

# Behandling och sociala stödinsatser vid samsjuklighet mellan beroende och andra psykiatriska tillstånd

En systematisk översikt och utvärdering av läkemedelsbehandling, psykologiska och psykosociala insatser samt hälsoekonomiska aspekter

– Del 1 Läkemedelsbehandling

---

## Innehållsförteckning

Ordförklaringar .....	2
Förkortningar .....	3
Populärvetenskaplig sammanfattning .....	6
1. Inledning .....	9
2. Bakgrund .....	11
3. Metod .....	18
4. Urval av studier .....	28
5. Effekter av läkemedelsbehandling .....	30
6. Hälsoekonomiska aspekter .....	81
7. Diskussion .....	89
8. Överväganden för forskning .....	98
9. Medverkande .....	105
10. Bilagor .....	107
11. Referenser .....	108

# Ordförklaringar

<b>Core Outcome Sets</b>	Prioriterat utfallsmått. Prioriterade utfall är framtagna i konsensusprocesser där patienter/brukare, kliniker och forskare bidrar.
<b>Effektestimat</b>	Skattningar av effekter
<b>Eutymi</b>	God sinnesstämning hos personer med bipolärt syndrom mellan depressiva perioder eller mellan depressiva perioder och maniska eller hypomana.
<b>Farmakologisk följsamhet</b>	Följsamhet till läkemedelsbehandlingen. Mäts ofta genom att räkna andelen konsumerade tabletter av tilldelande läkemedel, genom att mäta spårämnen av tilldelade läkemedel (aktivt läkemedel eller placebo) i urin, eller genom att mäta halter av läkemedel i urin eller blod.
<b>Glutamat</b>	Glutamat är en av de vanligaste signalsubstanserna i hjärnan.
<b>Heterogenitet</b>	Bristande samstämmighet
<b>Imputering</b>	Ett sätt att hantera saknade värden i en datamängd.
<b>Kohortstudie</b>	Studie som gäller en grupp personer som utgör en kohort, det vill säga en grupp som har vissa definierade egenskaper gemensamt, exempelvis alla personer som är födda ett visst år eller alla personer som under en viss tidsperiod behandlats för en viss tumörsjukdom
<b>Kostnadseffektiviteten</b>	Hälsoekonomisk analys där relationen mellan de kostnader och effekter som är förknippade med en viss insats jämförs med motsvarande relation för andra insatser
<b>Livskvalitet</b>	Hur en person värderar sitt liv, vilket undersöks med systematiska intervjuer som följer något av flera formulär (instrument) för värdering av livskvalitet, exempelvis EQ-5D
<b>Metaanalys</b>	Statistisk analysmetod för att väga samman resultat från primärstudier. Förutsättningen för en metaanalys är att

	studierna undersöker samma typ av deltagare, samma intervention, kontrollåtgärd och utfallsmått.
<b>Medelvärde</b>	Summan av samtliga observationstal dividerad med antalet observationer
<b>Medierande faktorer</b>	En faktor som förklarar förändringen mellan två relaterade variabler
<b>Metaboliter</b>	När kemiska ämnen bryts ner i kroppen kan nya ämnen bildas. Dessa ämnen kallas för metaboliter.
<b>Mortalitet</b>	Antalet dödsfall per år bland visst antal personer (vanligen 100 000)
<b>Randomisering</b>	Slumpmässig fördelning av deltagarna mellan grupperna i en studie
<b>Spridningsmått</b>	Spridning av data kring ett medelvärde, ett mått på hur mycket värdena i ett datamaterial varierar.
<b>Tillförlitlighet</b>	Evidensstyrkan hos det sammanvägda resultatet för varje utfall i en systematisk översikt. Fyra nivåer används: Hög, måttlig, låg och mycket låg.
<b>Placebo lead-in</b>	En period mellan rekryterings- och randomiseringsfasen i en studie då alla deltagare får samma behandling, vilket kan vara aktiv behandling, placebo eller ingen behandling alls.

## Förkortningar

<b>AA</b>	Anonyma Alkoholister (engelska: Alcoholics Anonymous)
<b>AIMS</b>	Abnormal Involuntary Movement Scale
<b>AISRS</b>	Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale
<b>ASI</b>	Addiction Severity Index
<b>BDI</b>	Beck Depression Inventory

<b>BSI</b>	Brief Symptoms Inventory
<b>CAARS</b>	Conners' adult ADHD self-rating scale
<b>CAPS</b>	Clinician Administered PTSD Scale
<b>GAS</b>	Global Assessment Scale
<b>GGT</b>	Eng. Gamma-glutamyltransferase
<b>HAMA</b>	Hamilton Rating Scale for Anxiety
<b>HAMD</b>	Hamilton Rating Scale for Depression. Kallas även Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD), eller Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)
<b>HAMD-17</b>	Hamilton Rating Scale for Depression, den ursprungliga versionen från 1960 med 17 frågor
<b>HAMD-25</b>	Hamilton Rating Scale for Depression, version med 25 frågor
<b>ICD</b>	International Classification of Diseases
<b>IVR</b>	Interactive Voice Response
<b>KBT</b>	Kognitiv beteendeterapi
<b>KI</b>	Konfidensintervall. Osäkerhetsintervall för en statistisk skattning.
<b>MADRS</b>	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
<b>OROS</b>	Eng. Osmotic controlled release oral delivery system
<b>PSS-I</b>	PTSD Symptom Scale-Interview Version
<b>PTSD</b>	Posttraumatiskt stressyndrom (eng: post traumatic stress disorder)
<b>Q-LES-Q</b>	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
<b>SCL-90</b>	Symptom Checklist – 90 items
<b>SDS</b>	Sheehan Disability Scale
<b>SF-12</b>	Medical Outcomes Study 12-Item Short-Form Health Survey

<b>SF-36</b>	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
<b>SF-6D</b>	Short-Form Six-Dimension
<b>SMD</b>	Medelvårdesskillnad (eng: standardised mean difference)
<b>YMRS</b>	Young Mania Rating Scale

# Populärvetenskaplig sammanfattning

Utvärderingen av behandling och sociala stödinsatser vid samsjuklighet mellan beroende och andra psykiatriska tillstånd hos vuxna genomförs i två steg. I denna delrapport utvärderas effekter av läkemedel. I en kommande slutrapport ingår både effekter av psykologiska och psykosociala insatser och uppdaterade resultat från denna delrapport om läkemedelseffekter samt etiska aspekter.

## Huvudbudskap

- För flertalet läkemedel som används vid samsjuklighet går det inte att bedöma om behandling är mer effektiv än placebo, varken för beroendetillståndet eller för det psykiatriska tillståndet, eftersom det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

## Slutsatser

Efter att ha gått igenom den vetenskapliga litteraturen har SBU dragit följande slutsatser:

- Mer och bättre forskning behövs kring effekter av de flesta läkemedel som förekommer vid samsjuklighet. Det är särskilt angeläget med studier om:
  - effekter av kombinationer av läkemedel för både beroende och psykiatriska tillstånd samt
  - effekter av läkemedel vid ADHD och olika typer av beroendetillstånd
- Naltrexonbehandling vid alkoholberoende och samtidigt psykiatriskt tillstånd bedöms kunna minska alkoholkonsumtionen och tycks inte ha någon negativ effekt på det psykiatriska tillståndet.

