och hur dessa skiljer sig åt från deras. Eftersom författarna använder sig av regressionsanalys som utvärderingsverktyg vilket inte är standard inom ekonomiska utvärderingar, skulle en diskussion om skillnaderna mellan metoderna varit fruktbar för studiens styrka.

Kommentarer: Författarna använder sig av en alternativ utvärderingsmetod, regressionsanalys, i studien. De gör en cost–effectiveness-studie baserad på registerdata om slutenvård i allmänhet och inte en analys eller jämförelse mellan två eller flera alternativa behandlingsmetoder. Marginalanalysen baseras på en simulering genom att skatta fram hur kostnaden och effekten skiljer sig åt mellan två program med olika tidslängd, (om behandlingen anses likvärdig framgår ej). Resultatet visar att den extra effekten som de 7 extra dagarna ger kostar drygt 20 000 dollar vilket torde anses som aningen dyrt för beslutsfattare att acceptera. Författarna menar att detta kan vara skäl nog för att inrikta vården på 21-dagarsprogram och då kunna ta emot fler patienter och därmed uppnå en högre effektivitet av insatta medel. Det finns dock en del problem med användningen av resultaten. För det första är effektmåttet smalt, det borde nämnas något om hur vanligt det är att patienter som behandlats på VA-center i allmänhet söker vård på andra inrättningar inom 180 dagar. Det skulle kunna vara så att detta görs regelbundet, och då är författarnas mått på effektivitet aningen verkningslöst. Så länge det inte nämns något om detta är resultaten svårtolkade. Då förste författaren uppges vara hälsoekonom kan man tycka att en liten diskussion om ekonomiska utvärderingar i studien inte vore att slösa med resurser.

Kvalitetsbedömning: Medelgod kvalitet.

Appendix I **Presentation av projektgruppen och vetenskapliga granskare**

Projektgrupp

Sven Andréasson
Docent, universitetslektor, Institutionen för socialmedicin, Karolinska Institutet, Stockholm

Mats Berglund
Professor, överläkare, Institutionen för klinisk alkoholforskning, Universitetssjukhuset MAS, Malmö (projektgruppens ordförande)

Johan Franck
Docent, överläkare, Institutionen för klinisk neurovetenskap, sektionen för klinisk alkohol- och narkotikaforskning, Karolinska Institutet, Stockholm

Mats Fridell
Docent, högskolelektor, Institutionen för psykologi, Lunds Universitet, Lund

Ingrid Håkansson
Projektassistent, SBU, Stockholm

Björn Axel Johansson
Legitimerad läkare och doktorand vid Institutionen för klinisk alkoholforskning, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Anna Lindgren
Fil dr, högskolelektor, Institutionen för matematisk statistik, Lunds Universitet, Lund

Björn Lindgren
Professor i hälsoekonomi, Institutet för hälsoekonomi, Institutionen för nationalekonomi, Lunds Universitet, Lund

Lars Nicklasson
Hälsoekonom, Lund

Ulf Rydberg
Professor, överläkare, Institutionen för klinisk neurovetenskap, arbetsterapi och äldrevårdsforskning, sektionen för psykiatri, enheten för beroendeforskning, Karolinska Institutet, Huddinge

Mikko Salaspuro
Professor, Forskningsenheten för alkoholsjukdomar, Helsingfors Universitet, Helsingfors, Finland

Sten Thelander
Sakkunnig i psykiatri vid SBU, Stockholm (projektsamordnare)

Agneta Öjehagen
Docent, Institutionen för psykiatri, Lunds Universitet, Lund

Vetenskapliga granskare

Fanny Duckert
Professor, Institutionen för psykologi, Oslo Universitet, Oslo, Norge

Lars Gunne
Professor emeritus, Stockholm

Peter Gøtzsche
Medicine doktor, Chef för Nordic Cochrane Centre, Köpenhamn, Danmark

Marcus Heilig
Docent, Chefsöverläkare, Institutionen för klinisk neurovetenskap, arbetsterapi och äldrevårdsforskning, Sektionen för psykiatri, Enheten för beroendeforskning, Karolinska Institutet, Huddinge

Matti Hillbom
Professor, överläkare, Institutionen för neurologi, Uleåborgs universitet, Finland

Onni Niemelä
Docent, Institutionen för klinisk kemi, Uleåborgs universitet, Finland

Barbro Westerholm
Professor emeritus, Stockholm

Appendix II **Checklista för kvalitet**

Studie:

