

RAPPORT

2021

SYSTEMATISK OVERSIKT

Dødelighet ved forskrivning av
benzodiazepiner til personer i
legemiddelassistert
rehabilitering (LAR)

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Dødelighet ved forskrivning av benzodiazepiner til personer i legemiddelassistert rehabilitering (LAR): en systematisk oversikt

English title Benzodiazepine prescription and mortality among persons in opioid maintenance treatment (OMT): a systematic review

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Christine Hillestad Hestevik, prosjektleder
Line Holtet Evensen

ISBN 978-82-8406-240-2

Publikasjonstype Systematisk oversikt

Antall sider 41 (66 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Helsedirektoratet

Emneord(MeSH) Opiate substitution treatment; Benzodiazepines

Sitering Hestevik CH, Evensen LH. Dødelighet ved forskrivning av benzodiazepiner til personer i legemiddelassistert rehabilitering (LAR): en systematisk oversikt. [Benzodiazepine prescription and mortality among persons in opioid maintenance treatment (OMT): a systematic review] –2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUDSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	10
FORORD	13
INNLEDNING	14
Beskrivelse av problemet	14
Beskrivelse av tiltaket	14
Hvorfor er det viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen?	15
Mål og problemstilling	15
METODE	16
Prosjektplan	16
Inklusjonskriterier	16
Litteratursøk	17
Utvelging av studier	17
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter	18
Uthenting av data	18
Analyser	19
Vurdering av tillit til resultatene	19
Andre vurderinger	21
RESULTATER	22
Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier	22
Beskrivelse av de inkluderte studiene	23
Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene	26
Effekter av forskrivning av benzodiazepiner på dødelighet	28
DISKUSJON	35
Hovedfunn	35
Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og anvendelig?	35
Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?	36
Begrensninger ved denne systematiske oversikten	36
Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier	37

Resultatenes betydning for praksis	37
Kunnskapshull	37
KONKLUSJON	39
REFERANSER	40
VEDLEGG 1: SØKESTRATEGI	42
VEDLEGG 2: RELEVANTE EKSKLUDERTE STUDIER LEST I FULLTEKST	49
VEDLEGG 3: DEFINISJONER BRUKT FOR OVERDOSE- OG NARKOTIKAUTLØSTE DØDSFALL I DE INKLUDERTE STUDIENE	52
VEDLEGG 4: KJENNETEGN VED INKLUDERTE STUDIER OG RISIKO FOR SKJEVHETER	55
VEDLEGG 5: GRADERING AV TILLIT TIL DOKUMENTASJONEN MED GRADE	63

Hovedbudskap

Benzodiazepiner forskrives hyppig til personer i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Det mangler imidlertid oppsummert forskning om effektene på dødelighet ved forskrivning av benzodiazepiner blant personer i LAR. Formålet med denne systematiske oversikten var å undersøke effekten på dødelighet av forskrivning av benzodiazepiner hos personer i LAR.

Vi søkte etter randomiserte og ikke-randomiserte studier i forskningsdatabaser. Vi vurderte treffene, trakk ut data og analyserte studier som møtte inklusjonskriteriene. Vi inkluderte seks ikke-randomiserte studier: fem kohortstudier og en kasus-kontrollstudie. Alle studiene hadde middels eller lav metodisk kvalitet. Det var også manglende samsvar i resultater på tvers av enkeltstudier, usikker overførbarhet til norske forhold, og upresise effektestimater.

Våre hovedfunn:

Blant personer i LAR er det usikkert om forskrivning av benzodiazepiner fører til

- økt risiko for alle typer død
- økt risiko for overdose- og narkotikautløste dødsfall
- økt risiko for andre typer dødsfall, som ikke er overdose- eller narkotikautløste

Vi har svært lav tillit til resultatene og det forskningsbaserte kunnskapsgrunnlaget er for mangelfullt til å kunne si sikkert om forskrivning av benzodiazepiner har effekt på dødelighet blant personer i LAR.

Tittel:

Dødelighet ved forskrivning av benzodiazepiner til personer i legemiddelassistert rehabilitering (LAR): en systematisk oversikt

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket avsluttet?

Juni 2021

Fagfellevurdering:

Signe Flottorp, forskningssjef, FHI

Ivar Skeie, forsker, Nasjonal kompetansetjeneste for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse, Sykehuset Innlandet
Fatemeh Chalabianloo, overlege, Avdeling for rusmedisin, Helse Bergen HF

Sammendrag

Innledning

Mange personer med opioidavhengighet som begynner i LAR (legemiddel assistert rehabilitering) er også avhengige av benzodiazepiner. Benzodiazepiner utgjør to grupper legemidler: angstdempende midler og sovemidler. Bruk av benzodiazepiner kan svekke den stabiliserende effekten av LAR, og gjøre det vanskelig å oppnå ønsket behandlingsutvikling. I tillegg er bruk av benzodiazepiner ved samtidig bruk av opioider assosiert med økt risiko for overdoser. Undersøkelser viser at benzodiazepiner likevel forskrives hyppig til personer i LAR. Dette kan skyldes at avvenning fra benzodiazepiner er utfordrende og at mange personer med opioidavhengighet sliter med angst og søvnproblemer og trenger behandling for dette.

Det mangler oppsummert forskning om effektene på dødelighet av forskrevne benzodiazepiner blant personer i LAR. Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i mai 2021 i oppdrag av Helsedirektoratet å utføre en systematisk kunnskapsoppsummering om forskrivning av benzodiazepiner til personer i LAR, og effekt på dødelighet. Formålet med oppsummeringen er at den skal inngå i kunnskapsgrunnlaget for en anbefaling om håndtering av benzodiazepinavhengighet blant personer i LAR i revidert nasjonal faglig retningslinje for behandling ved opioidavhengighet.

Hensikt

Formålet med denne systematiske oversikten var å undersøke effekten på dødelighet av forskrivning av benzodiazepiner hos personer i LAR.

Metode

Vi gjennomførte systematiske litteratursøk i juni 2021. Vi vurderte referansenes titler og sammendrag med hensyn til inklusjonskriteriene for så å sammenligne og komme til enighet om hvilke studier som var relevante. Referanser som ble vurdert som relevante ble innhentet i fulltekst og vi gjorde en endelig vurdering av hvilke studier som skulle inkluderes. Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene. Vi hentet ut forhåndsbestemte data fra studiene, og slo sammen effekttestimatene i metaanalyser der det var mulig.

Vi vurderte også tilliten til resultatene ved hjelp av GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Resultater

Vi inkluderte seks studier (fordelt på åtte publikasjoner), publisert mellom 2009 og 2019. Fem av studiene var retrospektive registerbaserte kohortstudier, og en var en registerbasert kasus-kontrollstudie. Studiene ble gjennomført i England, Skottland, Sverige, Canada og USA og hadde til sammen 84452 deltagere. Resultatene og vår tillit til resultatene oppsummeres i tabellen nedenfor.

Oppsummeringstabell for effekter av forskrivning av benzodiazepiner på dødelighet blant personer i LAR

Utfall*	Forventet absolutt effekt** (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	(GRADE)
	Risiko uten forskri- ving av benzo	Risiko med forskri- ving av benzo			
Død alle årsaker – i LAR	14 per 1 000	25 per 1 000 (22 til 29)	HR 1,83 (1,59 til 2,11)	79 964 (3 observasjonsstudier)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{a,b}
Død alle årsaker – i LAR***	1,79 per 100 personår	1,31 per 100 personår	RR 0,73 (0,21 til 3,18)	278 (1 observasjonsstudie)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{a,b,d}
Død alle årsaker – i og utenfor LAR	66 per 1 000	97 per 1 000 (67 til 138)	HR 1,49 (1,02 til 2,18)	6 879 (2 observasjonsstudier)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{a,b,c}
Overdose- og narkoti- kautløste dødsfall- i LAR	5 per 1 000	12 per 1,000 (7 til 21)	HR 2,36 (1,38 til 4,05)	74 952 (3 observasjonsstudier)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{a,b,c}
Overdose- og narkoti- kautløste dødsfall- i LAR ***	0,90 per 100 personår	0,39 per 100 personår	RR 0,44 (0,05 til 5,24)	278 (1 observasjonsstudie)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{a,b,d}
Overdose- og narkoti- kautløste dødsfall – i LAR	Absolutt effekt kunne ikke be- regnes da dette er en kasus- kontrollstudie		OR 1,6 (1,1 til 2,5)	175 kasus 873 kontroll (1 observasjonsstudie)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^b
Overdose- og narkoti- kautløste dødsfall – i og utenfor LAR	34 per 1 000	72 per 1 000 (27 til 186)	HR 2,19 (0,80 til 6,00)	6 879 (2 observasjonsstudier)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{a,b,c,d}
Død andre årsaker – i LAR	34 per 1 000	58 per 1 000 (45 til 75)	HR 1,73 (1,33 til 2,25)	11 607 (2 observasjonsstudier)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^b
Død andre årsaker – i og utenfor LAR	32 per 1 000	63 per 1 000 (41 til 98)	HR 2,02 (1,29 til 3,18)	4 501 (1 observasjonsstudie)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^b

*Studiene hadde ulik observasjonstid; **Forventet risiko i tiltaksgruppen (med 95% konfidensintervall) er basert på forventet risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekten av intervensjonen (95% KI) basert på gjennomsnitt fra studiene ***Denne studien oppga ikke hasard ratio, og kunne ikke inkluderes i metaanalyse for dette utfallet. Vi har beregnet en ujustert rate ratio og 95 % KI basert på antall døde og observasjonstid pr. gruppe som var oppgitt i studien. **KI**: Konfidensintervall; **LAR**: Legemiddelassistert rehabilitering; **HR**: Hasard ratio; **OR**: Odds ratio; **RR**: Rate ratio

Forklaringer

- Ulikheter mellom gruppene eller manglende informasjon om gruppene var sammenliknbare mht. viktige bakgrunnsfaktorer samt klarhet eller manglende hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktor
- Studiene fant sted i land med usikker overførbarhet til norske forhold
- Manglende samsvar i resultater på tvers av enkeltstudier
- Bredt konfidensintervall

Diskusjon

De samlede resultatene fra studiene antydde at forskrivning av benzodiazepiner var forbundet med høyere dødelighet målt i LAR og i hele observasjonsperioden. For overdose relaterte dødsfall målt i hele observasjonsperioden inkluderte konfidensintervallet imidlertid både positive og negative effekter. Vi har svært lav tillit til resultatene og det er usikkert om forskrivning av benzodiazepiner har effekt på dødelighet hos personer i LAR.

Denne systematiske oversikten er basert på et grundig og systematisk litteratursøk ved hjelp av en eksplisitt søkestrategi. Vi har også forhørt oss med fageksperter om de har kjennskap til relevante studier. Vi kan likevel ha gått glipp av studier der LAR medikamenter, benzodiazepiner og dødelighet ikke er nevnt i tittel eller sammendrag, men vi anser det som sannsynlig at vi har identifisert det som finnes av aktuelle studier.

De seks studiene vi inkluderte hadde metodiske begrensninger og halvparten ble vurdert til å ha høy risiko for systematiske skjevheter. I tillegg var det manglende samsvar i resultater på tvers av enkeltstudier og upresise resultater. Det er også usikkert hvor sammenliknbar norsk LAR er med LAR i andre land, særlig når det gjelder hvor tett oppfølging pasientene får både når det gjelder rusrelaterte spørsmål og andre helse- og sosiale problemer. Studiene fant sted i henholdsvis Sverige, Skottland, Canada, England og USA og ulik struktur og innhold i de ulike LAR-programmene kan spille inn på resultatene. Risiko for død vil kunne variere mellom LAR-programmer avhengig av kjennetegn ved populasjonen og hvordan de ulike LAR-programmet er organisert. Vi har derfor svært lav tillit til effektestimatene i denne oversikten.

Alle studiene vi identifiserte var retrospektive observasjonsstudier, og det mangler randomiserte studier på området. Kun én av de inkluderte studiene handlet om forskrivning av benzodiazepiner som vedlikeholdsbehandling av benzodiazepinavhengighet, mens de øvrige ikke spesifiserte avhengighetsstatus.

Konklusjon

Det er usikkert om forskrivning av benzodiazepiner har effekt på dødelighet blant personer i LAR, uansett dødsårsak, da det forskningsbaserte kunnskapsgrunnlaget er for mangelfullt til å kunne vurdere effekten.

Key messages

Benzodiazepines are commonly prescribed to persons in opioid maintenance treatment (OMT). However, there is a lack of synthesized evidence of the effects on mortality of prescribed benzodiazepines among people in OMT. The purpose of this systematic review was to investigate the effect on mortality after prescription of benzodiazepines to persons in OMT.

We searched for randomized and non-randomized studies in research databases. We screened the references, extracted data and analysed studies that met our inclusion criteria. We included six non-randomised studies: five cohort studies and one case-control study. All the studies had a medium or low methodological quality. There was also a lack of consistency in the results across individual studies, uncertain generalizability to the Norwegian context, and imprecise effect estimates.

Our main findings:
Among persons in OMT it is uncertain whether prescription of benzodiazepines leads to

- increased risk of all-cause mortality
- increased risk of drug-related mortality
- Increased risk of mortality related to other causes, that are not overdose-or drug related

Our certainty in these results is very low. The current evidence base is too limited to be certain of the effect of prescription of benzodiazepines on mortality among persons in OMT.

Title:
Benzodiazepine prescription and mortality among persons in opioid maintenance treatment (OMT): a systematic review

Publisher:
The Norwegian Institute of Public Health conducted the review based on a commission from The Norwegian Directorate of Health

Updated:
Last search for studies:
June 2021

Peer review:
Signe Flottorp, Chief Researcher, NIPH
Ivar Skeie, Researcher, Norwegian National Advisory Unit on Concurrent Substance Abuse and Mental Health Disorders
Fatemeh Chalabianloo, Doctor of Medicine, Haukeland University Hospital

Executive summary (English)

Introduction

Many people with an opioid dependence disorder who enter opioid maintenance treatment (OMT) also have benzodiazepine dependence. Benzodiazepines consists of two groups of drugs: anti-anxiety drugs and sleeping pills. However, the use of benzodiazepines may disturb the stabilizing effect of the OMT and can make it difficult to achieve specific treatment goals. In addition, concurrent use of benzodiazepines with opioids is associated with a greater risk of overdose. Nevertheless, studies show that benzodiazepines are frequently prescribed to persons in OMT. This may be because anxiety and sleeping disorders are common among this population, and cessation of benzodiazepines is challenging. There is a lack of summarised research on the effects on mortality of prescribed benzodiazepines among people in OMT.

In May 2021, the Norwegian Institute of Public Health (FHI) was commissioned by the Norwegian Directorate of Health to carry out a systematic review on the prescription of benzodiazepines for people in OMT, and the effect on mortality. The purpose of the review is to be included in the evidence base for a recommendation on how to manage benzodiazepine dependence among persons in OMT in the revised national guideline for treatment of opioid dependence.

Objective

The purpose of this systematic review is to investigate the effect on mortality of prescription of benzodiazepines to persons in OMT.

Method

We conducted a systematic literature search in electronic databases in June 2021. We screened titles and abstracts to assess whether they meet our inclusion criteria. We obtained references that we considered relevant in full text and made a final assessment of which studies to include. We evaluated the included studies' risk of bias. We extracted predetermined data from the studies and pooled effect estimates in meta-analyses, when possible.

We also evaluated our confidence in the results by assessing the certainty of the overall evidence by using the GRADE approach (Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Results

We included six studies (in eight publications), published between 2009 and 2019, which were relevant to the research question. Five of the studies were retrospective registry-based cohort studies, and one was a registry-based case-control study. The studies were conducted in England, Scotland, Sweden, Canada and the USA, and had 84,452 participants in total. The results and our certainty in the results are summarized below.