## Hur kan de viktigaste resultaten förstås?

Att tillförlitliga resultat saknas för läkemedelsbehandling behöver inte betyda att behandling inte har någon effekt, utan endast att kunskapsläget är otillräckligt. I majoriteten av de studier som analyserats blev deltagarna generellt bättre under studieperioden, både vad gäller substansbruk och särskilt vad gäller psykiska symtom, oavsett om deltagarna tilldelats ett läkemedel eller placebo. Detta kan tyda på vikten av att initiera någon form av behandling och kontinuerlig vårdkontakt. Tills bättre vetenskaplig kunskap finns för tillstånd med samsjuklighet får val av läkemedel till patienter baseras på vetenskapligt grundade rekommendationer för respektive tillstånd, beprövad erfarenhet samt individens specifika behov och önskemål.

## Vad handlar rapporten om?

Nationella behandlingsrekommendationer om läkemedel vid samsjuklighet saknas i stor utsträckning och de vetenskapliga underlagen i Socialstyrelsens riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende har inte uppdaterats sedan 2015 beträffande samsjuklighet. Syftet har därför varit att utvärdera effekter av läkemedelsbehandling för personer som har ett diagnostiserat beroendetillstånd och samtidigt ett eller flera andra diagnostiserade psykiatriska tillstånd. Den här typen av samsjuklighet är vanlig. Internationella undersökningar har visat att upp till 70 procent av beroendepatienter inom hälso- och sjukvården också har minst en annan psykisk sjukdom. Samsjukligheten leder ofta till väsentligt sämre hälsa och livskvalitet, sämre behandlingsprognos och ökad risk för förtida död jämfört med vid enbart ett av tillstånden. Rapporten tar även upp hälsoekonomiska aspekter.

## Vilka studier ligger till grund för resultaten?

Den senaste litteratursökningen gjordes under mars och april 2023. Totalt inkluderades 48 studier, beskrivna i 51 artiklar som utvärderade effekten av olika läkemedel på substansbruk, psykiska symtom, kvarstannande i behandling och livskvalitet. Tillförlitligheten hos resultaten är genomgående mycket låg, framför allt på grund av stora bortfall av studiedeltagare i de inkluderade studierna samt stor osäkerhet kring de sammanvägda effekterna.

### Faktaruta 1.1 Tillförlitlighet enligt GRADE

En systematisk översikt väger samman resultat från olika studier till exempel i en metaanalys. Sammanvägningen görs separat för varje utfall som utvärderas. Det sista steget i arbetet med den systematiska översikten är att bedöma hur tillförlitliga de sammanvägda resultaten är. SBU använder det internationellt utarbetade GRADE-systemet ([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)) som ett stöd i bedömningarna. En viktig aspekt av GRADE är att alla bedömningar ska motiveras så att det är möjligt för läsaren att granska dem och göra sin egen värdering av tillförlitligheten.

Bedömningen av det sammanvägda resultatet med GRADE görs utifrån fem olika aspekter:

- sammanvägd risk för bias (snedvridning) för resultaten från de ingående studierna
- hur mycket resultaten i studierna motsäger varandra (bristande samstämmighet; engelska: inconsistency)
- i vilken utsträckning som förhållandena i de ingående studierna skiljer sig från översiktens inklusionskriterier (bristande överförbarhet; engelska: indirectness),
- hur stor den statistiska osäkerheten är i det sammanvägda resultatet (bristande precision; engelska: imprecision) samt

- hur stor risken är för snedvriden publicering av studier och resultat (engelska: publication bias).

När det vetenskapliga underlaget består av studier som inte är randomiserade tas även hänsyn till storleken på resultatet, eventuellt samband mellan dos och respons samt om tänkbara snedvridande faktorer (engelska: confounders) kan förväntas missgynna en intervention.

För en mer detaljerad beskrivning av GRADE hänvisas till Metodboken, [www.sbu.se/metodbok](http://www.sbu.se/metodbok).

Tillförlitligheten klassificeras i fyra nivåer:

(⊕⊕⊕⊕) Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet

(⊕⊕⊕○) Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet

(⊕⊕○○) Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet

(⊕○○○) Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet (Det innebär att det inte går att bedöma om resultatet stämmer)

När det saknas studier som uppfyller inklusionskriterierna anges ”studier saknas”, utan klassificering.

En måttlig tillförlitlighet kan tolkas som att det är troligt att resultatet stämmer medan en låg tillförlitlighet kan tolkas som att det är möjligt att resultatet stämmer. I båda fallen är resultaten osäkra och tolkningen är att det i de flesta fall behövs mer forskning.



# 1. Inledning

Att samtidigt ha ett beroendetillstånd och någon eller några andra psykiska sjukdomar är vanligt och leder ofta till väsentligt sämre hälsa och livskvalitet, sämre behandlingsprognos och ökad risk för förtidig död jämfört med vid en av diagnoserna. Samsjuklighet förknippas också med ökat lidande för individen och närstående och ökade kostnader för samhället [1]. Personer med samsjuklighet har i regel stora svårigheter att få tillgång till den behandling de har behov av eftersom utbudet av behandlings- och stödinsatser är otillräckligt och ojämnt fördelat över landet. Traditionellt behandlas beroende och psykiatriska tillstånd som separata tillstånd, ofta av olika vårdgivare och utan att behandlingen samordnas. Nationella behandlingsrekommendationer för samsjuklighet saknas i stor utsträckning, och de vetenskapliga underlagen i Socialstyrelsens riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende som berör samsjuklighet har inte uppdaterats sedan 2015 [2].

## 1.1 Syfte

Syftet med denna systematiska översikt är att utvärdera effekter av behandling och stödinsatser för vuxna personer som har ett diagnostiserat beroendetillstånd och samtidigt ett eller flera andra diagnostiserade psykiatriska tillstånd. Utfall som undersöks är substansanvändning eller spelande, psykiatriska sjukdomssymtom, generell funktionsförmåga eller livskvalitet, kvarstannande i insatsen samt mortalitet. Rapporten belyser även hälsoekonomiska aspekter av samsjuklighet, framför allt gällande kostnader för olika samhällssektorer, men även påverkan på livskvalitet.

Utvärderingen genomförs i två steg. I denna delrapport beskrivs effekter av läkemedel. I en kommande slutrapport ingår både effekter av psykologiska och psykosociala insatser samt uppdaterade resultat från denna delrapport om läkemedelseffekter.