		Helt adekvat = 3	**Vissa brister = 2**	**Oacceptabel = 1**
Meta-analyser	A. Artikelurval, sökmetod B. Diagnostik C. Behandlingsbeskrivning D. Effektmått			
Randomiserade kontrollerade studier	A. Randomiseringsmetod B. Blindning C. Patientrekrytering, urval D. Diagnostik E. Kontrollbehandling F. Underlag förr effektkalkyl G. Effektmått H. Multicenterstudie I. Behandlingsgenomförande J. Totala behandl situationen K. Biverkningsregistrering L. Statistisk metod			
Kohortstudier	Hantering av bias			
Fall–kontroll-studier	Hantering av bias			

	Exp grp	**Kontr grp**	**Kontr grp II**
Pat antal			
Män/kvinnor			
Åldersrange			
Åldersmedel			
Diagnos			
Bortf biverkn			
Bortf ej effekt			
Beh tid			
Uppföljntid			
Behandling			
Spt reduktion			
>50% förbättr			

Appendix III **Riktlinjer för bedömning av effektstorlekar**

Vanliga metoder för beräkning av responsivitet, dvs känslighet för förändringar, är distributionsbaserade. Figur 1 visar ett urval av dessa. De finns förklarade i litteraturen [4,5].

Om spridningsangivelse saknas kan en enkel relativ förändring beräknas med hjälp av skillnaden i medeltal mellan baslinje och uppföljningstillfälle dividerat med medeltalet vid baslinjen.

Effektstorleksberäkning (ES) innebär att skillnaden i medeltal mellan mättillfällen (t ex mellan baslinje och uppföljningstillfälle) divideras med ett spridningsmått (t ex standardavvikelsen vid baslinjen; Effect Size I). Denna formel kan direkt överföras till jämförelse mellan grupper (dvs skillnad i medeltal mellan grupper dividerat med den hopslagna standardavvikelsen för grupperna).

Standardized Response Mean (SRM) innebär att skillnaden mellan två mättillfällen divideras med standardavvikelsen för skillnaden i en grupp. Formeln kan direkt generaliseras till jämförelse mellan grupper (dvs skillnaden i medeltal mellan två mättillfällen i grupperna dividerat med den hopslagna standardavvikelsen för denna skillnad).

Dessa metoder informerar om vikten av en funnen skillnad när man använder olika sorters instrument med olika poängsättning och variationsvidd, dvs hur bra man kunnat särskilja ”signalen” från ”bruset”. Metodiken förekommer alltmer i vetenskaplig redovisning av behandlingseffekter för en mer enhetlig bedömning.

Tumregler för värdering av storleken på ES eller SRM: [2]

- <0,20: trivial effekt;
- 0,20–0,50: liten effekt;
- 0,50–0,80: moderat effekt;
- >0,80: stor effekt.

Metod	**Formel**
• Relativ förändring [3]	$\Rightarrow \frac{(\text{Mean})_{\text{test1}} - \text{Mean}_{\text{test2}})}{\text{Mean}_{\text{test1}}}$
• Relativ effektstorlek [1]	$\Rightarrow \frac{\text{Effektstorlek}_{\text{dimension}}}{\text{Effektstorlek}_{\text{standard}}}$
• Effektstorlek I (ES) [4,7]	$\Rightarrow \frac{(\text{Mean})_{\text{test1}} - \text{Mean}_{\text{test2}})}{\text{SD}_{\text{test1}}}$
• Effektstorlek II (SRM) [6]	$\Rightarrow \frac{(\text{Mean})_{\text{test1}} - \text{Mean}_{\text{test2}})}{\text{SD}_{\text{difference}}}$
• Effektstorlek III (t-test)	$\Rightarrow \frac{(\text{Mean})_{\text{test1}} - \text{Mean}_{\text{test2}})}{\text{SE}_{\text{difference}}}$
&	
Relativ effektstorlek (t/t) [8]	$\Rightarrow (t_{\text{test1}} / t_{\text{test2}})^2$
• Effektstorlek IV (t-test) [5]	$\Rightarrow \frac{(\text{Mean Diff}_{\text{group1}} - \text{Mean Diff}_{\text{group2}})}{\text{SE}_{\text{difference between groups}}}$

Figur 1 *Vanliga metoder för att värdera responsivitet.*

Referenser

1. Bombardier C, Raboud J. A comparison of health-related quality of life measures for rheumatoid arthritis research. The Auranofin Cooperating Group. Control Clin Trials 1991;12:243S-56S.

2. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. New York: Academic Press 1978.

3. Deyo RA, Centor RM. Assessing the responsiveness of functional scales to clinical change: an analogy to diagnostic test performance. J Chronic Dis 1986;39:897-906.

4. Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistics and strategies for evaluation. Control Clin Trials 1991;12 (4 Suppl):142S-58S.

5. Hays RD, Anderson R, Revicki D. Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. Qual Life Res 1993;2:441-49.

5. Katz JN, Larson MG, Phillips CB, Fossel AH, Liang MH. Comparative measurement sensitivity of short and longer health status instruments. Med Care 1992;30:917-25.

6. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. Med Care 1989;27(3 Suppl): S178-S89.

7. Liang MH, Larson MG, Cullen KE, Schwartz JA. Comparative measurement efficiency and sensitivity of five health status instruments for arthritis research. Arthritis Rheum 1985;28:542-47.

Appendix IV **Ordlista**

Absolut risk-reduktion (ARR)	Mått på behandlingseffekt i absoluta siffror (t ex 1 flaska vin mindre i experiment- än i kontrollgruppen).
Adrenerg	Påverkas av signalämnena adrenalin och noradrenalin.
Adrenerga receptorer	Två huvudtyper alfa-receptorer (vanligast i lungor och nervsystem) samt beta-receptorer (vanligast i cirkulationsorganen). Se också receptorer.
Agonist	Substans som har samma effekt som kroppens eget signalämne på en viss receptor.
Anhedoni	Sjuklig oförmåga att känna glädje och lust.
Antagonist	Motsatsen till agonist.
Axlar	I diagnossystemet DSM (se detta ord) beskrivs patienternas tillstånd i fem dimensioner eller axlar. Axel I anger vilken psykisk störning som identifierats, axel II eventuell personlighetsstörning, axel III kroppsliga sjukdomar, axel IV graden av påfrestningar som patienten utsatts för och axel V vilken funktionsnivå som patienten befinner sig på.
Bias	Systematiskt fel i en undersökning.
Boostersession	Extra behandlingstillfälle efter avslutad psykoterapi för att förstärka färdigheter och insikter.
Case-management	I missbruksbehandling ett strukturerat behandlingssätt som fokuseras på missbruket och kan innehålla flera metoder.

Cluster-randomisering Det är behandlingsenheter som randomiseras, inte enskilda patienter.

Compliance I vilken utsträckning patienterna följer behandlingsinstruktioner.

Craving Begär efter en drog beroende på att tidigare drogmissbruk orsakat varaktiga psykologiska och biologiska förändringar i hjärnan.

Crossoverstudie Samma patientgrupp får slumpvis båda jämförda behandlingar i samma studie. Förutsätter dels att tillståndet som behandlas är relativt kroniskt och stabilt, dels att effekten av den första behandlingen inte är så långvarig att den påverkar den andra.

Cut-off nivå Den svårighetsnivå som man i en studie bestämmer krävs i en viss mätning för att patienterna skall få delta eller blir uteslutna.

Dissociation Den hastighet med vilken ett läkemedel lossnar från den receptor det bundits till.

Dopamin Signalsubstans i hjärnan som påverkar såväl rörlighet som känsloliv och viljeliv. Det system som påverkas mest av kokain och amfetamin.

DSM-systemet Det officiella psykiatriska diagnossystemet i USA, och det i forskning dominerande sättet att sätta diagnoser. Den första versionen, DSM-III, som använde operationella kriterier (se detta ord) kom 1980, och det nu gällande, DSM-IV kom 1994. Systemet använder fem dimensioner, så kallade axlar (se detta ord).

Dubbelblind Sättet att organisera en studie så att vare sig patient, behandlare eller den som värderar behandlingsresultaten vet vilken behandling som givits.

Duration Varaktighet.

Effektstorlek Sätt att beräkna behandlingsresultat (se Appendix III).

Empirisk Kunskap baserad på observationer och experiment.

Enkelblind Studien är upplagd så att behandlaren, men inte patienten vet vilken behandling som ges. Anses vara mindre tillförlitlig än dubbelblinda studier.

Epidemiologi Forskningsområde som studerar riskfaktorer och sjukdomars förekomst och utbredning.

Epigastralgi Smärtor i maggropen.

Euforiserande Framkallar en önskad, positiv rusupplevelse.

Exklusionskriterier De regler som sätts upp i en studie för vilka slags patienter som inte får delta.

Fall–kontrollstudie Individer med en viss sjukdom jämförs med andra som i olika avseenden liknar dessa men inte har sjukdomen. Syftet är att försöka se om det finns skillnader i vilken grad de utsatts för olika tänkbara riskfaktorer för att hitta eventuella orsaker till sjukdomens uppkomst.