Summary table of effects of prescription of benzodiazepines on mortality for persons in OMT

Population: Persons in OMT. Setting: England (n=2), Scotland (n=1), Sweden (n=1), Canada n=1) and USA (n=1)					
Outcomes*	Anticipated absolute effects** (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	(GRADE)
	Risk with no benzodiazepine prescription	Risk with benzodiazepine prescription			
All-cause mortality – in OMT	14 per 1 000	25 per 1 000 (22 to 29)	HR 1.83 (1.59 to 2.11)	79 964 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
Death, other causes – in OMT***	1.79 per 100 person-years	1.31 per 100 person-years	RR 0.73 (0.21 to 3.18)	278 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}
All-cause mortality – in and outside OMT	66 per 1 000	97 per 1,000 (67 to 138)	HR 1.49 (1.02 to 2.18)	6 879 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}
Drug-related deaths – in OMT	5 per 1 000	12 per 1 000 (7 to 21)	HR 2.36 (1.38 to 4.05)	74 952 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}
Drug-related deaths – in OMT***	0.90 per 100 person-years	0.39 per 100 person-years	RR 0.44 (0.05 – 5.24)	278 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}
Drug related death – in OMT	Absolute effect could not be estimated because this is a case-control study		OR 1.6 (1.1 to 2.5)	175 cases 873 controls (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^b
Drug-related deaths – in and outside OMT	34 per 1 000	72 per 1,000 (27 to 186)	HR 2.19 (0.80 to 6.00)	6 879 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d}
Death, other causes – in OMT	34 per 1 000	58 per 1 000 (45 to 75)	HR 1.73 (1.33 to 2.25)	11 607 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^b
Death, other causes – in and outside OMT	32 per 1 000	63 per 1 000 (41 to 98)	HR 2.02 (1.29 to 3.18)	4 501 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^b

*The studies had different observation times; **The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI), based on the mean of the studies included in the analysis. *** This study did not report hazard ratio and could not be included in the meta-analysis for this outcome. We calculated an unadjusted rate ratio and 95% CI based on the number of deaths and observation time per. group stated in the study

CI: Confidence interval; OMT: Opioid Maintenance Treatment; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio; RR, rate ratio

Explanations

1. Differences between interventions and control groups or a lack of information about comparability of the groups in relation to important background factors, as well as uncertainty or lack of consideration for potential confounders
- b. The studies took place in countries with uncertain generalizability to the Norwegian context
- c. Lack of agreement between the studies
- d. Wide Confidence interval

Discussion

The overall results from the studies indicated that prescription benzodiazepines are associated with higher mortality measured in OMT and throughout the whole observation period. However, for overdose-related deaths assessed throughout the whole observation period, the confidence interval included both positive and negative effects. We have very low certainty in the results, and it is uncertain whether prescription benzodiazepines influence mortality for persons in OMT.

This systematic overview is based on a thorough and systematic literature search using an explicit search strategy. We have also consulted with experts on whether they have knowledge of relevant studies. We may still have missed studies where OMT drugs, benzodiazepines and mortality are not mentioned in the title or abstract, but we consider it probable that we have identified all relevant studies.

The six included studies had methodological limitations and half of them were considered to have a high risk of bias. In addition, there was lack of consistency in results across individual studies and imprecise results. It is also uncertain how comparable Norwegian OMT is with OMT in other countries, especially when it comes to how closely the patients are followed up when it comes to substance abuse-related problems and other health and social problems. The studies took place in Sweden, Scotland, Canada, England, and the USA. Different structure and content in the various OMT programs can affect both benzodiazepine prescription practices and outcomes. The risk of death may vary between OMT programs, depending on the characteristics of the population and organization of the OMT programs.

All the studies we identified were retrospective observational studies, and there is a lack of randomized studies in the field. Only one of the included studies addressed the requisition of benzodiazepines as maintenance treatment of benzodiazepine dependence, while the others did not specify the status of benzodiazepine dependence.

Conclusion

It is uncertain whether prescription of benzodiazepines has an effect on mortality among persons in OMT, regardless of the cause of death, as the current scientific evidence is too scarce to determine the effect

Forord

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i mai 2021 i oppdrag av Helsedirektoratet å utføre en systematisk kunnskapsoppsummering om forskrivning av benzodiazepiner ved benzodiazepinavhengighet hos personer i legemiddelassistert rehabilitering (LAR), og effekt på dødelighet. Formålet med oppsummeringen er at den skal inngå i kunnskapsgrunnlaget for en anbefaling om håndtering av benzodiazepinavhengighet blant personer i LAR i revidert nasjonal faglig retningslinje for behandling ved opioidavhengighet, men den skal også kunne leses av et bredt publikum.

Område for helsetjenester, FHI, følger en felles framgangsmåte i arbeidet med kunnskapsoppsummeringer, dokumentert i håndboka «Slik oppsummerer vi forskning». Det innebærer blant annet at vi kan bruke standardformuleringer når vi beskriver metode, resultater og i diskusjon av funnene.

Finansiering

FHI har selv finansiert oppsummeringen. Helsedirektoratet tydeliggjorde problemstillingen og inklusjonskriteriene, men hadde ingen rolle i utarbeidelsen av oppsummeringen.

Bidragstere

Prosjektleder: Christine Hillestad Hestevik

Interne prosjektmedarbeidere ved FHI: Line Holtet Evensen, Ashley Elizabeth Muller og Gyri Hval

Takk til eksterne fagfeller Ivar Skeie, Sykehuset Innlandet og Fatemeh Chalabianloo, Helse Bergen HF og intern fagfelle Signe Flottorp som har gjennomgått og gitt innspill til kunnskapsoppsummeringen. En stor takk til Elisabet Hafstad som fagfellevurderte søket og til Annette Vogt Flatby som bisto med gjennomgang av referanser.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Hege Kornør
avdelingsdirektør

Christine H. Hestevik
prosjektleder

Innledning

Beskrivelse av problemet

Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er en helhetlig og tverrfaglig behandlingsform for personer med opioidavhengighet. Som et deltiltak inngår substitusjonsbehandling med opioidene buprenorfin, metadon, levometadon eller langtidsvirkende morfin. Disse legemidlene skal erstatte bruken av illegal bruk av opioider. I 2020 var 8099 mennesker i LAR i Norge (1).

Forskning har vist gunstige effekter ved bruk av substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin hos opioidavhengige personer. Pasientene blir lenger i behandling, reduserer bruken av illegale opioider og har færre negative utfall sammenlignet med ikke-medikamentell behandling og med personer utenfor behandling (2-5).

Mange personer med opioidavhengighet som begynner i LAR er også avhengige av benzodiazepiner (6). Benzodiazepiner utgjør to grupper legemidler: Angstdempende midler (f.eks. oksazepam, diazepam og alprazolam) og sovemidler (f.eks. nitrazepam og flunitrazepam) (7;8). Både forskrevne og illegalt ervervede benzodiazepiner brukes hyppig av personer i LAR (6;9). En årlig statusrapport fra 2020 basert på kartlegging av alle LAR tiltakene i Norge viser at i underkant av 40 % av personene i LAR rapporterte at de hadde brukt benzodiazepiner de siste fire ukene (1). Bruk av benzodiazepiner kan svekke den stabiliserende effekten av substitusjonsbehandlingen, og gjøre det vanskelig å oppnå ønsket utvikling (6). I tillegg er bruk av benzodiazepiner ved samtidig bruk av opioider assosiert med økt risiko for overdoser (10-12).

Undersøkelser viser at benzodiazepiner forskrives hyppig til personer i LAR i Norge (9;13). Dette kan skyldes at avvenning fra benzodiazepiner er utfordrende og at mange personer med opioidavhengighet også sliter med avhengighet til benzodiazepiner samt psykiske tilstander som angst og søvnproblemer og trenger behandling for dette (14). Én av tre personer i LAR i Norge fikk forskrevet benzodiazepiner av lege i 2019 (9).

Beskrivelse av tiltaket

For pasientene i LAR, som etter gjentatte forsøk, ikke lykkes med å trappe ned og slutte med benzodiazepiner, kan det være aktuelt å vurdere vedlikeholdsbehandling med forskrevne benzodiazepiner. Formålet med slik vedlikeholdsbehandling er at man med en kontrollert og lovlig tilførsel av benzodiazepiner kan forhindre abstinenser, forbedre livsstil, redusere kriminalitet og forhindre overdoser (15).

Hvorfor er det viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen?

FHI utførte i 2016 en systematisk oversikt for å oppsummere effekten av å forskrevne benzodiazepiner til personer i LAR (16). Oversikten identifiserte ingen kontrollerte studier som undersøkte effekter og konsekvenser av samtidig forskrivning av benzodiazepiner til personer i LAR. Det er nylig publisert studier basert på registerdata som har antydnet at forskrivning av benzodiazepiner kan være assosiert med økt dødelighet hos personer i LAR (12;17;18). Det mangler imidlertid oppsummert forskning om effektene på dødelighet av forskrevne benzodiazepiner blant personer i LAR.

Mål og problemstilling

Hensikten med denne systematiske oversikten var å undersøke effekten på dødelighet av forskrivning av benzodiazepiner hos personer i LAR. Vi var primært interessert i studier hvor personene i tillegg hadde benzodiazepinavhengighet, men inkluderte også studier hvor benzodiazepinavhengighet var ikke beskrevet.

Metode

For å svare på problemstillingen utarbeidet vi en systematisk oversikt i henhold til metodene beskrevet i FHIs metodebok "Slik oppsummerer vi forskning", revidert utgave fra 2021 (19) og Cochrane Handbook (20).

Prosjektplan

Prosjektplanen for denne systematiske oversikten er publisert på:

<https://www.fhi.no/cristin-prosjekter/aktiv/rekvirering-av-benzodiazepiner-og-dodelighet-blant-pasienter-med-benzodiaze/>

Vi avklarte prosjektplanen med oppdragsgiver, Helsedirektoratet, før vi utførte oppsummeringen.

Inklusjonskriterier

Vi hadde følgende inklusjonskriterier:

Studiedesign	<ul style="list-style-type: none">• Randomiserte studier• Ikke-randomiserte studier med sammenligningsgruppe (f.eks. kohortstudier og kvasiekperimentelle studier)
Populasjon	Personer i substitusjonsbehandling med opioidagonist (metadon, buprenorfin, levometadon eller langtidsvirkende morfin). Vi er primært interessert i studier hvor pasientene i tillegg har benzodiazepinavhengighet, men inkluderer også studier hvor benzodiazepinavhengighet ikke er beskrevet.
Intervensjon	forskrivning av alle typer benzodiazepiner (ATC-koder N03AE01, N05BA01-19, N05BA21-24, N05BA56, N05CD01-15)
Sammenligning	Ingen forskrivning av benzodiazepiner, herunder ingen behandling, placebo, annen medikamentell eller ikke-medikamentell behandling
Utfall	Død av alle årsaker; overdose- og narkotikautløste dødsfall (skiller ikke på type stoff), dødsfall av andre årsaker (dødsfall som ikke var overdose- eller narkotikautløste)-
Publikasjonsår	Ingen begrensning
Land/Kontekst	Ingen begrensning
Språk	Alle språk

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderte følgende typer studier og publikasjoner:

- Pågående studier
- Konferanseabstracts/presentasjoner
- Studier uten kontrollgruppe
- Kommentarer, debattinnlegg, lederartikler
- Studier som ikke er fagfellevurderte
- Tverrsnittstudier
- Studier som sammenligner vedlikeholdsbehandling med benzodiazepiner med nedtrapping av benzodiazepiner

Litteratursøk

Søk i databaser

Bibliotekar Gyri Hval utarbeidet en søkestrategi i samarbeid med laget og med innspill fra fagekspertene og utførte søkene. Søket inneholdt emneord, tekstord og avgrensninger som gjenspeiler inklusjonskriteriene. Bibliotekar Elisabet Hafstad fagfellevurderte dette arbeidet. Søket ble avsluttet i juni 2021 og inkluderte søk i følgende databaser:

- MEDLINE (Ovid)
- Embase (Ovid)
- PsycINFO (Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Epistemonikos

Dubletter ble fjernet manuelt i EndNote (21).

Vi kontaktet også fageeksperter for å sjekke om de hadde kjennskap til relevante studier som ikke ble identifisert i søket.

Fullstendig søkestrategi er dokumentert i vedlegg 1.

Utvelging av studier

To prosjektmedarbeidere (studiene ble fordelt på Christine H. Hestevik, Line H. Evensen og Annette Vogt Flatby) gjorde først uavhengige vurderinger av tittel og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene ved hjelp «priority screening» i Eppi reviewer (22). Dette er en funksjon som bruker maskinlæring av typen «text mining» til å raskt finne frem studier som med stor sannsynlighet møter inklusjonskriteriene. Priority screening innebærer ingen automatiserte avgjørelser, men lager en liste av studier basert på sannsynlig relevans, slik at forskere kan begynne med å vurdere de

mest sannsynlige relevante publikasjonene, istedenfor å identifisere dem helt tilfeldig. Algoritmen læres opp av avgjørelser fra forskerne, slik at jo flere studier vi identifiserte som relevante, jo mer nøyaktig blir algoritmen. Vi beregnet også studienes sannsynlighet for å møte inklusjonskriteriene ved hjelp av maskinlæring og når algoritmeberegninger viste at det var mindre enn 10 % sannsynlighet for at de gjenstående studiene på tittel- og sammendragsnivå ville møte inklusjonskriteriene, gikk vi over til at kun én person sjekket de siste referansene.

Studiene som vi var enige om var mulig relevante bestilte vi i fulltekst. To prosjektmedarbeidere (Christine H. Hestevik og Line H. Evensen) gjorde deretter uavhengige vurderinger av hvorvidt studiene skulle inkluderes. Uenigheter løste vi ved diskusjon.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene på utfallsnivå ved hjelp av sjekklister i FHIs metodebok "Slik oppsummerer vi forskning" (19). To medarbeidere (Christine H. Hestevik og Line H. Evensen) gjorde disse vurderingene uavhengig av hverandre. Uenighet ble løst ved diskusjon.

De registerbaserte kohortstudiene ble vurdert med sjekklisten for kohortstudier som er en sjekkliste med 10 spørsmål for å vurdere risiko for skjevheter innen områdene seleksjon av deltakere, rapportering av resultatvurdering, frafall, forvekslingsfaktorer og blinding av resultatvurdering. Vi brukte dette verktøyet fordi det er det mest passende vurderingsverktøyet vi kunne finne for de registerbaserte studiene. Vi er klar over at verktøyet har begrensninger, men så vidt vi vet er det ingen unik sjekkliste for vurdering av registerbaserte studier.

Kasus-kontroll studien ble vurdert med sjekklisten for kasus-kontrollstudier som består av åtte spørsmål innen områdene forvekslingsfaktorer, tydelig beskrivelse av aktuell tilstand og hvorvidt kontrollgruppen er fri for tilstanden eller ikke, måling av eksponering, blinding og responsrate.

Vi vurderte studiene til å ha høy, middels eller mangelfull/lav kvalitet.

Disse vurderingene ble brukt i vurderingen av tillitt til resultatene, se avsnitt om "Vurdering av tillit til resultatene" nedenfor.

Uthenting av data

Én medarbeider, Christine H. Hestevik, hentet ut data fra de inkluderte studiene og en annen, Line H. Evensen, kontrollerte dataene opp mot publikasjonen. Vi kontaktet ikke artikkelforfatterne ved manglende data.