## 1.2 Uppdrag

Utvärderingen har initierats av SBU efter kontakter med det nationella nätverket *Beroende och skadligt bruk i Regioner och Kommuner* (BIRK), som samordnas av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Nätverksrepresentanterna ombads föreslå teman för vad man ansåg vara angelägna framtida utvärderingar från SBU. Förslagen sammanställdes och en omröstning visade att en utvärdering av insatser vid samsjuklighet hade högst prioritet.

## 1.3 Målgrupper

Utvärderingen riktar sig till beslutsfattare inom hälso- och sjukvård och socialtjänst som har mandat att besluta om införande och utmönstring av insatser för personer med samsjuklighet. Andra

målgrupper är forskare, professionsorganisationer, idéburna organisationer, verksamhetsutvecklare och inte minst personer med egen erfarenhet av denna typ av samsjuklighet samt deras anhöriga.

## Faktaruta 1.2 Begrepp och definitioner i denna rapport

**Samsjuklighet:** Två eller flera samtidiga diagnoser där minst en är en beroendediagnos och minst en är ett annat psykiatriskt tillstånd.

**Psykiatriska tillstånd:** Diagnostiserade psykiska sjukdomar och syndrom samt utvecklingsrelaterade psykiska funktionsavvikelser. Beroendetillstånd ingår i begreppet psykiatriska tillstånd. I denna rapport redovisas effekter av läkemedel uppdelat på beroende respektive på andra psykiatriska tillstånd. Med psykiatriska tillstånd avses därför i den här rapporten psykiatriska tillstånd undantaget beroendetillståndet.

Modell för att beskriva hur begrepp inom området psykisk hälsa förhåller sig till varandra<sup>1</sup>



**Beroende:** Används i denna rapport som ett sammanfattande begrepp för skadligt bruk eller beroende (enligt ICD-10 eller tidigare versioner) eller substansbruksyndrom (enligt DSM-5 eller tidigare versioner) eller hasardspelssyndrom (enligt DSM-5).

**Droger:** Används i denna rapport som samlingsbegrepp för beroendeframkallande substanser, med undantag för alkohol som behandlas separat.

<sup>[1]</sup> Begrepp inom området psykisk hälsa, Version 2020, SKR, Folkhälsomyndigheten, SBU, Socialstyrelsen

## 2. Bakgrund

### 2.1 Samsjuklighet är vanligt

Det är vanligt att personer med beroende av alkohol, droger eller hasardspel också har andra psykiatriska tillstånd. Förekomsten varierar mellan olika diagnoser, om samsjukligheten är aktuell eller över livstid och om kliniska populationer eller befolkningsdata har undersökts.

Internationella undersökningar visar att 30 till 70 procent av de som är aktuella i hälso- och sjukvården för beroendetillstånd också har minst en annan psykisk sjukdom [3]. Svenska data från Socialstyrelsen visar att under 2017 hade 64 procent av kvinnorna och 52 procent av männen som vårdats inom specialiserad öppenvård eller heldygnsvård för intag av beroendeframkallande substanser också vårdats för en eller flera psykiatriska diagnoser året innan eller efter beroendevården [4].

Omvänt är skadligt bruk och beroende överrepresenterat bland personer med psykiatriska tillstånd jämfört med befolkningen i övrigt. Studier visar att 20 till 30 procent av de personer som är aktuella i vården på grund av en psykiatrisk diagnos också har ett skadligt bruk eller beroende. Bland patienter inom psykiatrisk heldygnsvård eller tvångsvård är andelen i regel ännu större [3].

Det är svårt att få en aktuell, rättvisande bild av samsjuklighetens omfattning från nationella register med vårddata. Detta beror på att det finns en underdiagnostik av beroendetillstånd bland patienter inom psykiatri och en underdiagnostik av andra psykiatriska tillstånd bland patienter inom beroendevården. Dessutom finns det många individer med samsjuklighet som av olika skäl inte har kontakt med vare sig psykiatri eller beroendevård, även om de kan vara aktuella inom exempelvis socialtjänsten. Dessa personer kommer därför inte att få någon diagnos och inte heller synas i registerdata från sjukvården.

I befolkningsstudier är förekomsten av samsjuklighet lägre än i kliniska studier. Studier från USA visar att 20 procent av individer med beroende samtidigt har en depression eller annan affektiv sjukdom (framför allt bipolär sjukdom och dystymi). Ungefär lika stor andel, 18 procent, har samtidigt ett ångestsyndrom. Studien visar också att 20 procent av individer med depression eller annan affektiv sjukdom samtidigt har ett beroende, bland individer med ångesttillstånd är motsvarande andel 15 procent [4]. Stora befolkningsstudier som belyser förekomst av samsjuklighet saknas i Sverige, men data från en lokal svensk studie som följt invånare i Lundby över lång tid visar att 45 procent av personer som någon gång har haft en alkoholdiagnos även har haft ytterligare minst en annan psykiatrisk diagnos någon gång under sin livstid [5–6]. Vidare finns en svensk studie av artonåringar

från fyra kommuner i södra Sverige, vilken visar på prevalenstal som liknar de i ovanstående amerikanska studier [7].

## 2.2 Allvarliga konsekvenser för individ och samhälle

Vid samsjuklighet påverkar sjukdomstillstånden ofta varandra, vilket kan försvåra behandlingen och försämra prognosen för båda tillstånden [1]. Den totala symtombelastningen har dock sannolikt den största betydelsen för hur tillstånden utvecklas [8]. Jämfört med personer med en diagnos har personer med samsjuklighet ofta en tyngre symtombörda och en lägre funktionsnivå [3] [9–11]. Sociala problem som arbetslöshet, hemlöshet, ensamhet och kriminalitet är vanligare och risken för förtida död, inklusive självmord, är högre [3]. Samsjuklighet innebär också en ökad risk för låg följsamhet eller avhopp från behandling och sämre behandlingsresultat [12–15]. Dessa försvårande omständigheter har en negativ inverkan på den hälsorelaterade livskvaliteten och leder till ökat lidande, både för individen och närstående, samt ökade kostnader för samhället [16]. I sammanhanget är det viktigt att betona att personer med samsjuklighet utgör en heterogen grupp och kliniska populationer skiljer sig från personer som inte söker vård.

## 2.3 Hur kan man identifiera samsjuklighet?

Diagnostik av beroendetillstånd, liksom för andra psykiatriska tillstånd, utgår från de internationellt vedertagna klassifikationssystemen International Classification of Diseases (ICD) och Diagnostic and Statistical Manual for Mental disorders (DSM). ICD-systemet, som är framtaget av Världshälsoorganisationen, används inom svensk hälso- och sjukvård liksom i de allra flesta länder i världen. DSM-systemet, som är framtaget av den amerikanska psykiaterföreningen, används för klinisk diagnostik inom psykiatri och dominerar inom behandlingsforskningen [17].