Habilitering Träning i nya färdigheter – till skillnad från rehabilitering då man tränar upp tidigare förvärvade färdigheter.

Heterogenicitet Används i statistiska sammanhang för att beskriva graden av olikhet inom en grupp studier med samma syfte.

Hypnotikum Sömnmedel.

Hypertension Högt blodtryck.

Hypotension Lågt blodtryck.

Inklusions-kriterier Regler för vilken typ av patienter som får delta i en studie.

Insomnia Svårigheter att sova tillräckligt.

Interaktion
a) Eventuella positiva eller negativa effekter av att ge mer än ett läkemedel samtidigt
b) Motsvarande inbördes inverkan om man ger mer än en typ av psykologisk eller social behandling.

Kardiomyopati Hjärtmuskelsjukdom.

Karismatisk Stark personlig utstrålning.

Kindling Upprepad retning av nervsystemet minskar den retning som fortsättningsvis krävs för att framkalla en reaktion.

Kohortstudie En definierad grupp individer följs under en viss tidsperiod.

Komorbid Samtidig förekomst av mer än en, oftast psykisk störning. Kan också stavas med c.

Konfidens-intervall Ett statistiskt mått på osäkerheten i en mätning.

Konsekutiv I ordningsföljd.

Kontrollerad studie Alla studier där behandlingsgruppen jämförs med någon slags kontrollgrupp.

Locus caeruleus Struktur i hjärnan som är inblandad i missbruksmekanismer.

Manualbaserad Behandlingsmetoden är standardiserad och strukturerad så att alla som använder den skall göra på samma sätt.

Matchning	Används i missbruksforskning för att identifiera egenskaper hos patienten som gör en viss behandling mer eller mindre lämplig.
Mediera	Förmedla.
Mesolimbiska systemet	Strukturer i hjärnan som är centrala för beroende-utveckling.
Metaanalys	Statistisk metod för att öka precisionen i bedömningen av en behandlingseffekt genom att slå samman flera likartade studier.
Morbiditet	Sjuklighet.
Mortalitet	Dödlighet.
Naturalistisk studie	Kallas också observationsstudie för att framhålla att det inte är ett experiment som forskaren kan påverka.
Noradrenalin	Signalämne, bl a i hjärnan.
Numbers needed to treat (NNT)	Antalet patienter som behöver få en behandling för att en skall ha effekt av denna.
Nystagmus	Ögonmuskelpåverkan som orsakar en regelbunden flackande ögonrörelse.
Operationalisera	Tydligt definiera.
Opioid-receptorer	Mottagare för kroppens egna opioider (endorfiner), men också för morfin, heroin och liknande. Finns i två former; mμ och kappa.
Ortostatisk hypotoni	Onormalt kraftigt och långvarigt blodtrycksfall vid snabb lägesändring.

Parenteral	Anger oftast sättet att tillföra läkemedel när det inte ges peroralt eller rektalt. Vanligast är att ge subcutant (under huden), intramuskulärt (i en muskel), eller intravenöst (in i blodbanan).
Peroral	Via munnen.
Placebo	Biologiskt overksam kontrollbehandling.
Power	(Statistisk styrka), en studies storlek i förhållande till hur tillförlitliga slutsatser som kan dras av denna.
Potentiering	Förstärkning.
Prospektiv	Framåt i tiden.
Randomisering	Metod att fördela patienter slumpmässigt till olika behandlingsalternativ.
Rebound	Överdrivet stark form av en normal kroppslig reaktion. Ses ibland efter plötsligt avbruten läkemedelsbehandling.
Receptor	Mottagare på cellytor för signalsubstanser och läkemedel.
Rektalt	Via ändtarmen.
Relativ risk-reduktion (RRR)	Behandlingseffekt uttryckt i procent eller proportion.
Retention	Kvarstannande i behandling.
Retrospektiv	Tillbakablickande.
Sedativa	Lugnande läkemedel.
Seponera	Avbryta en läkemedelsbehandling.

Serotonin	Signalämne, bl a i hjärnan (kallas också 5-HT).
SSRI	Läkemedelsgrupp som påverkar serotoninomsättningen, och som används för att behandla bl a depressioner.
Statistiskt signifikant	En vetenskaplig konvention för den grad av osäkerhet man accepterar när man litar på ett mätresultat.
Subarchnoidal-blödning	Plötslig blödning mellan hjärnan och de hinnor som omger denna.
Tachyarytmi	Onormalt snabb hjärtrytm.
Viktad effektstorlek	Statistisk metod i metaanalyser för att ge olika studier olika tyngd beroende på deras storlek.