Vi hentet ut følgende data fra de inkluderte studiene:

- Land studien ble utført i

- Informasjon om deltakere og behandlingsgrupper (kjønn, alder, status for benzodiazepinavhengighet, LAR-medikament)
- Informasjon om behandlingstiltak (type benzodiazepinpreparat, antall behandlinger/ dose, behandlingens varighet og observasjonstid)
- Informasjon om eventuelt sammenliknende tiltak (type tiltak, antall behandlinger/ dose, behandlingens varighet og observasjonstid)
- Død; overdosedødsfall (skiller ikke på type stoff), dødsfall av andre årsaker (datakilde, måletidspunkter)

Ved uenighet trakk vi inn en tredje prosjektmedarbeider, Ashley Elizabeth Muller, for å bidra til enighet.

Vi brukte et pilotert dataauthentingsskjema i Excel (23).

Analyser

Vi sammenstilte resultatene i metaanalyser der det var mulig. Det vil si at studiene var tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon, sammenlikning, observasjonsperiode, og analysevalg. Siden personer kan gå inn og ut av LAR, gjorde vi separate analyser av utfallene målt kun i LAR-perioden og utfallene målt over hele observasjonsperioden (både i og utenfor LAR). Med unntak av én studie som oppga odds ratio og én som ikke hadde bearbeidet dataene statistisk, benyttet alle de inkluderte studiene overlevelsesanalyser og oppga hasardratioer (HR) som effektestimater. Vi logtransformerte HRene fra primærstudiene og metaanalyserte dem ved invers variansmetode og random effekt-modellen. Forest plotene viser imidlertid HRene i eksponensiert format, det vil si i det formatet primærstudiene rapporterte. Vi kombinerte studier i metaanalysene selv om de ikke tok høyde for de samme forvekslingsfaktorene i sine analyser, men gjorde sensitivitetsanalyser hvor vi tok ut studier som kun oppga ujusterte effektestimater. Vi gjorde også sensitivitetsanalyser begrenset til studier med middels risiko for systematiske skjevheter. Statistisk heterogenitet ble vurdert med I^2 . Én studie hadde ikke bearbeidet dataene statistisk, og oppga kun rater per 100 personår i behandling for utfallet død av alle årsaker. For denne studien beregnet vi ujustert rate ratio med 95 % KI basert på antall dødsfall per gruppe og antall personår i behandling per gruppe. Studien oppga også antall overdose- og medikamentrelaterte dødsfall per gruppe, og vi beregnet rate per 100 personår i behandling og ujustert rate ratio med 95 % KI for dette utfallet. Alle analyser er utført i programvaren Stata versjon 17 (24).

Vurdering av tillit til resultatene

Med vurdering av tillit til resultatene mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert

forskningsresultatene er. For å vurdere tillit til dokumentasjonen brukte vi GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (25) og det digitale verktøyet GRADEpro (26). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

Høy tillit	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimaten ligger nær den sanne effekten
Middels tillit	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimaten: effektestimaten ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimaten kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket trolig for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Lav tillit	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimaten: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimaten. Vi bruker uttrykket muligens for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Svært lav tillit	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimaten ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket uklart/usikkert for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Vi brukte studiedesign som utgangspunkt og vurderte så fem kriterier for å komme fram til grad av tillit til dokumentasjonen: risiko for systematiske skjevheter (risk of bias), grad av konsistens/overensstemmelse mellom resultatene (consistency), sparsomme data/presisjon av data (precision), direktehet (directness) og formidlingskjevhet (publication bias). Observasjonsstudiene startet på "lav tillit" da vi vurderte tillit til effektestimaten i GRADE fordi faren for å feilbedømme av effekten er større for denne type studier enn ved randomiserte forsøk. Når man inkluderer observasjonsstudier, er det også mulig å vurdere oppgradering av dokumentasjonen. Det gjøres ved å vurdere følgende tre kriterier: sterke eller veldig sterke assosiasjoner/sammenhenger mellom tiltak og utfall (det vil si at den beregnede effekten er så stor at det er usannsynlig at den skyldes tilfeldigheter), store eller veldig store dose-responseeffekter, samt der alle sannsynlige forvekslingsfaktorer (confounders) ville ha bidratt til å redusere effektestimaten.

Vi vurderte tilliten til resultatene for følgende utfall: alle dødsfall, overdosedødsfall og dødsfall andre årsaker.

To medarbeidere (Christine H. Hestevik og Line H. Evensen) vurderte tilliten til resultatene sammen. Uenighet om vurderingene løste vi ved diskusjon.

Flere beskrivelser av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt og medarbeidere (25) og www.gradeworkinggroup.org.

Andre vurderinger

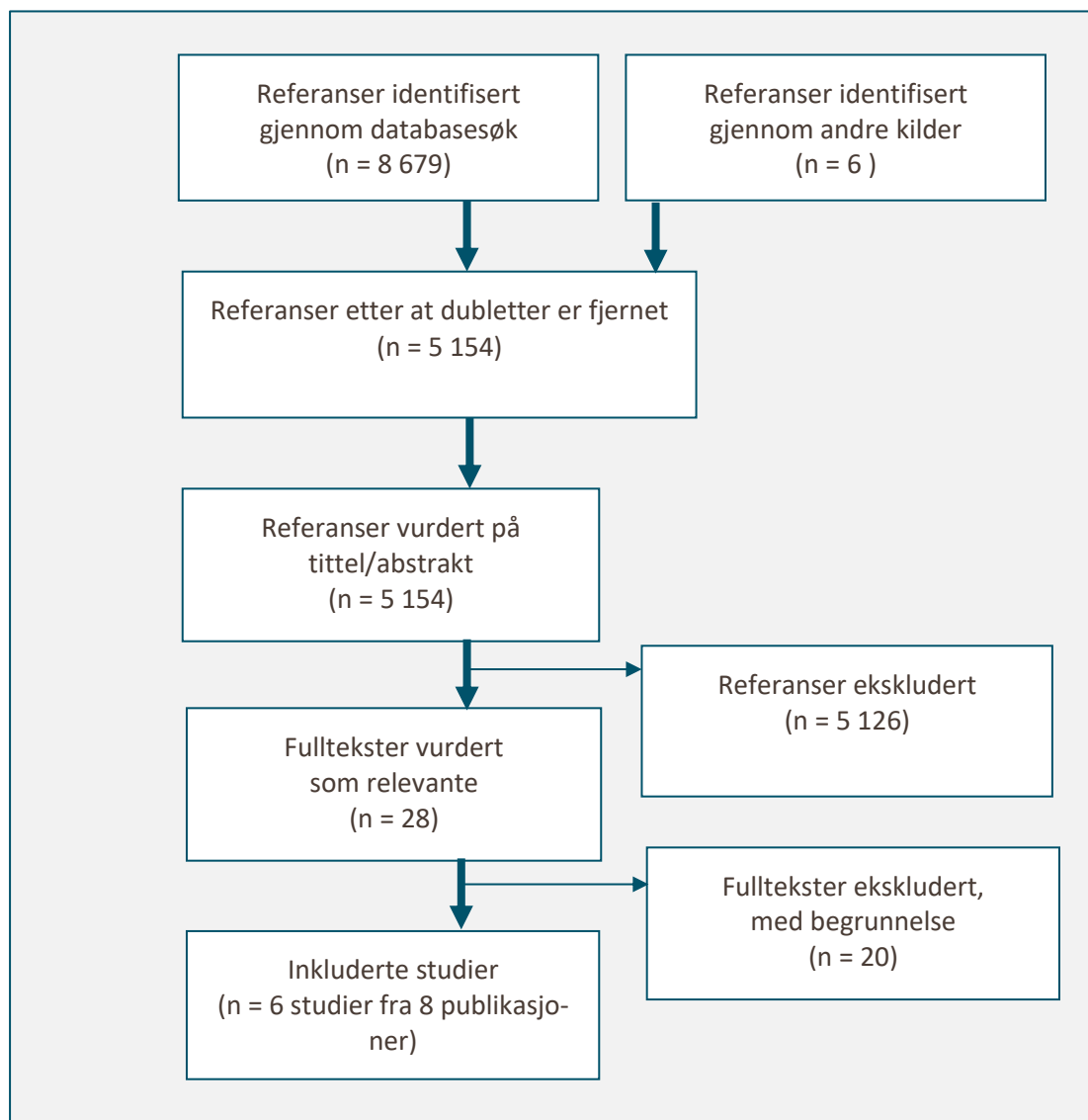
Problemstillingen angikk effekten på dødelighet av forskrivning av benzodiazepiner ved benzodiazepinavhengighet hos personer i legemiddelassistert rehabilitering.

Siden det ikke var en del av oppdraget og følgelig heller ikke problemstillingen, vurderte vi ikke etiske eller økonomiske konsekvenser ved tiltaket. Vi vurderte heller ikke aspekter som aksept, likeverd, organisatoriske følger eller andre konsekvenser ved tiltaket. I oppdatering av retningslinjene vil det være viktig å vurdere slike aspekter og konsekvenser ved tiltaket samlet.

Resultater

Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier

Databasesøkene ga 8 679 treff før fjerning av dubletter (figur 1). Etter fjerning av dubletter satt vi igjen med 5 154 referanser. Av disse ekskluderte vi 5 126 referanser som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Vi identifiserte også seks studier via kontakt med fagekspert, men disse hadde vi allerede identifisert i litteratursøket. Vi fikk totalt tak i og vurderte 28 publikasjoner i fulltekst, hvorav vi ekskluderte 20. Blant de ekskluderte studiene var eksklusjonsårsaken feil studiepopulasjon (ikke personer i LAR) for åtte studier, feil intervensjon (ikke forskrivning av benzodiazepiner) for seks studier, feil studiedesign for fem studier og feil utfallsmål for en studie (vedlegg 2). Vi inkluderte seks studier fordelt på åtte publikasjoner (12;15;17;18;27-30).



Figur 1: Flyttdiagram over utvelgelse av studier

Beskrivelse av de inkluderte studiene

De inkluderte studiene var publisert i årene 2009 til 2019. Studien ble gjennomført England (15;18;30), Skottland (27;28), Sverige (17), Canada (29) og USA (12) (Tabell 1). Fem av studiene var retrospektive registerbaserte kohortstudier (12;15;17;18;27;28;30), én var en registerbasert kasus-kontrollstudie (29). Fem av studiene hentet data fra helseregistre (12;17;18;27;28;30), mens én studie var en gjennomgang av journaler fra en klinikk (15). Kun én av studiene handlet om forskrivning av benzodiazepiner som behandling for benzodiazepinavhengighet (15).

For to av studiene identifiserte vi mer enn én publikasjon. For den skotske studien identifiserte vi to publikasjoner, McCowan og kollegaer (28) og Cousins og kollegaer (27). Vi har valgt McCowan og kollegaer (28) som hovedpublikasjon da denne presenterte funn på flere relevante utfall enn publikasjonen til Cousins og kollegaer (27). Den

engelske studien av Macleod 2019 (18) er en tidsskriftspublikasjon basert på en rapport, fra the National Health Service (NHS) i England, forfattet av Steer og kollegaer (30). Vi har hentet data fra publikasjonen til Macleod og kollegaer (18), og har valgt denne som hovedpublikasjon

Studiene hadde til sammen 84 452 deltagere. Størrelsen på utvalget varierte fra 278 til 63 345 deltakere (Tabell 1). Aldersspennet på deltakerne var fra 15-96 år. Over 60 % av deltakerne var menn. Utvalget bestod av personer som mottok substitusjonsbehandling for opioidavhengighet. Deltakerne ble behandlet med metadon i to av studiene, buprenorfin i en studie og begge disse preparatene i tre studier, hvorav en også inkluderte langtidsvirkende morfin.

Tiltaket i alle studiene var forskrivning av benzodiazepiner samtidig med substitusjonsbehandling for opioidavhengighet (Tabell 1). Samtlige av studiene så på dødelighet ved forskrivning av benzodiazepiner sammenlignet med ingen forskrivning av benzodiazepiner. I én av studiene, Leece 2015 (29), var det ikke mulig å fastslå om forskrivning av benzodiazepiner var samtidig med LAR.

Settingene for studiene var: LAR-klinikker med lisensierte psykiatere i Sverige (17), private og offentlige helsetjenester i USA (12), allmennlege praksiser i Tayside, Skottland (28), én allmennlegepraksis i London (15), primærhelsetjenester i Storbritannia (18) og helsetjenester (sykehus og allmennleger) som var dekket av en offentlig forsikringsordning i Canada (29).

Alle studiene undersøkte effekt av forskrivning av benzodiazepiner på dødelighet: alle dødsfall, overdose- og/eller narkotikautløste dødsfall og dødsfall relatert til andre årsaker (Tabell 1). Dødsårsak ble definert noe ulikt i studiene. Noen av studiene brukte begrepet overdosedødsfall, mens andre brukte medikamentrelatert død. De ulike begrepene og hvordan disse blir definert i studiene presenteres i vedlegg 3. Vi bruker begrepet overdose- og narkotikautløste dødsfall gjennomgående i denne oversikten. Når det gjelder utfallet dødsfall av andre årsaker inkluderte dette alle dødsfall som ikke var overdose- og narkotikautløste.

Tabell 1: Beskrivelse av de inkluderte studiene (N=6)

Studie (land)	Studie design	Deltakere og setting	Forskrivning av benzodiazepiner	Utfall
Abrahamsson 2017 (Sverige) (17)	Retrospektiv kohortstudie registerbasert	N = 4 501 Kjønn; 74 % menn Alder: median 34,4 (IQR 28,7-42,1) Setting: Personer i LAR i Sverige i perioden 2005-2012 LAR-legemidler: Metadon og	N = 1 458 Legemidler: Diazepam, oxazepam, lorazepam, alprazolam, nitrazepam, flunitrazepam, triazolam, midazolam, klonazepam	Alle dødsfall, overdose- og narkotikautløste dødsfall og dødsfall andre årsaker

		buprenorfin		
		Gjennomsnittlig Oppfølgingstid: 4,8 år		
Bakker 2017 (UK) (15)	Retrospektiv Kohort studie, journal gjen- nomgang	N = 278 Kjønn; 69 % menn Alder: ikke oppgitt Setting: Et legesenter i London i perioden 1994-2014 LAR-legemidler: Metadon, buprenorfin og langtidsvirkende morfin	N = 207 Ikke spesifisert	Alle dødsfall og overdose- og nar- kotikautløste døds- fall
McCowan 2009 (Skottland) (28)	Retrospektiv kohortstudie registerbasert	N = 3 162 Kjønn: 65 % menn Alder: 16-60 år (65 % under 30 år) Setting: Innbyggere i Tayside som fikk forskrevet me- tadon mellom år 1993- 2004 LAR-legemidler: Metadon Median oppfølgingstid: 4,38 (IQR 1,92-8,12) år.	N = 1 794 Legemidler: Ikke spesifisert	Alle dødsfall, over- dose- og narkotika- utløste dødsfall
Leece 2015 (Canada) (29)	Kasus-kon- troll- studie registerbasert	N = 1 048 Kjønn: 62 % menn Alder: median intervensjon 42 (36-48) år og kontroll 39 (IQR 31-45) år Setting: LAR i Ontario i perioden 1994-2010 LAR-legemidler: Metadon	N = 116 Legemidler: Ikke spesifisert	Overdose- og nar- kotikautløste døds- fall

Macleod 2019 (UK) (18)	Retrospektiv kohortstudie registerbasert	N = 12 118 Kjønn: 67,3 % Alder: 38,8 (standardav- vik 10,4) Setting: Personer i LAR i Storbri- tannia som var regi- strert i Clinical Practice Research Datalink (CPRD) mellom 1998- 2014 LAR-legemidler: Metadon og buprenorfin Gjennomsnittlig oppføl- gingstid pr. pasient 3,4 år.	N = 5 114 Legemidler: 10 benzoiazepinpreparater (ikke spesifisert)	Alle dødsfall, over- dose- og narkotika- utløste dødsfall og dødsfall andre årsaker
Park 2019 (USA) (12)	Retrospektiv kohortstudie registerbasert	N = 63 345 Kjønn: 62 % menn Alder: 38 (standardav- vik 11) Setting: LAR i Massachusetts mellom 2012-2015 LAR legemidler: Buprenorfin Oppfølgingstid: mellom en dag og fire år	N = 15 223 Legemidler: Alprazolam, klordiazepoxid, klonazepam, klorazepat, dia- zepam, estazolam, flura- zepam, lorazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, tema- zepam og triazolam	Alle dødsfall og overdose- og nar- kotikautløste døds- fall

IQR: interquartile range

Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene

Kohortstudiene

Når det gjaldt de fem registerbaserte kohortstudiene, ble tre av studiene basert på vår vurdering av risiko for systematiske skjevheter, vurdert til å ha mangelfull/lav meto-
disk kvalitet (12;15;28) og to av studiene ble vurdert til å ha middels metodisk kvalitet
(17;18). De mest kritiske punktene var retrospektivt design, vesentlige ulikheter mel-
lom intervensjons- og kontrollgruppe eller manglende informasjon om gruppene var

sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer samt uklarhet eller manglende hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i studiens design og/eller analyse (tabell 2; vedlegg 4).