Över tid har flera diagnostiska termer förändrats, i takt med nya versioner av klassifikationssystemen. Tydligast är detta avseende alkohol- och narkotikadiagnoser, där både ICD och de tidigare versionerna av DSM (innan DSM-5) hade två olika diagnoser. I ICD skiljde man mellan *skadligt bruk* och *beroende* medan DSM skiljde mellan *missbruk* och *beroende*. I de senaste svenska versionerna är uppdelningen mellan skadligt bruk och beroende kvar i ICD-10, medan man i DSM-5 har slagit ihop missbruk och beroende till den bredare diagnosen substance use disorders (SUD), vilket har översatts till *substansbruksyndrom* [18]. För att differentiera har man istället valt att definiera olika svårighetsgrader av syndromet – milt, medelsvårt eller svårt – på basis av hur många av de 11 diagnostiska kriterierna som är uppfyllda. I och med den senaste uppdateringen av DSM-manualen (DSM-5) inkluderades hasardspel (engelska: *gambling disorder*) i samma kapitel som substansberoenden. Ett patologiskt mönster av spel om pengar blev därmed den första beroendediagnosen som inte innefattar substansintag.

En vanlig svårighet i klinisk praktik när det gäller samsjuklighet är att urskilja vilka psykiska symtom som är direkta konsekvenser av substansintag eller abstinens, och vilka symtom som bättre förstås som del av ett samtidigt men separat psykiatriskt syndrom där det kan finnas behov av specifik behandling. Diagnosmanualerna kan ge viss vägledning i detta, men i praktiken krävs en individuell, klinisk bedömning, där den aktuella problembilden och framför allt dess förlopp beaktas. I de behandlingsstudier som granskats i denna utvärdering har diagnostik skett med hjälp av validerade intervjuinstrument för både den psykiatriska diagnosen och beroendediagnosen, och ibland även med biologiska tester för att påvisa eller utesluta aktuellt alkohol- eller drogintag.

## **2.4 Hur behandlas samsjuklighet?**

Regionernas hälso- och sjukvård och kommunernas socialtjänst har ett gemensamt ansvar för att personer med samsjuklighet får behandling och stöd som de behöver. Regionerna erbjuder i huvudsak medicinska, omvårdnads-, rehabiliterings- och psykologiska insatser. Här ingår exempelvis psykiatriska och psykologiska utredningar, abstinensbehandling, läkemedelsbehandling och olika terapeutiska behandlingsinsatser.

Kommunerna ansvarar för olika typer av stödinsatser, men också beroendebehandling vid samsjuklighet. Stödinsatser kan handla om att stärka relationen till en partner, familjen eller det sociala nätverket, stöd i boendet och insatser för att hitta ett arbete eller en meningsfull sysselsättning. Stödinsatser av det här slaget kan ha stor betydelse för att behandlingsinriktade insatser ska fungera.

Eftersom behoven vid samsjuklighet ofta är sammansatta kan samtidiga medicinska och sociala insatser vara nödvändiga. Insatserna förutsätter samverkan och samordning, både mellan huvudmännen och inom olika delar av samma organisation.

Utöver regioner och kommuner kan en rad andra aktörer vara involverade i insatser för personer med samsjuklighet. Exempel är kriminalvården, personliga ombud och gode män samt organisationer inom civilsamhället.

## **2.5 Vilka är de viktigaste utfallsmåtten?**

Utfall som inkluderas i denna utvärdering är förändring av substansanvändning eller spelande, psykiska symtom, generell funktionsförmåga samt livskvalitet. Vi undersöker också i vilken utsträckning patienterna kvarstannar i behandlingen och mortalitet.

Vid behandling av samsjuklighet är det viktigt att följa upp effekter både för beroende och andra psykiatriska tillstånd. Dessa olika typer av utfall kan vara kopplade till varandra, eftersom exempelvis minskat alkoholintag ofta leder till minskade depressiva symtom.

Studier av behandlingseffekter använder ofta olika mått och mätmetoder för att undersöka olika aspekter av ett specifikt utfall. Exempelvis kan alkoholkonsumtion mätas som antal nyktra dagar under en viss period, antal dagar med hög konsumtion eller total alkoholkonsumtion under perioden. Den stora variationen i utfallsmått, både för psykiatriska utfall och beroendutfall, påverkar möjligheterna att sammanställa resultat från olika studier i systematiska översikter.

För att få bästa möjliga underlag behövs breda överenskommelser om vilka utfall som är mest centrala inom olika områden, och hur dessa bör mätas, så kallade prioriterade utfall (engelska: *Core Outcome Set, COS*). Under arbetet med denna översikt har inga prioriterade utfall för populationer med samsjuklighet identifierats.

## **2.6 En nulägesbeskrivning av vård och behandling i en svensk kontext**

I Samsjuklighetsutredningens delbetänkande 2021 (SOU 2021:93) konstaterades att det är vanligt att personer med samsjuklighet inte får tillgång till den behandling de har behov av. Insatser som förekommer koordineras sällan och utbudet är generellt otillräckligt och ojämnt fördelat över landet [19]. Utredningen noterade även att behandling med läkemedel vid alkoholberoende är sällsynt, vilket också konstaterades i en svensk nationell kohortstudie från 2021. Där framgick det att färre än var fjärde patient med alkoholberoende fick behandling med läkemedel i specialistvård [20].

I en inventering av insatser för personer med samsjuklighet i Västra Götalands län från november 2021 visades att psykologiska och psykosociala insatser var ojämnt spridda och att endast ett fåtal insatser fanns tillgängliga i hela länet. Vad gäller läkemedelsbehandling till vuxna personer med samsjuklighet erbjöds det både av primär- och specialistsjukvården i hela länet. I en enkät från inventeringen ansåg 70 procent av medarbetare i verksamheter riktade till samsjukliga att utbudet av insatser vid samsjuklighet inte motsvarade gruppens behov. Enligt rapportförfattarna tyder inventeringen på att regional och lokal tillgång till insatser styr vad vården förmedlar snarare än patientens behov. Vidare konstaterade författarna att kunskapen om evidensbaserade insatser för målgruppen är begränsad [21].

Undersökningar av patienters- och klienters upplevelser av vård och stöd vid samsjuklighet visar att många anser att man inte kan påverka vilka vård- och behandlingsinsatser som erbjuds eftersom utbudet i regel är mycket begränsat [19]. En brukarundersökning som genomfördes av Brukarkraft 2021 visade att samverkan mellan olika insatser inte fungerar tillräckligt bra och att stödet inte är anpassat till den enskilda personens samlade behov [22].

När personer med samsjuklighet själva bedömt vilka faktorer som är viktiga för återhämtning nämns tillgång till adekvat stöd, främst från familj och andra närstående, en individualiserad behandling med ett holistiskt perspektiv samt tillgång till meningsfulla dagliga aktiviteter som strukturerar vardagslivet och ger motivation [23].