Tabell 2: Beskrivelse av metodisk kvalitet i de registerbaserte kohortstudiene (N =5)

Studie	Sp. 1	Sp. 2	Sp. 3	Sp. 4	Sp. 5	Sp. 6	Sp. 7	Sp. 8	Sp. 9	Sp. 10	Totalvurdering
Abrahamsson 2017	?	+	+	+	+	+	-	+	?	+	Middels
Bakker 2017	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	Mangelfull/lav
Macleod 2019	?	+	+	+	+	+	-	+	?	+	Middels
McCowan 2009	?	+	+	+	+	+	-	+	-	+	Mangelfull/lav
Park 2020	-	+	+	+	+	+	-	?	?	+	Mangelfull/lav

Spørsmål:

1. Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?
2. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/ populasjon?
3. Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/ populasjonen som de eksponerte?
4. Var studien prospektiv?
5. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?
6. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?
7. Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp?
8. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?
9. Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfoundere) i studiens design/og eller analyse?
10. Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert?

Ja: ■ Uklart: ■ Nei: ■

Kasus-kontrollstudie




Kasus- kontrollstudien (29) ble, basert på vår vurdering av risiko for systematiske skjevheter, vurdert til å ha middels metodisk kvalitet. I denne studien var det forskjell mellom kasus- og kontrollgruppe i viktige bakgrunnsvariabler og dette er ikke tilstrekkelig tatt hensyn til konfunderende faktorer i analysene (tabell 3; vedlegg 4).

Tabell 3: Beskrivelse av metodisk kvalitet i kasus-kontrollstudien (N = 1)

Studie	Sp. 1	Sp. 2	Sp. 3	Sp. 4	Sp. 5	Sp. 6	Sp. 7	Sp. 8	Totalvurdering
Leece 2015	+	-	+	+	?	+	+	+	Middels

Spørsmål:

1. Var kasus- og kontrollpersoner hentet fra sammenliknbare befolkningsgrupper?
2. Er gruppene (kasus og kontroll) sammenliknbare i forhold til viktige forvekslingsfaktorer (konfoundere)?
3. Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet og/eller diagnosen validert?
4. Er det tydelig at kontrollgruppen var fri for den aktuelle tilstanden?
5. Har forfatterne tatt hensyn til viktige forvekslingsfaktorer i studiens design og/eller analyse?
6. Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert på samme måte i kasus- og kontrollgruppen?
7. Var den som målte eksposisjonen blindet mht. hvem som var kasus eller kontroll (og spiller det ev. noen rolle om forskeren var blindet eller ikke)?
8. Var responsraten (svarprosenten) tilstrekkelig i begge grupper?

Ja:  Uklart:  Nei: 

Effekter av forskrivning av benzodiazepiner på dødelighet

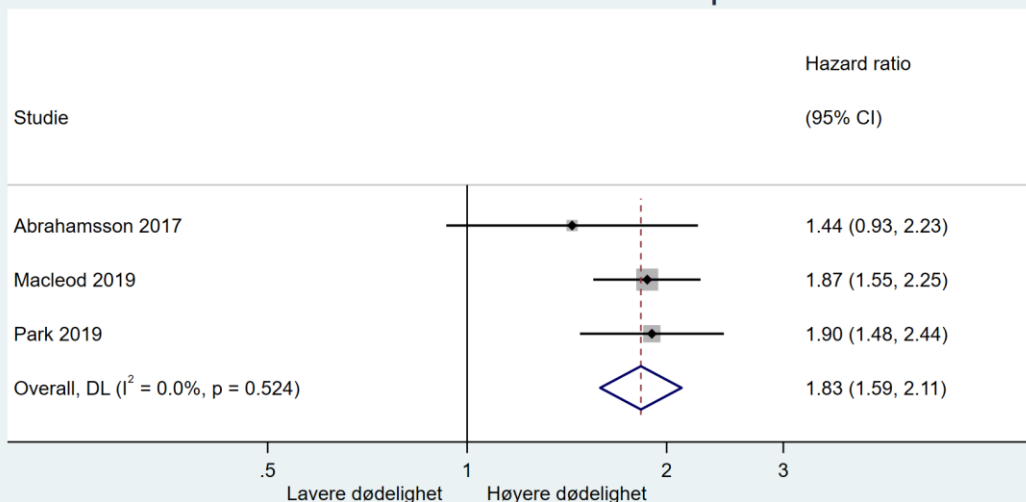
Vi undersøkte effekt av forskrivning av benzodiazepiner på følgende utfall: Alle dødsfall, overdose- og narkotikautløste dødsfall og dødsfall relatert til andre årsaker. Vi presenterer resultatene og våre GRADE-vurderinger for hvert av utfallene nedenfor. Vi har beregnet risiko for dødsfall i LAR-perioden og i hele observasjonsperioden (i og utenfor LAR) separat. I de fleste inkluderte studiene var det ikke mulig å hente ut observasjonstid (person-år) på gruppenivå, og dermed ikke mulig å beregne dødelighetsrater. Vi har i stedet beregnet risiko i prosent av antall personer i hver gruppe. Dette tallet er svært avhengig av lengden på observasjonstiden i de ulike studiene. For eksempel kan vi forvente flere dødsfall i en studie med lang observasjonstid (mange person-år) sammenlignet med en studie med kort observasjonstid (få person-år), og tallene er ikke helt sammenliknbare på tvers av de ulike studiene. Beregningene for absolutt risiko nedenfor bør derfor tolkes med forsiktighet.

Dødsfall av alle årsaker

Dødsfall av alle årsaker i LAR-perioden

For dødsfall av alle årsaker i LAR-perioden, oppga tre studier tilstrekkelig informasjon til at vi kunne sammenstille resultatene i en metaanalyse (12;17;18). Blant dem som fikk forskrevet benzodiazepiner døde 574 av 21 855 (2,6 %) sammenlignet med 808 av 58 109 (1,4 %) blant dem som ikke fikk forskrevet benzodiazepiner (HR 1,83; 95 % KI 1,59 til 2,11) (Figur 2). I Macleod 2019 (18) inkluderte observasjonsperioden også inn til ett år etter avsluttet LAR. Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten (vedlegg 5). Resultatet var tilnærmet likt i sensitivitetsanalyse begrenset til studier med middels metodisk kvalitet (HR 1,77; 95 % KI 1,44 til 2,18).

Dødsfall av alle årsaker i LAR-perioden



Forvekslingsfaktorer som de inkluderte studier justerte for:

Abrahamsson 2017: alder, kjønn, innleggelse for ikke-fatal overdose, psykiatrisk innleggelse, innleggelse for selvmordsforsøk, LAR-status, og forskrivning av z-hypnotika og pregabalin

Macleod 2019: alder, kjønn, behandlingsår, komorbiditet, region (Storbritannia), LAR-legemiddel, LAR-status, «off treatment» forskrivning av benzodiazepiner, z-hypnotika og gabapentinoider, og samtidig forskrivning av z-hypnotika og gabapentinoider.

Park 2019: kjønn, alder, Medicaid forsikringsstatus, angst, depresjon, bipolar/psykiatrisk lidelse, mottak av selektive serotoninreopptakshemmere, utskrivelse fra akuttmottak, observasjon eller innleggelse med psykiisk diagnosekode, buprenorfindose

Figur 2. Død av alle årsaker i LAR-perioden

Én studie oppga ikke hazard ratio og kunne derfor ikke inngå i metaanalysen. Bakker 2017 (15) så også på sammenhengen mellom forskrivning av benzodiazepiner og dødsfall av alle årsaker i LAR.

Pasientene ble delt inn i tre grupper; ingen forskrivning av benzodiazepiner, sporadisk forskrivning av benzodiazepiner og vedlikeholdsbehandling med benzodiazepiner. I løpet LAR-perioden døde 10 av 127 (7,9 %) i gruppen som fikk vedlikeholdsbehandling med benzodiazepiner, 1 av 80 (1,3 %) i gruppen som fikk sporadisk forskrivning av benzodiazepiner og 4 av 71 (5,6%) i gruppen som ikke fikk forskrevet benzodiazepiner. Dødelighet per 100 personår i behandling var 1,31 i gruppen som fikk forskrevet benzodiazepiner og 1,79 i gruppen som ikke fikk forskrevet benzodiazepiner (RR 0,73; 95 % KI 0,21 til 3,18) (Tabell 4). Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten (Vedlegg 5).

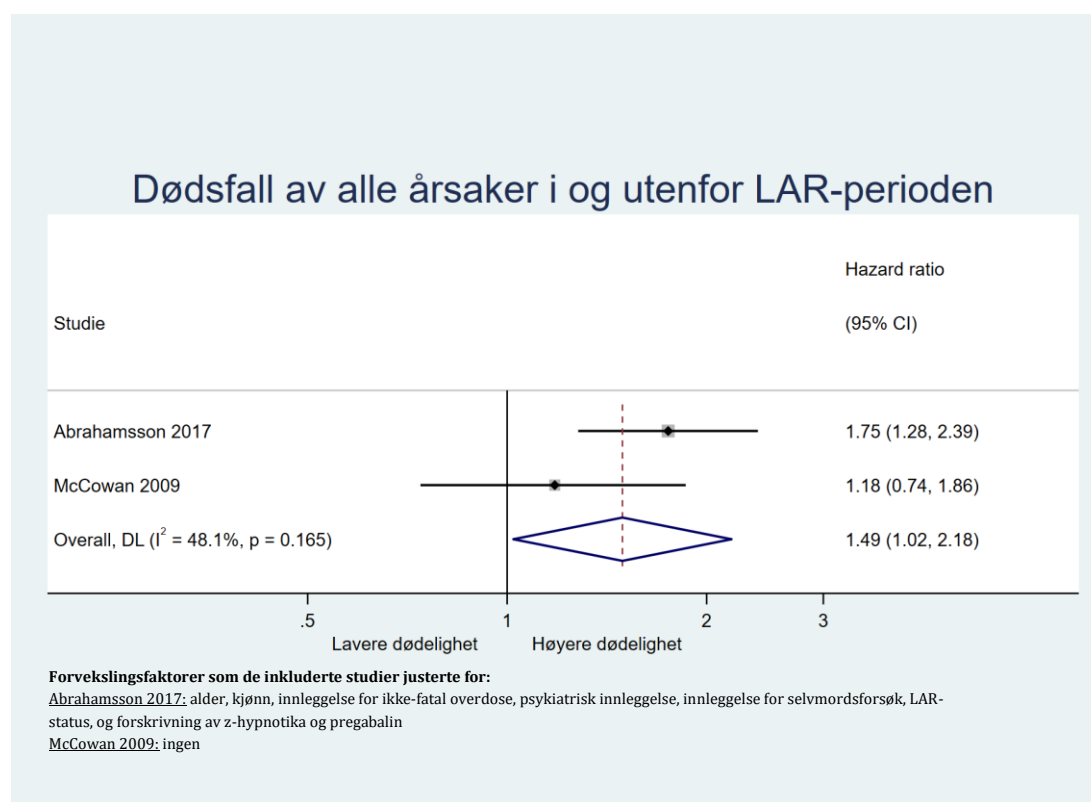
Tabell 4: Død alle årsaker i LAR perioden

Forskrivning av benzodiazepiner	Antall	Antall dødsfall, alle årsaker	Dødsfall, per 100 personår i behandling	RR (95 % KI)
Ingen	71	4	1,79	1 (ref.)
Sporadisk	80	1	0,33	0,18 (0,04 til 1,87)
Vedlikeholdsbehandling	127	10	1,31	0,73 (0,21 til 3,18)

KI: konfidensintervall; **RR:** rate ratio

Dødsfall av alle årsaker i og utenfor LAR-perioden

For dødsfall av alle årsaker i og utenfor LAR-perioden oppga to studier tilstrekkelig informasjon til at vi kunne sammenstille resultatene i en metaanalyse (17;28). Blant dem som fikk forskrevet benzodiazepiner døde 298 av 3 252 (9,2 %) sammenlignet med 238 av 3 627 (6,6 %) blant dem som ikke fikk forskrevet benzodiazepiner (HR 1,49; 95 % KI 1,02 til 2,18) (Figur 3). Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten (vedlegg 5). Den ene studien, McCowan 2009 (28) (høy risiko for systematiske skjevheter) oppga kun ujusterte effektestimater, og disse skiller seg noe fra Abrahamsson et al. (middels risiko for systematiske skjevheter) som tok høyde for flere forvekslingsfaktorer i sine analyser.



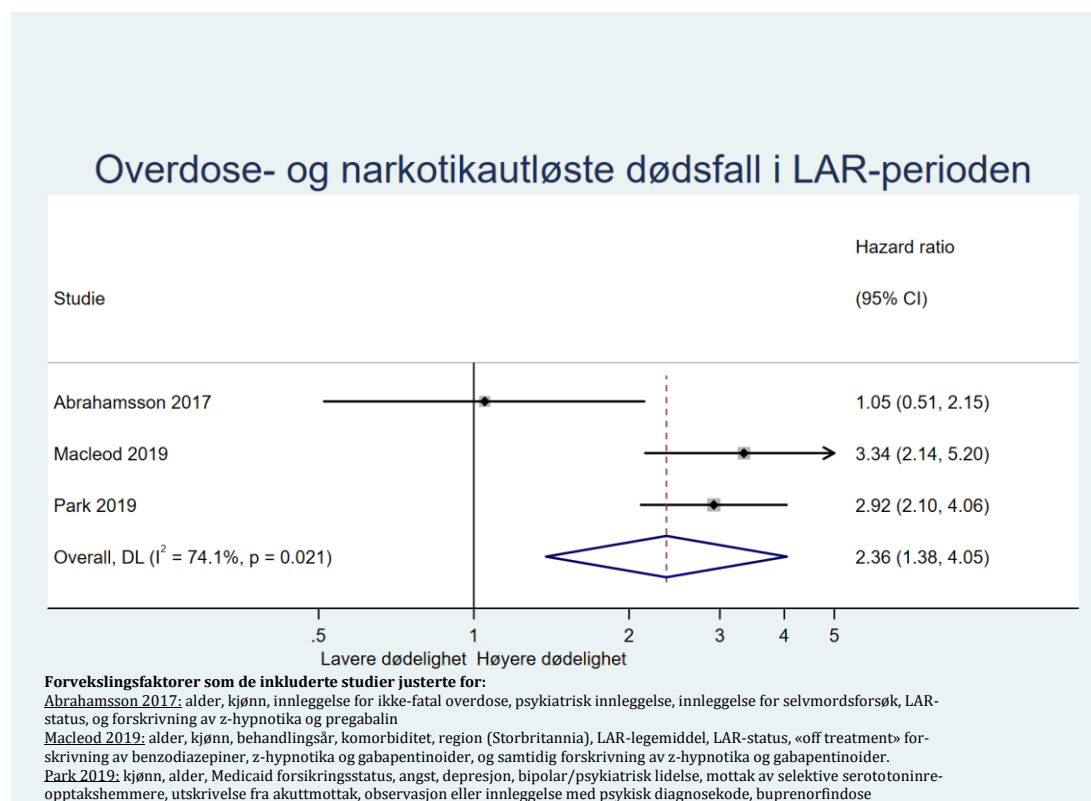
Figur 3. Død av alle årsaker i og utenfor LAR-perioden

Overdose- og narkotikautløste dødsfall

Overdose- og narkotikautløste dødsfall i LAR-perioden

For overdose- og narkotikautløste dødsfall i LAR-perioden, oppga tre studier tilstrekkelig informasjon som gjorde at vi kunne sammenstille resultatene i en metaanalyse (12;17;18). Blant dem som fikk forskrevet benzodiazepiner døde 198 av 19 598 (1,0 %) sammenlignet med 291 av 55 354 (0,5 %) blant dem som ikke fikk forskrevet benzodiazepiner (HR 2,36; 95 % KI 1,38 til 4,05) (Figur 4). For Macleod 2009 (18) var dødsårsak oppgitt kun hos et utvalg ($n=7\ 106$) av pasientene, og det er disse som inngår i denne analysen. I denne studien inkluderte observasjonsperioden også inntil et år etter avsluttet behandling. Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne

effekten (vedlegg 5). I sensitivitetsanalyse, begrenset til studier av middels metodisk kvalitet, var HR 1,94 (95 % KI 0,63 til 6,02).



Figur 4. Overdose- og narkotikautløste dødsfall i LAR-perioden

To studier kunne ikke inkluderes i metaanalyse for dette utfallet, den ene var en kasus-kontrollstudie som oppga odds ratio (29) og den andre oppga ikke tilstrekkelig informasjon (15).

Leece 2015 (29) undersøkte sammenheng mellom forskrivning av benzodiazepiner og overdoserelatert død hos personer i LAR i en kasus-kontrollstudie. Blant de som døde fikk 116 av 175 (66,3 %) forskrevet benzodiazepiner og blant de som ikke døde fikk 359 av 873 (41,1 %) forskrevet benzodiazepiner (OR 1,6; 95 % KI 1,1 til 2,5). Variabelen for forskrivning av psykofarmaka er basert på resept siste år før død og det er ikke presisert om forskrivning dekket tidsrommet da pasienten døde. Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten (vedlegg 5).

Bakker 2017 (15) så også på sammenhengen mellom forskrivning av benzodiazepiner og overdose- og narkotikautløst død i LAR. Pasientene ble delt inn i tre grupper; ingen forskrivning av benzodiazepiner, sporadisk forskrivning av benzodiazepiner og vedlikeholdsbehandling med benzodiazepiner. Forekomsten av overdose- og narkotikautløst død i løpet av LAR-perioden var tre av 127 (2,4 %) i gruppen som fikk vedlikeholdsbehandling med benzodiazepiner, ingen i gruppen som fikk sporadisk forskrivning av benzodiazepiner og to av 71 (2,8%) i gruppen som ikke fikk forskrevet benzodiazepiner. Rate per 100 personår i behandling var 0,39 i gruppen som fikk forskrevet benzodiazepiner og 0,90 i gruppen som ikke fikk forskrevet benzodiazepiner (RR 0,44;

95 % KI 0,05 til 5,24) (Tabell 5). Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

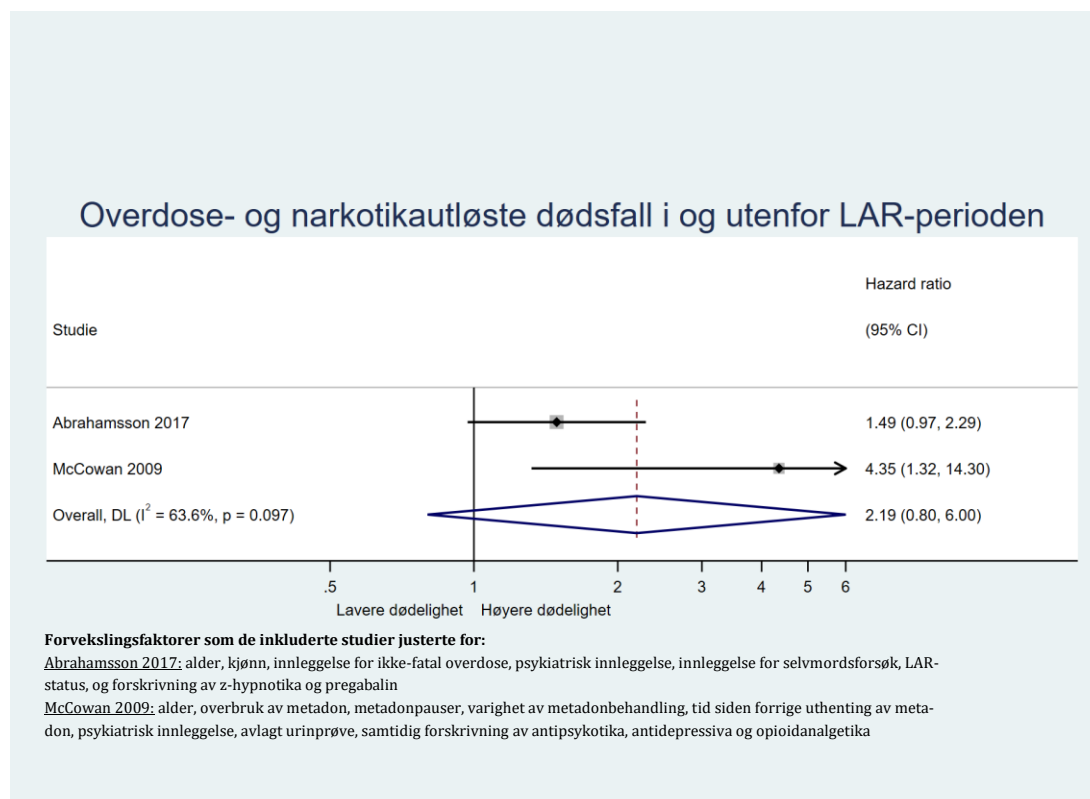
Tabell 5: Overdose- og narkotikautløste dødsfall i LAR perioden

Forskrivning av benzodiazepiner	Antall	Antall overdose- og narkotikautløste dødsfall	Overdose- og narkotikautløste dødsfall, per 100 personår i behandling	RR (95 % KI)
Ingen	71	2	0,90	1 (ref.)
Sporadisk	80	0	-	-
Vedlikeholdsbehandling	127	3	0,39	0,44 (0,05 til 5,24)

KI: konfidensintervall; **RR:** rate ratio

Overdose- og narkotikautløste dødsfall i og utenfor LAR-perioden

For overdose- og narkotikautløste dødsfall i og utenfor LAR-perioden, oppga to studier tilstrekkelig informasjon til at vi kunne sammenstille resultatene i en metaanalyse (17;28). Blant dem som fikk forskrevet benzodiazepiner døde 102 av 3 252 (3,1 %) sammenlignet med 122 av 3 627 (3,4 %) blant dem som ikke fikk forskrevet benzodiazepiner (HR 2,19; 95 % KI 0,80 til 6,00) (Figur 5). Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten (vedlegg 5). Når vi kun ser på studien med middels metodisk kvalitet, var HR 1,49 (95 % KI 0,97 til 2,29).

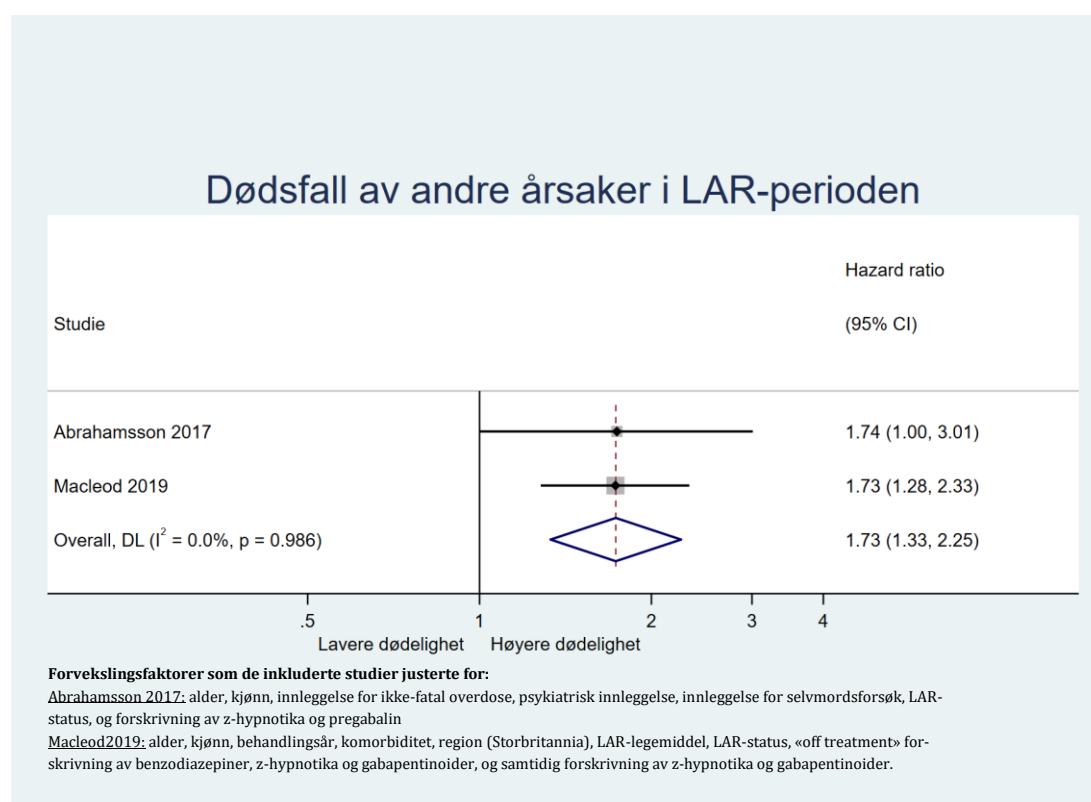


Figur 5. Overdose- og narkotikautløste dødsfall i og utenfor LAR-perioden

Dødsfall av andre årsaker

Dødsfall av andre årsaker i LAR-perioden

For dødsfall av andre årsaker i LAR-perioden, oppga to av studiene tilstrekkelig informasjon til at vi kunne sammenstille resultatene i en metaanalyse (17;18). Blant dem som fikk forskrevet benzodiazepiner døde 200 av 4 315 (4,6 %) sammenlignet med 248 av 7 292 (3,4 %) blant dem som ikke fikk forskrevet benzodiazepiner (HR 1,73; 95 % KI 1,33 til 2,25) (Figur 6). I Macleod 2019 (18) var dødsårsak oppgitt kun hos et utvalg (n=7106) av pasientene, og det er disse som inngår i denne analysen. Vi har svært liten tillit til at effektestimaten ligger nær den sanne effekten (vedlegg 5).

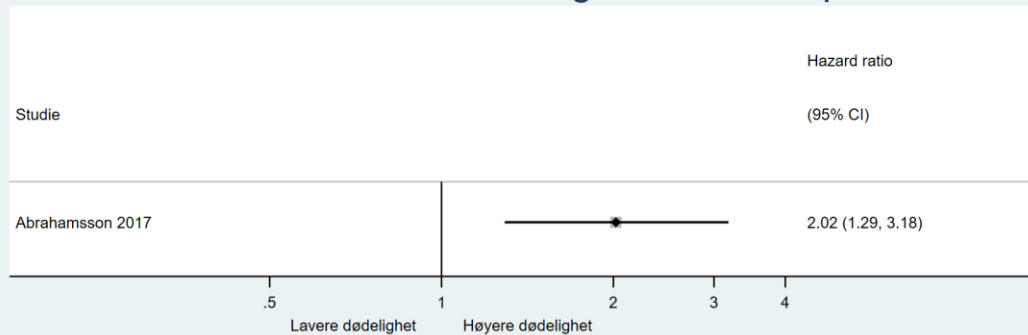


Figur 6. Dødsfall av andre årsaker i LAR-perioden

Dødsfall av andre årsaker i og utenfor LAR-perioden

Det var kun én studie som oppga resultater for dødsfall av andre årsaker i og utenfor LAR-perioden (17). Blant dem som fikk forskrevet benzodiazepiner døde 66 av 1 458 (4,5 %) sammenlignet med 97 av 3 043 (3,2 %) blant dem som ikke fikk forskrevet benzodiazepiner (HR 2,02; 95 % KI 1,29 til 3,18) (Figur 7). Vi har svært liten tillit til at effektestimaten ligger nær den sanne effekten (vedlegg 5).

Dødsfall av andre årsaker i og utenfor LAR-perioden



Forvekslingsfaktorer studien justerte for:

Abrahamsson 2017: alder, kjønn, innleggelse for ikke-fatal overdose, psykiatrisk innleggelse, innleggelse for selvmordsforsøk, LAR-status, og forskrivning av z-hypnotika og pregabalin

Figur 7. Dødsfall av andre årsaker i og utenfor LAR-perioden

Diskusjon

Hovedfunn

Vi inkluderte seks studier (fordelt på åtte publikasjoner), publisert mellom 2009 og 2019, som belyste problemstillingen (12;15;17;18;27-30). Fem av studiene var retrospektive registerbaserte kohortstudier, og en var en registerbasert kasus-kontrollstudie. Studiene ble gjennomført i England, Skottland, Sverige, Canada og USA og hadde til sammen 84 452 deltagere.

For utfallene dødsfall av alle årsaker i LAR-perioden og i hele observasjonsperioden, antydte resultatene at forskrivning av benzodiazepiner er forbundet med høyere dødelighet, sammenlignet med ingen forskrivning av benzodiazepiner.

For utfallene overdose- og narkotikautløste dødsfall i LAR-perioden og i hele observasjonsperioden antydte resultatene at forskrivning av benzodiazepiner er forbundet med høyere dødelighet, sammenlignet med ingen forskrivning av benzodiazepiner.

For utfallene dødsfall av andre årsaker i LAR-perioden og i hele observasjonsperioden antydte resultatene at forskrivning av benzodiazepiner er forbundet med høyere dødelighet, sammenlignet med ingen forskrivning av benzodiazepiner.

Vi har imidlertid svært lav tillit til disse resultatene. Det er uvisst om det i virkeligheten er noen forskjell i effekt mellom gruppene, og i hvilken retning eventuelle forskjeller peker.

Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og anvendelig?

Hensikten med denne systematiske oversikten var å undersøke effekten av forskrivning av benzodiazepiner ved benzodiazepinavhengighet på dødelighet hos personer i LAR. Vi var primært interessert i studier hvor pasientene hadde benzodiazepinavhengighet, men inkluderte også studier hvor benzodiazepinavhengighet ikke var beskrevet. Kun én av de seks inkluderte studiene handlet om behandling med benzodiazepiner i forbindelse med benzodiazepinavhengighet.