## 2.7 Organisatoriska aspekter

Hälso- och sjukvården har ansvar för behandling av psykiatriska tillstånd, antingen inom primärvården eller inom specialiserad psykiatri. Specialistpsykiatri i sig kan också ha olika enheter med särskild inriktning på exempelvis psykossjukdomar eller bipolär sjukdom. För beroendeproblem har sjukvården och socialtjänsten ett gemensamt ansvar för att tillhandahålla vård- och stödinsatser, och hur detta organiseras kan variera lokalt. Det har också uppmärksammats att vårdutbudet och kvaliteten på de insatser som ges varierar stort mellan olika delar av landet. Dessa aspekter har bland annat belysts av Samsjuklighetsutredningen, som presenterat förslag om att sjukvården borde få ett helhetsansvar för vård och behandling av beroendetillstånd, medan socialtjänsten även fortsättningsvis skulle ansvara för stödinsatser kopplade till ekonomi, boende och sysselsättning [19]. Oavsett hur gränsdragningarna mellan olika verksamheter ser ut i framtiden är en välfungerande samverkan mellan dessa olika aktörer ofta av stor betydelse för patientgruppen med svår samsjuklighet.

## 2.8 Juridiska aspekter

Då personer med beroende och psykiatrisk samsjuklighet kan ha en rad olika typer av vård- och stödbehov, kan också olika juridiska aspekter vara aktuella. Sjukvårdens och socialtjänstens arbete sker idag enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) respektive socialtjänstlagen (2001:453). Även tvångsvård kan bli aktuellt, antingen inom sjukvården enligt lagen om psykiatrisk tvångsvård (1991:1128) eller via socialtjänsten enligt lagen om vård av missbrukare i vissa fall (1988:870). Den som har fyllt 18 år men ännu inte fyllt 21 kan också få vård enligt lagen (1990:52) med särskilda bestämmelser om vård av unga (LVU). Det gäller i de fall där den unge själv riskerar att skada sin hälsa eller utveckling genom sitt beteende, och om LVU är lämpligare än annan vård. Flera av dessa juridiska aspekter har nyligen granskats av Samsjuklighetsutredningen, som lämnat förslag på omfattande förändringar inom området. Bland annat föreslås att all tvångsvård vid skadligt bruk och beroende är regionernas ansvar och att tvångsvården ska ges samordnat med annan psykiatrisk vård [24].

## 2.9 Etiska aspekter

Eftersom detta är en delrapport i utvärderingen om *Effekter av behandling och sociala stödinsatser vid samsjuklighet mellan beroende och andra psykiatriska tillstånd* ingår inte etiska aspekter. Dessa aspekter kommer att belysas i projektets slutrapport.

### Faktaruta 2.1 Vanliga läkemedel för populationer med samsjuklighet

I den här rapporten utvärderas effekter av läkemedelsbehandling för olika populationer med samsjuklighet. Alla läkemedel som ingår i rapporten är primärt avsedda för behandling av antingen ett psykiatriskt tillstånd eller ett beroendetillstånd. I stort sett alla studier som inkluderats i den systematiska översikten har utvärderat behandling med avseende på effekt både för beroendetillståndet och det psykiatriska tillståndet, oavsett vilket tillstånd läkemedelsbehandlingen primärt riktade sig emot. I nedanstående faktaruta ges en översikt över vanliga läkemedel vid olika psykiatriska tillstånd respektive vid olika beroendetillstånd. För några av läkemedlen identifierades inga studier som kunde inkluderas i utvärderingen. Dessa är markerade med \*.

Läkemedel med indikation psykiatriskt tillstånd

- **Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)** används framför allt vid depression, men även vid ångestsyndrom. Läkemedel i den här gruppen ökar halten av signalsubstansen serotonin i hjärnan. Exempel på SSRI-preparat är citalopram, escitalopram, sertralin och fluoxetin.
- **Selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)** används framför allt vid depression, men även vid ångestsyndrom. Läkemedel i den här gruppen påverkar de monoaminerga systemen i hjärnan, där de ökar halten av signalsubstanserna serotonin och noradrenalin. Exempel på SNRI-preparat är venlafaxin och duloxetin\*.
- **Tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA)** används framför allt vid depression, men även vid ångestsyndrom och vid långvariga smärttillstånd. Läkemedel i den här gruppen ökar halterna av signalsubstanserna serotonin och noradrenalin i hjärnan. Exempel på preparat är desipramin, imipramin, amitriptylin\* och klomipramin\*.
- **Övriga antidepressiva läkemedel** som används vid depression ökar på olika sätt halterna av någon eller flera av signalsubstanserna serotonin, noradrenalin och dopamin. Exempel på preparat i den här gruppen är mirtazapin\* och bupropion.
- **Buspiron** är ett preparat som påverkar serotoninreceptorer och kan användas vid långtidsbehandling av ångest.
- **$\alpha_1$ -adrenoreceptor-antagonister** har testats vid PTSD för att minska mardrömmar. Prazosin, det specifika preparat som har testats, kan endast förskrivas på licens i Sverige. Andra preparat ur



samma grupp, till exempel doxazosin, är dock godkända för andra indikationer, så som hypertoni eller prostatahyperplasi.

- **Neuroleptika** är antipsykotiska läkemedel som används främst vid bipolär sjukdom och schizofreni. Läkemedlen har en dopaminreceptorblockerande effekt. Exempel på neuroleptika är olanzapin, risperidon och quetiapin.
- **Litium** används vid bipolär sjukdom och vid återkommande depressioner. Den exakta verkningsmekanismen är oklar, men troligen har preparatet bland annat en nervskyddande effekt.
- **Antiepileptika** (epilepsiläkemedel) kan användas vid behandling av bipolär sjukdom. Exempel på preparat i den här läkemedelsgruppen är lamotrigin, topiramid och valproat (valproinsyra).
- **Metylfenidat** är ett centralstimulerande medel, som framför allt verkar på de dopaminerga och noradrenerga systemen. Det kan minska hyperaktivitet, impulsivitet och koncentrationssvårigheter hos personer med ADHD.
- **Amfetamin** är ett centralstimulerande medel som bland annat höjer nivåerna av dopamin och noradrenalin i hjärnan. Effekten vid behandling av ADHD är likartad den för metylfenidat.
- **Atomoxetin** är preparat som påverkar bland annat noradrenalin, och används vid behandling av ADHD. Till skillnad från metylfenidat medför atomoxetin ingen risk för beroendutveckling.
- **Ondansetron** är ett antiemetika (medel mot illamående) som blockerar serotoninreceptorer och som har testats vid bipolär sjukdom.

Läkemedel med indikation skadligt bruk eller beroende av alkohol

- **Akamprosat** modulerar glutamatsystemet. Syftet med behandlingen är att minska sug och återfallsrisk.
- **Disulfiram** påverkar nedbrytningen av alkohol. Om alkohol intas i samband med disulfiram-behandling ansamlas metaboliten acetaldehyd, vilket leder till mycket obehagliga fysiska symtom. Disulfiram har ingen dämpande effekt på suget efter alkohol.
- **Naltrexon** är en oselektiv opioidantagonist som påverkar hjärnans belöningssystem genom att dämpa de lustfyllda känslor som alkohol kan ge. Syftet är att minska sug och eventuellt även den positiva upplevelsen vid alkoholintag.