Alle de inkluderte studiene var observasjonsstudier som kun viser assosiasjoner mellom eksposisjon og utfall og påviser ikke kausalitet. Hvorvidt forskrivning av benzodiazepiner er en markør for økt sårbarhet for død, eller en årsak til økt død, avklares ikke i denne oversikten.

Kan vi stole på kunnskapsgrunlaget?

Vi har svært lav tillit til effektestimaterne i denne oversikten. Dette innebærer at vi har svært lav tillit til at effektestimaterne viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene. En del av grunnen til dette er at alle de inkluderte studiene var observasjonsstudier, og disse starter på "lav tillit" når vi vurderer tillit til effektestimater fordi faren for å feilbedømme effekten er større enn ved randomiserte forsøk. Vi nedgraderte i tillegg ytterligere for høy risiko for systematiske skjevheter, manglende samsvar i resultater på tvers av enkeltstudier, manglende generaliserbarhet til norske forhold, og manglende presisjon (vedlegg 5).

Begrensninger ved denne systematiske oversikten

Denne systematiske oversikten er basert på et grundig litteratursøk etter studier publisert frem til juni 2021 ved hjelp av en eksplisitt søkestrategi, og vi har gjort parvise, uavhengige vurderinger og brukt maskinlæring for å vurdere studienes relevans i henhold til inklusjonskriteriene. Vi har også forhørt oss med fageksperter om de har kjennskap til relevante studier. Vi kan likevel ha gått glipp av studier der LAR-medikamenter, benzodiazepiner og dødelighet ikke er nevnt i tittel eller sammendrag, men anser det som sannsynlig at vi har identifisert det som finnes av aktuelle studier innenfor perioden for vårt litteratursøk.

Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene samt vår tillit til effektestimaterne på en systematisk og transparent måte ved hjelp av anerkjente verktøy. Vi har også kvalitetssikret den systematiske oversikten ved å inkludere fagfellevurderinger fra to eksterne fagfeller som er eksperter innen fagområdet, samt en intern fagfelle med metodisk ekspertise.

Alle de inkluderte studiene var observasjonsstudier. Sammenlignet med randomiserte kontrollerte studier, så er observasjonsstudier mer utsatt for systematiske skjevheter. For eksempel vil forvekslingsfaktorer, med mindre de er tatt høyde for i analysene, kunne påvirke resultatene. Observasjonsstudier kan imidlertid aldri korrigere for umålte eller ukjente forvekslingsfaktorer. Alle studiene var retrospektive i form av at studiene er utført etter at utfallet har oppstått, og forskerne ser tilbake i tid. På tross av et retrospektivt studiedesign, så var eksposisjonen målt før utfallet oppsto i tid i studiene siden registerdataene allerede var samlet inn. Samtlige studier var basert på registerdata. Sammenlignet med prospektive kohortstudier så er registerbaserte studier mer utsatt for skjevheter relatert til innsamling av data og datakvalitet da registrene gjerne er opprettet med andre formål enn forskning (31).

Når det gjelder forevekslingsfaktorer, så har de inkluderte studiene tatt høyde for litt ulike utvalg i sine analyser, noe som kan ha påvirket effektestimaterne i enkeltstudiene og resultatene av våre meta-analyser. Flere av studiene justerte ikke for antatt viktige faktorer som komorbiditet, LAR-status, psykisk tilstand og alvorlighet av ruslidelse. Samtlige inkluderte studier var basert på registre. En svakhet ved registerbaserte studier er at de ofte har begrenset informasjon om forevekslingsfaktorer (31).

Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier

FHI utførte i 2016 en systematisk oversikt for å oppsummere effekten av å forskrive benzodiazepiner til personer som mottar LAR (16). Her ble det ikke identifisert kontrollerte studier som undersøkte effekter og konsekvenser av samtidig forskrivning av benzodiazepiner til personer i LAR. Vi har ikke identifisert andre systematiske oversikter som ser på sammenhengen mellom forskrivning av benzodiazepiner til personer i LAR og dødelighet.

Selv om vi i denne rapporten har identifisert og oppsummert flere aktuelle studier, er kunnskapsgrunnlaget fortsatt mangelfullt og det er behov for randomiserte studier på området.

Resultatenes betydning for praksis

Resultatene i denne systematiske oversikten gir et uklart bilde av effekt på dødelighet ved forskrivning av benzodiazepiner ved benzodiazepinavhengighet hos personer i LAR.

Flere av de inkluderte studiene ble vurdert til å ha høy risiko for systematiske skjevheter og det er uklart hvor representative utvalgene i de inkluderte studiene er i forhold til norske personer i LAR. Det er usikkert hvor sammenliknbar norsk LAR er med LAR i andre land, særlig når det gjelder hvor tett oppfølging pasientene får både når det gjelder rusrelaterte spørsmål og andre helse- og sosiale problemer. Studiene fant sted i henholdsvis Sverige, Skottland, Canada, England og USA. Ulike strukturer og innhold i de ulike LAR-programmene kan spille inn på resultatene. Risiko for død vil kunne variere mellom LAR-programmer avhengig av kjennetegn ved populasjonen og hvordan de ulike LAR-programmet er organisert.

Funnene fra denne systematiske oversikten må ses i sammenheng med forskning på andre utfall av behandlingen enn mortalitet som f.eks. retensjon i behandling, behandlingstilfredshet, psykisk helse og livskvalitet samt klinisk erfaring, brukernes erfaringer og preferanser og eventuelt andre hensyn.

Kunnskapshull

Alle studiene vi identifiserte var retrospektive observasjonsstudier. Kun én av studiene handlet om forskrivning av benzodiazepiner som vedlikeholdsbehandling av personer i

LAR med benzodiazepinavhengighet, og det er behov for studier som ser på effekt av slik vedlikeholdsbehandling. Det mangler randomiserte studier som sammenlikner forskrivning av benzodiazepiner med å ikke forskrive benzodiazepiner til personer i LAR.

Konklusjon

De samlede resultatene fra studiene antyder at forskrivning av benzodiazepiner er forbundet med høyere dødelighet målt i LAR og i hele observasjonsperioden. Vi har imidlertid svært lav tillit til resultatene og det er usikkert om forskrivning av benzodiazepiner har effekt på mortalitet blant personer i LAR, uansett dødsårsak, da det forskningsbaserte kunnskapsgrunnlaget er for mangelfullt til å kunne vurdere effekten.

Referanser

1. Lobmaier P, Skeie I, Lillevold P, Waal H, Bussesund K, Clausen T. Statusrapport 2020. LAR behandling under første året med Covid-19 pandemi. Senter for rus- og avhengighetsforskning, SERAF; 2021. SERAF RAPPORT 4/2021. Tilgjengelig fra: <https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rappporter/2021/seraf-rapport-nr-4-2021-statusrapport-2020.pdf>
2. Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;(5).
3. Kornør H, Bjørndal A, Welle-Strand G. Medikamentell behandling av opiatavhengighet. Rapport fra Kunnskapscenteret 2006.
4. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;(3).
5. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor R, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries 2007.
6. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Helsedirektoratet Oslo; 2010.
7. Norsk Helseinformatikk. Benzodiazepinernhi.no[oppdatert 2. mai 2018; lest 28. mai]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/psykisk-helse/legemidler/benzodiazepiner/?hp=true>
8. Helsedirektoratet. Vanedannende legemidler. Nasjonal veileder[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/vanedannende-legemidler>
9. Lobmaier P, Skeie I, Pål Lillevold, Waal H, Bussesund K, Clausen T. SERAF RAPPORT 1/2020. Statusrapport 2019. Nye medisiner - nye muligheter? Senter for rus- og avhengighetsforskning, SERAF og Nasjonal kompetansetjeneste for tverrfaglig spesialisert rusbehandling (TSB); 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rappporter/2020/seraf-rapport-nr-1-2020-statusrapport-2019.pdf>
10. Sun EC, Dixit A, Humphreys K, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *bmj* 2017;356.
11. Jones CM, McAninch JK. Emergency Department Visits and Overdose Deaths From Combined Use of Opioids and Benzodiazepines. *American Journal of Preventive Medicine* 2015;49(4):493-501.
12. Park TW, Larochelle MR, Saitz R, Wang N, Bernson D, Walley AY. Associations between prescribed benzodiazepines, overdose death and buprenorphine discontinuation among people receiving buprenorphine. *Addiction* 2020;115(5):924-32.

13. Bramness JG, Kornør H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug and alcohol dependence* 2007;90(2-3):203-9.
14. Andersson L, Johnson B. Patient choice as a means of empowerment in opioid substitution treatment: a case from Sweden. *Drugs: Education, Prevention and Policy* 2020;27(2):105-17.
15. Bakker A, Streef E. Benzodiazepine maintenance in opiate substitution treatment: good or bad? A retrospective primary care case-note review. *Journal of Psychopharmacology* 2017;31(1):62-6.
16. Ding Y, Mosdøl A, Hov L, Straumann GSH, Vist GE. The effects of concurrent prescription of benzodiazepines for people undergoing opioid maintenance treatment: a systematic review. 2016.
17. Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment—a nation-wide register-based open cohort study. *Drug and alcohol dependence* 2017;174:58-64.
18. Macleod J, Steer C, Tilling K, Cornish R, Marsden J, Millar T, et al. Prescription of benzodiazepines, z-drugs, and gabapentinoids and mortality risk in people receiving opioid agonist treatment: Observational study based on the UK Clinical Practice Research Datalink and Office for National Statistics death records. *PLoS medicine* 2019;16(11):e1002965.
19. Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet. *Metodeboken oppdatert juli 2021*. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2021.
20. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: John Wiley & Sons; 2019.
21. Clarivate. *EndNote [software] version X9*. Clarivate; 2020.
22. Thomas J, Brunton J, Graziosi S. *EPPI-Reviewer 4: software for research synthesis*. EPPI-Centre Software. London: Social Science Research Unit, UCL Institute of Education.; 2010.
23. Microsoft Corporation. *Microsoft Excel*, Available from: <https://office.microsoft.com/excel>. 2016.
24. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 17*. College Station, TX. StataCorp LLC; 2021.
25. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. *GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(4):383-94.
26. *GRADEpro G. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]*. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available at: grade.org Accessed January 2016;4.
27. Cousins G, Teljeur C, Motterlini N, McCowan C, Dimitrov BD, Fahey T. Risk of drug-related mortality during periods of transition in methadone maintenance treatment: a cohort study. *J Subst Abuse Treat* 2011;41(3):252-60.
28. McCowan C, Kidd B, Fahey T. Factors associated with mortality in Scottish patients receiving methadone in primary care: retrospective cohort study. *BMJ: British Medical Journal* 2009;338(7710):No Pagination Specified.
29. Leece P, Cavacuiti C, Macdonald EM, Gomes T, Kahan M, Srivastava A, et al. Predictors of Opioid-Related Death During Methadone Therapy. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2015;57:30-5.
30. Steer CD, Macleod J, Tilling K, Lim AG, Marsden J, Millar T, et al. *NIHR Journals Library* 2019;1:1.
31. Thygesen LC, Ersbøll AK. When the entire population is the sample: strengths and limitations in register-based epidemiology. *Eur J Epidemiol* 2014;29(8):551-8.

Vedlegg 1: Søkestrategi

[Tekst Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to June 25, 2021>
Search date: 2021-06-28

- 1 "Opiate substitution treatment"/ or "Opioid-Related Disorders"/dt (6045)
- 2 ((replacement or substitution or agonist or maintenance or medicationassisted or "medication assisted") adj (therap* or treatment* or program*)).ti,ab,kf. (90873)
- 3 or/1-2 (94236)
- 4 "Methadone"/ or "Buprenorphine"/ or Morphine/ or methadyl acetate/ or Buprenorphine, Naloxone Drug Combination/ or levomethadone/ (54394)
- 5 (methadon* or metadon* or Buprenorphin* or Buprenorfin* or levomethadon* or levamethadon* or levametadon* or levometadon* or levadon* or levothyl or "slow release oral morphine" or "sustained relaease oral morphine" or srom).ti,ab,kw,kf. (20169)
- 6 or/4-5 (60521)
- 7 exp Benzodiazepines/ (66543)
- 8 (benzodiazepin* or clonazepam* or diazepam* or Clotiazepam* or Cloxazolam* or Tofizopam* or Bentazepam* or lorazepam* or flurazepam* or nitrazepam* or flunitrazepam* or estazolam* or triazolam* or lormetazepam* or temazepam* or midazolam* or brotizolam* or quazepam* or loprazolam* or doxefazepam* or cinolazepam* or remimazolam* or nimetazepam*).ti,ab,kf. (68799)
- 9 or/7-8 (95285)
- 10 Death/ or Mortality/ or exp Drug Overdose/ or Fatal Outcome/ or Mortality, Premature/ (143036)

11 ((benzodiazepin* or clonazepam* or diazepam* or Clotiazepam* or Cloxazolam* or Tofizopam* or Bentazepam* or lorazepam* or flurazepam* or nitrazepam* or flunitrazepam* or estazolam* or triazolam* or lormetazepam* or temazepam* or midazolam* or brotizolam* or quazepam* or loprazolam* or doxefazepam* or cinolazepam* or remimazolam* or nimetazepam*) adj5 (death* or mortal* or overdos* or overdos*)).ti,ab,kf. (646)

12 (7 and 10) or 11 (1253)

13 exp Prescriptions/ or (prescrip* or prescrib* or illegal or illicit or concomitant or concurrent or combin* or co-ingest* or coingest*).ti,ab,kf. (2451356)

14 12 and 13 (458)

15 (3 or 6) and 9 (3289)

16 14 or 15 (3677)

Database: Embase <1974 to 2021 June 25>

Search date: 2021-06-28

1 *opiate substitution treatment/ or *opiate addiction/dt (4948)

2 ((replacement or substitution or agonist or maintenance or medicationassisted or "medication assisted") adj (therap* or treatment* or program*)).ti,ab,kw. (143647)

3 or/1-2 (146426)

4 *methadone treatment/ or *methadone/ or *methadone plus naloxone/ or *buprenorphine plus naloxone/ or *buprenorphine/ or *morphine/ or *levomethadone/ (61944)

5 (methadon* or metadon* or Buprenorphin* or Buprenorfin* or levomethadon* or levamethadon* or levametadon* or levometadon* or levadon* or levothyl or "slow release oral morphine" or "sustained relaease oral morphine" or srom).ti,ab,kw. (27393)

6 or/4-5 (72764)

7 exp *benzodiazepine/ (8076)

8 (benzodiazepin* or clonazepam* or diazepam* or Clotiazepam* or Cloxazolam* or Tofizopam* or Bentazepam* or lorazepam* or flurazepam* or nitrazepam* or flunitrazepam* or estazolam* or triazolam* or lormetazepam* or temazepam* or midazolam*

or brotizolam* or quazepam* or loprazolam* or doxefazepam* or cinolazepam* or remimazolam* or nimetazepam*).ti,ab,kw. (98355)

9 or/7-8 (100538)

10 *death/ or *mortality/ or *drug overdose/ (126093)

11 ((benzodiazepin* or clonazepam* or diazepam* or Clotiazepam* or Cloxazolam* or Tofizopam* or Bentazepam* or lorazepam* or flurazepam* or nitrazepam* or flunitrazepam* or estazolam* or triazolam* or lormetazepam* or temazepam* or midazolam* or brotizolam* or quazepam* or loprazolam* or doxefazepam* or cinolazepam* or remimazolam* or nimetazepam*) adj5 (death* or mortal* or overdos* or overdos*).ti,ab,kw. (990)