Läkemedel med indikation skadligt bruk eller beroende av narkotika

- **Buprenorfin\*** är en partiell agonist på mu-opioidreceptorn, vilket innebär mycket låg risk för överdosering och andningsstillestånd. Läkemedlet dämpar abstinensbesvär och opioidsug.
- **Buprenorfin/naloxon\*** är ett kombinationspreparat för behandling av opioidberoende patienter. Tillägget av naloxon leder till minskad risk för felanvändning genom injektion. I övrigt har det samma effekt som buprenorfin.

- **Metadon\*** är en långverkande syntetisk opioid, med långsamt inträdande effekt. Det används i de fall då buprenorfin inte ger tillräcklig klinisk effekt. Flera biverkningar finns, där risk för överdosering och andningsstillestånd är den allvarligaste.

## 3. Metod

I det här kapitlet beskriver vi frågor, urvalskriterier och metodik. I arbetet med en systematisk översikt så identifieras, granskas och sammanställs data från flera olika forskningsstudier. För att minska risken för snedvridning och subjektiva bedömningar ska arbetet följa en tydlig process. En förstudie föregick arbetet med den här översikten och ett protokoll har registrerats i PROSPERO (CRD42022382508). Arbetet har följt den metodik för systematiska översikter som beskrivs i SBU:s metodbok [25] och rapporteras i enlighet med PRISMA och Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline [26–27].

### 3.1 Förstudie

Innan detta utvärderingsprojekt startade genomföres en förstudie [28]. Det primära syftet med förstudien var att ta fram ett underlag för att ta ställning till om ett utvärderingsprojekt kunde startas. Under arbetet med förstudien kontaktades organisationer med koppling till samsjuklighet med en förfrågan om man hade inspel kring ett presumtivt utvärderingsprojekts PICO<sup>1</sup>, samt vilka utfall som bedömdes mest relevanta att undersöka. Följande organisationer och funktioner kontaktades: Sveriges Läkarförbund, Akademikerförbundet SSR, Psykologförbundet, Svensk förening för Beroendemedicin, Föreningen Sveriges Socialchefer (FSS), Sveriges kommuner och regioner (SKR), Socialstyrelsen, Nationell Samverkan för Psykisk Hälsa (NSPH), Brukarinflytandesamordnare (BISAM), FoU Välfärd, RISE, Nationellt kompetenscentrum anhöriga (Nka).

### 3.2 Frågeställningar

I denna delredovisning undersöks endast effekter av behandling med läkemedel. Därför är inte alla frågor och avgränsningar aktuella för just denna del.

De övergripande frågor som formulerades i projektets början var:

---

<sup>1</sup> PICO är akronym för Population (eng. *Population*), Insats (*Intervention*), Jämförelse (*Control*), och Utfall (*Outcome*). PICO-formatet är ett exempel på strukturerat format för frågeställningar och är samtidigt en del av kriterierna för vilka studier som inkluderas och exkluderas i översikten.

1. Vilka effekter har läkemedelsbehandling för vuxna personer med samsjuklighet mellan beroende och andra psykiatriska tillstånd?
2. Hur ser relationen mellan kostnader och effekter ut för läkemedelsbehandlingar som används i Sverige vid behandling av personer med samsjuklighet?

I en kommande rapport kommer även följande frågor att undersökas:

3. Vilka effekter har psykologiska och psykosociala behandlingsmetoder och sociala stödinsatser för vuxna personer med samsjuklighet mellan beroende och andra psykiatriska tillstånd?
4. Finns skillnader i kliniska resultat när samsjuklighetstillstånd behandlas integrerat eller samordnat jämfört med som separata tillstånd?
5. Hur ser relationen mellan kostnader och effekter ut för insatser som används i Sverige vid behandling av personer med samsjuklighet?

### **3.3 Metod för översikt av effekter på hälsa**

#### **3.3.1 Urvalskriterier**

Urvalskriterierna för frågor som avser effekter formulerades utifrån ett PICO (Population, Intervention, Control och Outcome) enligt nedan.

För att en studie skulle inkluderas krävde vi att den uppfyllde följande kriterier för population, insats, kontroll- eller jämförelsealternativ och utfall. Utöver detta fanns också krav på studiedesign, språk samt studiestorlek.

##### ***3.3.1.1 Population***

Vuxna personer över 18 år med samtidigt beroende av alkohol, droger eller hasardspel och något annat psykiatriskt tillstånd. Personer som enbart hade ett nikotinberoende vid sidan av psykiatrisk diagnos ingick inte.

Det psykiatriska tillståndet skulle vara diagnostiserat. Beroende skulle vara diagnostiserat enligt ICD-10 eller DSM-5 eller tidigare versioner av dessa diagnossystem. Undantag från beroendediagnos kunde göras för studier där odiagnostiserade studiedeltagare ingick om annat vedertaget internationellt instrument för bedömning av beroendetillstånd använts.

Studier där mindre än 70 procent av studiedeltagarna hade samsjuklighet exkluderades om det saknades subgruppsanalyser av effekter för de med samsjuklighet.

### 3.3.1.2 Intervention

Farmakologiska interventioner, med eller utan annan behandling eller stödinsats.

### 3.3.1.3 Jämförelse

Kontrollgrupp eller jämförelsegrupp skulle ha fått placebo, ingen behandling (inklusive väntelista) eller annan aktiv behandling (inklusive standardbehandling eller annan läkemedelsbehandling).

### 3.3.1.4 Utfall

Studierna skulle redovisa minst ett av följande utfall oavsett uppföljningstid:

1. Substansanvändning eller spelande (till exempel frekvens, volym eller duration). Indirekta mått som sug (engelska: *craving*) ingick inte.
2. Psykiska symtom
3. Generell funktionsförmåga eller livskvalitet
4. Kvarstannande i randomiserad behandling
5. Mortalitet

Utfall rörande substansanvändning var primära. Studier som enbart medierande faktorerers betydelse exkluderades.

### 3.3.1.5 Övriga avgränsningar

**Studiedesign:** Enbart randomiserade, kontrollerade studier inkluderades. Systematiska översikter inkluderades inte då detta projekt föregicks av en förstudie som identifierade relevanta systematiska översikter [28].

Originalartiklar från studier som publicerats i vetenskapliga tidskrifter med sakkunniggranskning (peer-review) inkluderades. Grå litteratur såsom avhandlingar, bokkapitel och konferensabstrakt exkluderades.

**Språk:** Artiklar publicerade på engelska, svenska, norska och danska inkluderades.

**Studiestorlek:** Små studier som sammantaget innehöll färre än 30 studiedeltagare exkluderades.

### **3.3.2 Process för urval av studier**

Litteratursökning och urval gjordes med översiktens första breda frågeställning som grund, vilken inkluderar alla typer av interventioner. Efter bedömning av relevans har vi för denna delrapport endast gått vidare med studier som utvärderat läkemedelsbehandling. Därför redovisas nedan vad gäller risk för bias, resultat och syntes endast en delmängd av de för hela den systematiska översikten relevanta studierna.