12 (7 and 10) or 11 (1096)

13 *prescription/ or (prescrip* or prescrib* or illegal or illicit or concomitant or concurrent or combin* or co-ingest* or coingest*).ti,ab,kw. (3233465)

14 12 and 13 (465)

15 (3 or 6) and 9 (3930)

16 14 or 15 (4327)

17 limit 16 to embase (2980)

Database: APA PsycInfo <1806 to June Week 3 2021>

Search date: 2021-06-28

1 methadone maintenance/ (3688)

2 ((replacement or substitution or agonist or maintenance or medicationassisted or "medication assisted") adj (therap* or treatment* or program*).tw,id. (12624)

3 or/1-2 (14208)

4 methadone/ or buprenorphine/ or morphine/ (10378)

5 (methadon* or metadon* or Buprenorphin* or Buprenorfin* or levomethadon* or levamethadon* or levametadon* or levometadon* or levadon* or levothyll or "slow release oral morphine" or "sustained relaease oral morphine" or srom).tw,id. (9776)

6 or/4-5 (16458)

7 exp benzodiazepines/ (10936)

8 (benzodiazepin* or clonazepam* or diazepam* or Clotiazepam* or Cloxazolam* or Tofizopam* or Bentazepam* or lorazepam* or flurazepam* or nitrazepam* or flunitrazepam* or estazolam* or triazolam* or lormetazepam* or temazepam* or midazolam* or brotizolam* or quazepam* or loprazolam* or doxefazepam* or cinolazepam* or remimazolam* or nimetazepam*).tw,id. (18653)

9 or/7-8 (20000)

10 "death and dying"/ or mortality rate/ or mortality risk/ or drug overdoses/ (40367)

11 ((benzodiazepin* or clonazepam* or diazepam* or Clotiazepam* or Cloxazolam* or Tofizopam* or Bentazepam* or lorazepam* or flurazepam* or nitrazepam* or flunitrazepam* or estazolam* or triazolam* or lormetazepam* or temazepam* or midazolam* or brotizolam* or quazepam* or loprazolam* or doxefazepam* or cinolazepam* or remimazolam* or nimetazepam*) adj5 (death* or mortal* or overdos* or overdos*).tw,id. (192)

12 (7 and 10) or 11 (246)

13 "prescribing (drugs)"/ or exp Prescriptions/ or (prescrip* or prescrib* or illegal or illicit or concomitant or concurrent or combin* or co-ingest* or coingest*).tw,id. (347609)

14 12 and 13 (146)

15 (3 or 6) and 9 (912)

16 14 or 15 (1034)

Database: The Cochrane Library

Search date: 2021-06-28

#1 MeSH descriptor: [Opiate Substitution Treatment] explode all trees 328

#2 MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees and with qualifier(s): [drug therapy - DT] 623

- #3 ((replacement or substitution or agonist or maintenance or medicationassisted or "medication assisted") NEXT (therap* or treatment* or program*)):ti,ab,kw 24276
- #4 #1 or #2 or #3 24638
- #5 MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees 1284
- #6 MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees 1176
- #7 MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees 151
- #8 MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees 5076
- #9 (methadon* or metadon* or Buprenorphin* or Buprenorfin* or levomethadon* or levamethadon* or levametadon* or levometadon* or levadon* or levothyl or "slow release oral morphine" or "sustained relaease oral morphine" or srom):ti,ab,kw 5083
- #10 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 9909
- #11 MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees 9739
- #12 (benzodiazepin* or clonazepam* or diazepam* or Clotiazepam* or Cloxazolam* or Tofizopam* or Bentazepam* or lorazepam* or flurazepam* or nitrazepam* or flunitrazepam* or estazolam* or triazolam* or lormetazepam* or temazepam* or midazolam* or brotizolam* or quazepam* or loprazolam* or doxefazepam* or cinolazepam* or remimazolam* or nimetazepam*):ti,ab,kw 20239
- #13 #11 or #12 21558
- #14 (#4 or #10) and #13 719
- #15 MeSH descriptor: [Death] this term only 201
- #16 MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees 13514
- #17 MeSH descriptor: [Drug Overdose] explode all trees 169
- #18 #15 or #16 or #17 13867
- #19 ((benzodiazepin* or clonazepam* or diazepam* or Clotiazepam* or Cloxazolam* or Tofizopam* or Bentazepam* or lorazepam* or flurazepam* or nitrazepam* or flunitrazepam* or estazolam* or triazolam* or lormetazepam* or temazepam* or midazolam* or brotizolam* or quazepam* or loprazolam* or doxefazepam* or cinolazepam* or

remimazolam* or nimetazepam*) NEAR/5 (death* or mortal* or overdos* or overdos*)):ti,ab,kw 44

#20 (#11 and #18) or #19 68

#21 MeSH descriptor: [Prescriptions] explode all trees 1040

#22 (prescrip* or prescrib* or illegal or illicit or concomitant or concurrent or combin* or co-ingest* or coingest*):ti,ab,kw 321956

#23 #21 or #22 322194

#24 #20 and #23 22

#25 #14 or #24 in Cochrane Reviews 13

#26 ((replacement or substitution or agonist or maintenance or medicationassisted or "medication assisted") NEXT (therap* or treatment* or program*)) 25545

#27 (methadon* or metadon* or Buprenorphin* or Buprenorfin* or levomethadon* or levamethadon* or levametadon* or levometadon* or levadon* or levothyl or "slow release oral morphine" or "sustained relaease oral morphine" or srom) 5214

#28 (benzodiazepin* or clonazepam* or diazepam* or Clotiazepam* or Cloxazolam* or Tofizopam* or Bentazepam* or lorazepam* or flurazepam* or nitrazepam* or flunitrazepam* or estazolam* or triazolam* or lormetazepam* or temazepam* or midazolam* or brotizolam* or quazepam* or loprazolam* or doxefazepam* or cinolazepam* or remimazolam* or nimetazepam*) 20737

#29 ((benzodiazepin* or clonazepam* or diazepam* or Clotiazepam* or Cloxazolam* or Tofizopam* or Bentazepam* or lorazepam* or flurazepam* or nitrazepam* or flunitrazepam* or estazolam* or triazolam* or lormetazepam* or temazepam* or midazolam* or brotizolam* or quazepam* or loprazolam* or doxefazepam* or cinolazepam* or remimazolam* or nimetazepam*) NEAR/5 (death* or mortal* or overdos* or overdos*)):ti,ab,kw 78

#30 (prescrip* or prescrib* or illegal or illicit or concomitant or concurrent or combin* or co-ingest* or coingest*) 331392

#31 #1 or #2 or #26 25905

#32 #5 or #6 or #7 or #8 or #27 10031

#33 #11 or #28 22053

#34 (#31 or #32) and #33 851

#35 (#11 and #18) or #29 92

#36 #21 or #30 331624

#37 #35 and #36 45

#38 #34 or #37 in Cochrane Protocols, Trials 744

#39 #25 or #38 757

Database: Epistemonikos
 Search date: 2021-06-28

(((replacement OR substitution OR agonist OR maintenance OR medicationassisted OR "medication assisted") AND (therap* OR treatment* OR program*)) OR (methadon* OR metadon* OR Buprenorphin* OR Buprenorfin* OR levomethadon* OR levamethadon* OR levametadon* OR levometadon* OR levadon* OR levothyl OR "slow release oral morphine" OR "sustained relaease oral morphine" OR srom)) AND (benzodiazepin* OR clonazepam* OR diazepam* OR Clotiazepam* OR Cloxazolam* OR Tofizopam* OR Bentazepam* OR lorazepam* OR flurazepam* OR nitrazepam* OR flunitrazepam* OR estazolam* OR triazolam* OR lormetazepam* OR temazepam* OR midazolam* OR brotizolam* OR quazepam* OR lopraxolam* OR doxefazepam* OR cinolazepam* OR remimazolam* OR nimetazepam*) : 6 broad synthesis, 70 systematic reviews

((benzodiazepin* OR clonazepam* OR diazepam* OR Clotiazepam* OR Cloxazolam* OR Tofizopam* OR Bentazepam* OR lorazepam* OR flurazepam* OR nitrazepam* OR flunitrazepam* OR estazolam* OR triazolam* OR lormetazepam* OR temazepam* OR midazolam* OR brotizolam* OR quazepam* OR lopraxolam* OR doxefazepam* OR cinolazepam* OR remimazolam* OR nimetazepam*) AND (death* OR mortal* OR overdos* OR "over-dose" OR "over-doses" OR "over-dosed" OR "over-dosing")) : 3 broad synthesis, 1 structured summary, 151 systematic reviews

]

Vedlegg 2: Relevante ekskluderte studier lest i fulltekst

Tabell: Ekskluderte studier med årsak for eksklusjon (N = 20)

Feil populasjon (N = 8)

Calcaterra S L, Severtson S G, Bau G E, Margolin Z R, Bucher-Bartelson B, Green J L, and Dart R C. 2018. "Trends in intentional abuse or misuse of benzodiazepines and opioid analgesics and the associated mortality reported to poison centers across the United States from 2000 to 2014". *Clinical Toxicology: The Official Journal of the American Academy of Clinical Toxicology & European Association of Poisons Centres & Clinical Toxicologists* 56(11):1107-1114.

Cho J, Spence M M, Niu F, Hui R L, Gray P, and Steinberg S. 2020. "Risk of Overdose with Exposure to Prescription Opioids, Benzodiazepines, and Non-benzodiazepine Sedative-Hypnotics in Adults: a Retrospective Cohort Study". *Journal of General Internal Medicine* 35(3):696-703.

Dasgupta N, Funk M J, Proescholdbell S, Hirsch A, Ribisl K M, and Marshall S. 2016. "Cohort Study of the Impact of High-Dose Opioid Analgesics on Overdose Mortality". *Pain Medicine* 17(1):85-98.

Gaither J R, Goulet J L, Becker W C, Crystal S, Edelman E J, Gordon K, Kerns R D, Rimland D, Skanderson M, Justice A C, and Fiellin D A. 2016. "The Association Between Receipt of Guideline-Concordant Long-Term Opioid Therapy and All-Cause Mortality". *Journal of General Internal Medicine* 31(5):492-501.

Hawkins E J, Goldberg S B, Malte C A, and Saxon A J. 2019. "New Coprescription of Opioids and Benzodiazepines and Mortality Among Veterans Affairs Patients With Post-traumatic Stress Disorder". *Journal of Clinical Psychiatry* 80(4):09.

Li K J, Smedberg D L, and DeLisi L E. 2019. "A Retrospective 4-year Outcome Study of Veterans Admitted to an Acute Inpatient Detoxification Unit for Opioid Use Disorder". *American Journal on Addictions* 28(4):318-323.

Thylstrup B, Seid A K, Tjagvad C, and Hesse M. 2020. "Incidence and predictors of drug overdoses among a cohort of >10,000 patients treated for substance use disorder". *Drug and Alcohol Dependence* 206 (no pagination):.

Yang B R, Oh I S, Li J, Jeon H L, and Shin J Y. 2020. "Association between opioid analgesic plus benzodiazepine use and death: A case-crossover study". *Journal of Psychosomatic Research* 135:110153.

Feil eksponering/intervensjon (ikke forskrivning av benzodiazepiner) (N= 6)

Bech A B, Clausen T, Waal H, Vindenes V, Edvardsen H E, Frost J, and Skeie I. 2020. "Post-mortem toxicological analyses of blood samples from 107 patients receiving opioid agonist treatment: substances detected and pooled opioid and benzodiazepine concentrations". *Addiction* 01:01.

Caplehorn J R. M. 1996. "Risk factors for non-HIV-related death among methadone maintenance patients". *European Addiction Research* 2(1):49-52.

Chan G M, Stajic M, Marker E K, Hoffman R S, and Nelson L S. 2006. "Testing positive for methadone and either a tricyclic antidepressant or a benzodiazepine is associated with an accidental overdose death: analysis of medical examiner data". *Academic Emergency Medicine* 13(5):543-7.

Peles E, Schreiber S, and Adelson M. 2010. "15-Year survival and retention of patients in a general hospital-affiliated methadone maintenance treatment (MMT) center in Israel". *Drug and Alcohol Dependence* 107(2-3):141-148.

Peles E, Schreiber S, Sason A, and Adelson M. 2018. "Similarities and changes between 15- and 24-year survival and retention rates of patients in a large medical-affiliated methadone maintenance treatment (MMT) center". *Drug & Alcohol Dependence* 185:112-119.

Wolf B C, Lavezzi W A, Sullivan L M, and Flannagan L M. 2004. "Methadone-related deaths in Palm Beach County". *Journal of Forensic Sciences* 49(2):375-8.

Feil studiedesign (N = 5):

Boon M, van Dorp E, Broens S, and Overdyk F. 2020. "Combining opioids and benzodiazepines: effects on mortality and severe adverse respiratory events". *Annals of Palliative Medicine* 9(2):542-557.

Brenet O, Harry P, Le Bouil A, Cailleux A, Geoffroy S, Jouan P L, and Alquier P. 1998. "Intoxication-related death due to concomitant treatment with buprenorphine and benzodiazepines. [French]". *Reanimation Urgences* 7(6):673.

Lintzeris N, and Nielsen S. 2010. "Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management". *American Journal on Addictions* 19(1):59-72.

Reynaud M, Petit G, Potard D, and Courty P. 1997. "Misuse of buprenorphine-benzodiazepine combinations: Six deaths [1]. [French]". *Presse Medicale* 26(28):1337-1338.

Yuan W, and Williams B N. 2012. "Interactions among benzodiazepine and buprenorphine/naloxone". *Journal of Emergency Nursing* 38(1):5-6.

Feil utfallsmål (N=1)

Xu K Y, Borodovsky J T, Presnall N, Mintz C M, Hartz S M, Bierut L J, and Gruzca R A. 2021. "Association Between Benzodiazepine or Z-Drug Prescriptions and Drug-Related Poisonings Among Patients Receiving Buprenorphine Maintenance: A Case-Crossover Analysis". *American Journal of Psychiatry* :appiajp202020081174.

Vedlegg 3: Definisjoner brukt for overdose- og narkotikautløste dødsfall i de inkluderte studiene

Studie	Begrep	Definisjon
Abrahamsson 2017	Ovedose death	Overdose death included all deaths with codes X40-49 (accidental overdoses) or Y10-19 (overdoses with undetermined intent) registered as the underlying cause of death in the CDR.
McCowan 2009	Drug dependent cause specific mortality	Ikke definert. Hentet dødsårsak fra General Registry Office (GRO) death certificate
Leece 2015	Opioid-related deaths	The investigating coroner classified opioid-related deaths as those with toxicologic findings of opioid concentrations sufficiently high to cause death, or that a combination of drugs (including at least one opioid present at a clinically significant concentration) resulted in death
Macleod 2019	Drug related deaths	Se nedenfor*
Park 2019	Opioid overdose	Classification of fatal opioid overdose was based on medical examiner determination or standardized assessment by the Massachusetts Department of Public Health (MDPH)

The following International Classification of Diseases – 10th edition (ICD-10) codes were selected from the underlying cause of death field to identify all poisonings/overdoses: X40-X49, X60-X69, X85-X90, Y10-Y19, and Y35.2. All multiple cause of death fields were then used to identify fatal opioid overdoses: T40.0, T40.1, T40.2, T40.3, T40.4, and T40.6. Additional fatal opioid overdose cases were identified by searching the cause of death text fields for opioid-related terms for deaths occurring in 2014 and 2015 that had not yet received an ICD-10 code.

* Beskrivelse av definisjoner på drug related deaths i Macleod 2019

**Beskrivelse	ICD 9 kode	ICD 10 kode
Mental and behavioural disorders due to drug use (excluding alcohol and tobacco) ^a	292, 304, 305.2-305.9	F11-F16, F18-F19
Unspecified cause/disorder		F99
Accidental self-harm		
Poisoning by drugs, medicaments and biological substances ^a	E850-E858	X40-X44
Poisoning, other or unspecified exposure	E866.8, E866.9, E928.8, E928.9	X49
Other or unspecified means	E928.9	X58, X59.9
Intentional self-harm		
Poisoning by drugs, medicaments and biological substances ^a	E950.0-E950.5	X60-X64
Poisoning, other or unspecified exposure	E950.9, E958.8, E958.9	X69
Other or unspecified means	E958.9	X83, X84
Assault by		
Poisoning by drugs, medicaments and biological substances ^a	E962.0	X85
Poisoning, other or unspecified exposure	E962.9, E968.8, E968.9	X90
Other or unspecified means	E968.9	Y08, Y09
Self-harm, undetermined intent		
Poisoning by drugs, medicaments and biological substances ^a	E980.0-E980.5	Y10-Y14
Poisoning, other or unspecified exposure	E980.9, E988.8, E988.9	Y19
Other or unspecified means	E988.9	Y33, Y34
External cause		
Poisoning by drugs, medicaments and biological substances	960-979	T36-T50

Poisoning, other or unspecified exposure	989.89, 989.9	T65.8, T65.9
Other or unspecified cause	995.89	T78.8, T78.9
Ill-defined, unspecified or unknown cause	798.1-798.9, 799.89, 799.9	R68.8, R69, R96-R99

Vedlegg 4: Kjennetegn ved inkluderte studier og risiko for skjevheter

<p>Studie: Abrahamsson T, Berge J, Ojehagen A, and Hakansson A. 2017. "Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment-A nation-wide register-based open cohort study". Drug & Alcohol Dependence 174:58-64.</p>		
Område	Vår vurdering	Begrunnelse
Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?	Uklar	Viser ikke bakgrunnsfaktorer for gruppen eksponert for BZD og de som ikke blir eksponert
Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/ populasjon?	Ja	
Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/ populasjonen som de eksponerte?	Ja	
Var studien prospektiv?	Nei	Retrospektiv registerstudie
Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?	Ja	
Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?	Ja	Kun 18 personer der de manglet dato før død ble ekskludert
Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp?	Nei	Ikke aktuelt

Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?	Ja	Gjennomsnitt 4,76 år pr. deltaker
Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfoundere) i studiens design/og eller analyse?	Uklart	Det er ikke tatt hensyn til komorbiditet og alvorlighetsgrad av ruslidelse
Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert?	Ja	
Totalvurdering	Middels kvalitet	

Studie: Bakker A, and Streel E. 2017. "Benzodiazepine maintenance in opiate substitution treatment: Good or bad? A retrospective primary care case-note review". Journal of Psychopharmacology 31(1):62-66.		
Område	Vår vurdering	Begrunnelse
Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?	Nei	I vedlikeholdbehandlingsgruppen var insidensen av alkoholavhengighet, injisering, hepatitt C og dobbel diagnose var betydelig høyere enn i de andre gruppene
Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/ populasjon?	Ja	
Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/ populasjonen som de eksponerte?	Ja	
Var studien prospektiv?	Nei	Retrospektiv journalgjennomgang
Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?	Ja	

Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?	Ja	
Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp?	Nei	Ikke aktuelt
Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?	Ja	
Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfundere) i studiens design/og eller analyse?	Nei	Ingen analyser Mangler info om LAR status mm
Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert?	Ja	
Totalvurdering	Mangelfull/lav kvalitet	

Studie: Macleod J, Steer C, Tilling K, Cornish R, Marsden J, Millar T, Strang J, and Hickman M. 2019. "Prescription of benzodiazepines, z-drugs, and gabapentinoids and mortality risk in people receiving opioid agonist treatment: Observational study based on the UK Clinical Practice Research Datalink and Office for National Statistics death records". PLoS Medicine 16(11).

Område	Vår vurdering	Begrunnelse
Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?	Uklart	Viser ikke bakgrunnsfaktorer for gruppen eksponert for BZD og de som ikke blir eksponert
Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/ populasjon?	Ja	
Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den	Ja	

samme befolkningsgruppen/ populasjonen som de eksponerte?		
Var studien prospektiv?	Nei	Retrospektiv registerstudie
Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?	Ja	
Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?	Ja	
Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp?	Nei	Ikke aktuelt
Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?	Ja	16 årig studie med , gjennomsnittlig oppfølgingstid pr. pasient 3.4 år
Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfoundere) i studiens design/og eller analyse?	Uklart	Mangler variabler på omfang av psykiatrisk problematikk og alvorlighet av ruslidelsen, som vil kunne påvirke assosiasjonen mellom rusmiddelrelatert dødelighet og BZD/z-med forskrivning.
Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert?	Ja	
Totalvurdering	Middels kvalitet	

Studie: McCowan C, Kidd B, and Fahey T. 2009. "Factors associated with mortality in Scottish patients receiving methadone in primary care: retrospective cohort study". BMJ: British Medical Journal 338(7710):No Pagination Specified.		
Område	Vår vurdering	Begrunnelse
Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i	Uklart	Oppgir ikke bakgrunnsvariabler for gruppen som fikk BZD

kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?		
Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/ populasjon?	Ja	
Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/ populasjonen som de eksponerte?	Ja	
Var studien prospektiv?	Nei	Retrospektiv registerstudie
Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?	Ja	
Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?	Ja	
Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp?	Nei	Ikke aktuelt
Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?	Ja	11 års studie der median oppfølgingstid var 4.38 år
Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfunderere) i studiens design/og eller analyse?	Nei	Presenterer kun ujusterte tall for all cause mortality, og ser ut til å mangle viktige kovariater for overdosedød
Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert?	Ja	
Totalvurdering	Mangelfull/ lav kvalitet	

Studie: Park T W, Larochelle M R, Saitz R, Wang N, Bernson D, and Walley A Y. 2020. "Associations between prescribed benzodiazepines, overdose death and buprenorphine discontinuation among people receiving buprenorphine". <i>Addiction</i> 115(5):924-932.		
Område	Vår vurdering	Begrunnelse
Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?	Nei	Mye større andel med psykiske lidelser i gruppen som mottok BZD
Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/ populasjon?	Ja	
Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/ populasjonen som de eksponerte?	Ja	
Var studien prospektiv?	Nei	Retrospektiv registerstudie
Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?	Ja	
Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?	Ja	
Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp?	Nei	
Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?	Uklart	Gjennomsnittlig litt over et års observasjonstid pr. deltaker Bare 14 % av samlet observasjonstid var med BZD-forskrivning, og pasientene med BZD-forskrivning hadde i større grad psykiske lidelser.

		Det er tenkelig at deres psykiske lidelse var spesielt ille i perioder med BZD-forskriving og at det kan være medvirkende til økt overdosemortalitet (suicid og likegyldighet).
Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfoundere) i studiens design/og eller analyse?	Uklart	Studien mangler kovariat om alvorlighetsgraden av opioidlidelsen og BZD-avhengighet og om risikoatferd (f. eks. injisering).
Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert?	Ja	
Totalvurdering	Mangelfull/lav	

Studie: Leece P, Cavacuiti C, Macdonald E M, Gomes T, Kahan M, Srivastava A, Steele L, Luo J, Mamdani M M, Juurlink D N, Canadian Drug, Safety, Effectiveness Research, and Network. 2015. "Predictors of Opioid-Related Death During Methadone Therapy". Journal of Substance Abuse Treatment 57:30-5.		
Område	Vår vurdering	Begrunnelse
Var kasus- og kontrollpersoner hentet fra sammenliknbare befolkningsgrupper?	Ja	Nested case kontroll- kontrollgruppen er tilfeldig utvalgt fra samme populasjon
Er gruppene (kasus og kontroll) sammenliknbare i forhold til viktige forvekslingsfaktorer (konfoundere)?	Nei	kasus gruppen hadde høyere forekomst av komorbiditet enn kontrollgruppen, samt at de i større grad hadde startet metadonbehandling i forkant av studiens indeks dato
Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet og/eller diagnosen validert?	Ja	
Er det tydelig at kontrollgruppen var fri for den aktuelle tilstanden?	Ja	Kontrollgruppen hadde registrert ikke opioid-relatert død

Har forfatterne tatt hensyn til viktige forvekslingsfaktorer i studiens design og/eller analyse?	Uklart	Det mangler informasjon avhengighetsstatus, og alvorlighet av ruslidelse og injisering eller ikke
Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert på samme måte i kasus- og kontrollgruppen?	Ja	
Var den som målte eksposisjonen blindet mht. hvem som var kasus eller kontroll (og spiller det ev. noen rolle om forskeren var blindet eller ikke)?	Ja	
Var responsraten (svarprosenten) tilstrekkelig i begge grupper?	Ja	
Totalvurdering	Middels kvalitet	

Vedlegg 5: Gradering av tillit til dokumentasjonen med GRADE

Forskrivning av benzo sammenlignet med ingen forskrivning av benzo in LAR

Studier: Abrahamsson 2017, Bakker 2017, McCowan 2009, Leece 2015, Macleod 2019 og Park 2019

Vurdering av tillit til effektestimaterne							Oppsummering av funn				
Antall deltakere (studier)	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Publikasjons skjevhet	Tillit	Antall (%)		Relativ effekt (95% KI)	Forventet absolutt effekt	
							Med ingen forskrivning av benzo	Med forskrivning av benzo		Risiko med ingen forskrivning av benzo	Risiko forskjell med forskrivning av benzo

Død alle årsaker - i LAR (Abrahamsson 2017, Macleod 2019, Park 2019)

79964 (3 observasjonsstudier)	alvorlig ^a	Ikke alvorlig	alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	⊕○○○ SVÆRT LAV	808/58109 (1,4%)	574/21855 (2,6%)	HR 1,83 (1,59 til 2,11)	14 per 1 000	11 flere per 1 000 (fra 8 more til 15 flere)
----------------------------------	-----------------------	---------------	-----------------------	---------------	-------	----------------------	---------------------	---------------------	-----------------------------------	-----------------	---

Forskrivning av benzo sammenlignet med ingen forskrivning av benzo in LAR

Studier: Abrahamsson 2017, Bakker 2017, McCowan 2009, Leece 2015, Macleod 2019 og Park 2019

Vurdering av tillit til effektestimaterne

Oppsummering av funn

Død alle årsaker - i LAR (Bakker 2017)

278 (1 observasjonsstudie)	veldig alvorlig ^a	Ikke alvorlig	alvorlig ^b	alvorlig ^d	Ingen	⊕○○○ SVÆRT LAV	4/71 (5,6 %)	10 /127 (7,9 %)	RR 0,73 (0,21 til 3,18)	1,79 per 100 per- sonår	1,31 per 100 personår
-------------------------------	------------------------------	---------------	-----------------------	-----------------------	-------	----------------------	--------------	--------------------	-----------------------------------	-------------------------------	--------------------------

Død alle årsaker - i og utenfor LAR (Abrahamsson 2017, McCowan 2009)

6879 (2 observasjonsstudier)	alvorlig ^a	alvorlig ^c	alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	⊕○○○ SVÆRT LAV	239/3627 (6,6%)	298/3252 (9,2%)	HR 1,49 (1,02 til 2,18)	66 per 1 000	31 flere per 1 000 (fra 1 flere til 72 flere)
---------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	---------------	-------	----------------------	--------------------	--------------------	-----------------------------------	-----------------	--

Overdose- og narkotikautløste dødsfall - i LAR (Abrahamsson 2017, Macleod 2019 og Park 2019)

74952 (3 observasjonsstudier)	alvorlig ^a	alvorlig ^c	alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	⊕○○○ SVÆRT LAV	291/55354 (0,5%)	198/19598 (1,0%)	HR 2,36 (1,38 til 4,05)	5 per 1 000	7 flere per 1 000 (fra 2 flere til 16 flere)
----------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	---------------	-------	----------------------	---------------------	---------------------	-----------------------------------	-------------	---

Forskrivning av benzo sammenlignet med ingen forskrivning av benzo in LAR

Studier: Abrahamsson 2017, Bakker 2017, McCowan 2009, Leece 2015, Macleod 2019 og Park 2019

Vurdering av tillit til effektestimaterne

Oppsummering av funn

Overdose- og narkotikautløste dødsfall - i LAR (Bakker 2017)

278 (1 observasjonsstudie)	alvorlig ^a	Ikke alvorlig	alvorlig ^b	alvorlig ^d	Ingen	⊕○○○ SVÆRT LAV	2/71 (2,8%)	3/127 (2,4%)	RR 0,44 (0,05 til 5,24)	0,90 per 100 per- sonår	0,39 per 100 personår
-------------------------------	-----------------------	---------------	-----------------------	-----------------------	-------	----------------------	----------------	-----------------	-----------------------------------	-------------------------------	--------------------------

Overdose- og narkotikautløste dødsfall - i og utenfor LAR (Abrahamsson 2017, McCowan 2009)

6879 (2 observasjonsstudier)	alvorlig ^a	alvorlig ^c	alvorlig ^b	alvorlig ^d	Ingen	⊕○○○ SVÆRT LAV	122/3627 (3,4%)	102/3252 (3,1%)	HR 2,19 (0,80 til 6,00)	34 per 1 000	39 flere per 1 000 (fra 7 færre til 152 flere)
---------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-------	----------------------	--------------------	--------------------	-----------------------------------	-----------------	---

Død andre årsaker - i LAR (Abrahamsson 2017, Macleod 2019)

11607 (2 observasjonsstudier)	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	⊕○○○ SVÆRT LAV	248/7292 (3,4%)	200/4315 (4,6%)	HR 1,73 (1,33 til 2,25)	34 per 1 000	24 flere per 1 000 (fra 11 flere til 41 flere)
----------------------------------	---------------	---------------	-----------------------	---------------	-------	----------------------	--------------------	--------------------	-----------------------------------	-----------------	---

Død andre årsaker - i og utenfor LAR (Abrahamsson 2017)

4501 (1 observasjonsstudie)	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	⊕○○○ SVÆRT LAV	97/3043 (3,2%)	66/1458 (4,5%)	HR 2,02 (1,29 til 3,18)	32 per 1 000	31 flere per 1 000 (fra 9 flere til 66 flere)
--------------------------------	---------------	---------------	-----------------------	---------------	-------	----------------------	-------------------	-------------------	-----------------------------------	-----------------	--

Forskrivning av benzo sammenlignet med ingen forskrivning av benzo in LAR

Studier: Abrahamsson 2017, Bakker 2017, McCowan 2009, Leece 2015, Macleod 2019 og Park 2019

Vurdering av tillit til effektestimaterne

Oppsummering av funn

Overdose- og narkotikautløste dødsfall - i LAR (kasus-kontrollstudie) (Leece 2015)

175 kasus 873 kontroll (1 observasjonsstudie)	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	⊕○○○ SVÆRT LAV	175 kasus 873 kontroll	OR 1,6 (1,1 til 2,5)	437 per 1 000	117 flere per 1 000 (fra 24 flere til 223 flere)
---	---------------	---------------	-----------------------	---------------	-------	----------------------	------------------------	--------------------------------	------------------	---

KI: Konfidensintervall; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Rate ratio; **OR:** Odds ratio

Forklaringer

- Ulikheter mellom intervensjons og kontrollgruppe eller manglende informasjon om gruppene var sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer samt uklarhet eller manglende hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktor
- Studiene fant sted i land med usikker overførbarhet til norske forhold
- Manglende samsvar i resultater på tvers av enkeltstudier
- Bredt konfidensintervall

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Oktober 2021

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no