#### ***3.3.2.1 Litteratursökning***

En informationsspecialist utformade och genomförde strukturerade och uttömmande litteratursökningar i samråd med projektets sakkunniga och projektledare. Sökstrategierna utformades för att fånga så många relevanta studier som möjligt. De sakkunniga kontrollerade och kompletterade sökstrategin.

Sökningarna gjordes i följande databaser:

1. Cinahl (Ebsco)
2. Cochrane Library (Wiley)
3. Embase (Elsevier)
4. Medline (OvidSP)
5. PsycINFO (Ebsco)
6. Scopus (Elsevier)

Sökningen uppdaterades i april 2023.

För delprojektet om läkemedelsbehandling gjordes mellan mars och april 2023 en kompletterande referens- och citeringssökning i databasen Scopus, dels av 95 inkluderade primärstudier (oavsett risk för bias), dels av 11 systematiska översikter från projektets förstudie. För fullständig sökdokumentation, se Bilaga 1 Sökdokumentation.

#### ***3.3.2.2 Bedömning av relevans***

Två medlemmar i projektgruppen (projektledare och sakkunniga) granskade oberoende av varandra de artikelsammanfattningar (abstrakt) som identifierats i litteratursökningen. Granskningen gjordes med hjälp av verktyget Rayyan [29]. De sammanfattningar som minst en granskare bedömde uppfyllde urvalskriterierna beställdes i fulltext. Studiernas fulltexter granskades av två medlemmar i projektgruppen (projektledare och sakkunniga) som oberoende av varandra bedömde om studierna uppfyllde urvalskriterierna. Vid oenighet diskuterade granskarna studierna för att nå konsensus. Vid

svårbedömda studier togs studierna upp för diskussion med hela projektgruppen. Studier som inte uppfyllde kriterierna sorterades bort och orsak till exklusion noterades (Bilaga 2 Exkluderade studier). Fulltextgranskningen gjordes med hjälp av det webbaserade verktyget Covidence [30].

### 3.3.2.3 *Bedömning av risk för bias*

För bedömning av studiernas risk för bias användes en anpassad version av SBU:s svenska översättning av granskningsmallen RoB2 (för randomiserade studier) som finns tillgänglig på SBU:s hemsida: [Bedömning av randomiserade studier \(effekt av att tilldelas en intervention \(ITT\)\) \(sbu.se\)](https://www.sbu.se/om-sbu/utredningar/bedomning-av-randomiserade-studier). I SBU:s översättning har ett tillägg gjorts angående bedömning av eventuella intressekonflikter hos studieförfattarna. Två medlemmar i projektgruppen (projektledare och sakkunniga) bedömde oberoende av varandra risken för bias i studierna. För att säkerställa konsekvens i bedömningarna så bedömdes en delmängd (cirka 25 %) av studierna även av en tredje granskare (projektledare). Eventuella oenigheter mellan granskare löstes genom diskussion, där ytterligare sakkunnig eller projektledare eller hela projektgruppen involverades vid behov. Risk för bias-bedömningarna finns samlade i Bilaga 3.

Risken för bias i studierna bedömdes enligt en tregradig skala som låg, måttlig eller hög. Vid osäkerhet eller bristfällig beskrivning i studien kunde även en fjärde kategori (osäker/information saknas) väljas för att underlätta vägledning vid bedömning. En anpassning av bedömningen i domän tre (bortfall) gjordes i detta projekt, vilket innebar att inga studier fick hög risk för bias i denna domän på grund av storleken på bortfallet. Risken för bias i denna domän hanterades istället senare i tillförlitlighetsbedömningen av resultaten. Risken för bias i domän sex (jäv) bedömdes som låg om det fanns en jävsdeklaration som rapporterade att författarna inte hade några bindningar. Risken för bias i denna domän bedömdes som måttlig om jävsdeklaration saknades, eller om jävsdeklaration fanns och som pekade på passiva bindningar för författarna (anslag, givit föreläsningar med mera). Risken för bias i denna domän bedömdes som hög i de fall jävsdeklaration indikerade att författarna hade aktiva bindningar (företagsanställning, rådsmedlem i företag eller att företag aktivt deltagit i studien med mera) eller om jävsdeklaration saknades, men det fanns indikationer på att författarna hade bindningar (till exempel affiliering till företag). Studier som bedömdes ha hög risk för bias i någon domän (undantaget domän 6, jäv) fick även totalbedömningen hög risk för bias. Endast studier där den sammanvägda risken för bias bedömdes som låg eller måttlig togs med i den systematiska översiktens analyser. Studier med sammantaget hög risk för bias exkluderades från vidare hantering (se Bilaga 2).

Risk för bias-bedömningarna genomfördes och dokumenterades i det webbaserade verktyget Covidence [30].

### 3.3.2.4 Dataextraktion

En beskrivning samt resultat från de studier som bedömdes relevanta för någon eller några av projektets frågeställningar och som hade låg eller måttlig risk för bias, finns tabellerade i *Bilaga 4 Inkluderade studier*. Tabellerna har sammanställts av SBU:s projektledare. Projektets sakkunniga har granskat tabellerna och reviderat vid behov. Sakkunniga har tillsammans med projektledare säkerställt att alla relevanta utfallsmått från studierna tagits med i den systematiska översikten.

Projektgruppen hade inte beslutat i förväg vilka specifika utfallsmått som skulle extraheras och analyseras för respektive utfall, utan detta avgjordes i dialog med projektets sakkunniga under arbetets gång. Vägledande var dels klinisk relevans, dels vilka mätmetoder som fler än en studie rapporterade för aktuellt utfall. Innan syntesen påbörjades gjorde sakkunniga en prioritering av mätmetoder inom respektive utfallsdomän för att kunna avgöra vilket utfallsmått som skulle ingå i metaanalys i de fall flera mätmetoder hade använts för samma utfall.

### 3.3.2.5 Resultatredovisning

Redovisningen av resultat har på grund av omfattningen och bredden på projektet fokuserat på underlag från fler än en studie. För underlag med fler än en studie beskrevs de studier som ingick i analysen tillsammans vad gäller population, intervention, kontroll och utfall. Studier som inte ingick i någon analys beskrevs kortfattat vad gäller population, intervention och kontroll. Resultaten från underlag med en enda studie finns att läsa i *Bilaga 5 Resultat - studier utanför analys*, och intresserade läsare kan hitta ytterligare information om dessa studier utanför analys i *Bilaga 4 Tabell över inkluderade studier*.

### 3.3.2.6 Syntes

Synteser gjordes uppdelat på typ av läkemedel och på kombinationer av diagnoser för psykiatriskt tillstånd och typ av beroende. Läkemedel framtagna för att behandla beroende analyserades uppdelat på typ av läkemedel och beroendediagnos oavsett psykiatrisk diagnos. Uppdelningen avseende preparat utgår från aktuell klinisk praktik och projektgruppen bedömde till exempel att äldre typer av antidepressiva, så som tricykliska antidepressiva (imipramin, desipramin) eller nefazodon, på grund av skilda verkningsmekanismer och biverkningsprofiler inte borde analyseras tillsammans med nyare preparat som SSRI. Utöver preparat och diagnosindelningen syntetiserades resultaten baserat på beroendediagnos. Anledningen till detta är att läkemedel kan interagera på olika sätt med olika beroendeframkallande substanser, vilket gör att riskerna med en viss behandling kan variera utifrån vilket beroendetillstånd patienterna har. Ett exempel är lugnande medel, vilka kan öka risken för

dödliga överdoser om de tas samtidigt med opioider. Det skulle också kunna vara så att läkemedlens terapeutiska effekt varierar mellan patientgrupper med olika typer av beroenden, exempelvis vid behandling med centralstimulerande läkemedel för patienter med ADHD som också har ett beroende av centralstimulantia.

En kvantitativ sammanvägning av data i form av en metaanalys är möjlig om flera studier som undersökt samma frågeställning är tillräckligt lika och har presenterat data på samma eller liknande sätt. Även om studier inte går att matematiskt väga ihop i metaanalyser är det möjligt att sammanställa data narrativt, i form av en syntes utan metaanalys (engelska: *Synthesis Without Meta analysis, SWiM*) [27]. I de fall samma utfall från en given jämförelse rapporterades i fler än tre studier gjordes först en bedömning om en metaanalys var möjlig. Om metaanalys inte var möjlig sammanfattades data med SWiM. I de fall samma utfall mätts eller rapporterats på olika sätt sammanställdes data i pil-tabeller (se Bilaga 6 Analyser). I de fall utfall från en given jämförelse rapporterades på samma sätt, men där det av olika skäl inte var lämpligt att slå samman mätningarna matematiskt (till exempel vid en blandning av förändringsvärden och slutvärden) så kunde resultaten illustreras med skogsdiagram istället för pil-tabell. I de fall samma utfall från en given jämförelse rapporterades i två studier sammanfattades data med SWiM, som pil-tabell eller som skogsdiagram.

Metaanalyserna är utförda i programmet RevMan Web [31]. Random-effects model användes i samtliga metaanalyser eftersom det fanns skillnader mellan studierna, bland annat vad gäller populationerna, interventionerna och kontexten, samt för att resultaten skulle kunna generaliseras till en sammanvägning av alla dessa underliggande variationer. För dikotoma utfallsmått (mått som kan anta två värden) beräknades riskskillnad (engelska: *risk difference, RD*). För kontinuerliga utfallsmått beräknades medelvärdesskillnaden (engelska: *mean difference, MD*) om samma mätinstrument och version av detta mätinstrument användes i de sammanslagna studierna. I de fall studierna använt olika mätinstrument för samma utfallsmått beräknades en standardiserad medelvärdesskillnad (engelska: *standardised mean difference, SMD*) som anger effektstorleken uttryckt i antal standardavvikelser.

### **3.3.3 Bedömning av de sammanvägda resultatens tillförlitlighet**

Det sista steget i arbetet med en systematisk översikt är att bedöma hur tillförlitligt det samlade vetenskapliga underlaget är. Vid denna bedömning använder SBU ett system som baseras på det internationellt utarbetade systemet GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) för att klassificera tillförlitligheten [32]. En GRADE-bedömning görs per utfallsmått. Innebörden av de olika domäner som bedöms och de olika nivåerna av tillförlitlighet framgår av Faktaruta 1.1 och en utförligare beskrivning finns i SBU:s metodbok [25].



För samtliga tillförlitlighetsbedömningar utvärderades om det fanns en positiv effekt av behandling jämfört med kontroll. För läkemedelsbehandling riktad mot beroendetilståndet gjordes även en tillförlitlighetsbedömning av om det fanns en negativ effekt av behandling jämfört med kontroll för utfall på psykiska symtom.

### **3.3.3.1 Bortfall**

Eftersom stora bortfall ofta förekom i de inkluderade studierna justerades risk för biasbedömningen på så sätt att inga studier fick hög risk för bias på grund av stort bortfall. Avdrag gjordes istället i GRADE-domänen ”risk för bias” i de fall syntesen baserades på studier med stort studiebortfall. Bortfall över 30 procent i majoriteten av underlaget kunde resultera i ett avdrag i domänen risk för bias. Bortfall över 40 procent kunde resultera i ett och ett halvt avdrag i domänen risk för bias. Bortfall över 50 procent kunde resultera i två avdrag i domänen risk för bias.

### **3.3.3.2 Underlag bestående av enskilda studier och underlag med få deltagare**

Vid tillförlitlighetsbedömningen enligt GRADE gjordes bedömningen att resultat som bygger på en enskild studie har mycket låg tillförlitlighet och inte räcker för att avgöra om en behandling har effekt eller inte. Resultat från enskilda studier beskrivs inte i resultatkapitlets text utan redovisas separat i *Bilaga 5 Resultat utanför analys*. För underlag bestående av färre än tre studier med totalt sett få deltagare gjordes avdrag i GRADE-domänen precision, eftersom osäkerheten i dessa underlag generellt sett är stor.

### **3.3.3.3 Bedömning av tillförlitlighet vid SWiM**

För SWiM-analyser där data sammanställdes med pil-tabell inkluderades alla mätningar som gjorts på ett specifikt utfall, exempelvis alkoholkonsumtion. Det innebar att en studie kunde bidra med mer än ett resultat om den använt flera olika sätt att mäta det aktuella utfallet. En utförlig beskrivning av metoden för rapportering i tabell och sammanvägning av flera resultat från samma studie finns att läsa i anslutning till de utförda SWiM-analyserna i Bilaga 6. För bedömningen av tillförlitlighet av resultat från SWiM-analyser beaktades först det sammanfattade totala måttet från varje enskild studie, om en studie till exempel mätt alkoholkonsumtion på flera olika sätt bedömdes resultaten av dessa tillsammans. Därefter värderade projektgruppen riktningen på de olika studiernas totala effekter (positiva och negativa), och om effekterna var signifikanta eller inte. Om studiernas totala resultat inte entydigt visade på positiv eller negativ effekt, eller om det enligt projektgruppen fanns orsak att tro att ett hypotetiskt konfidensintervall vid en sammanvägd effekt skulle vara brett och icke-signifikant (inte var helt skild från nolleffekt), gjordes avdrag i domänen för precision. Om det enligt projektgruppen

fanns en stor blandning av motsägelsefulla positiva och negativa effekter, gjordes avdrag i domänen för samstämmighet.

### **3.4 Metod för översikt av hälsoekonomisk litteratur**

En strukturerad översikt av den hälsoekonomiska litteraturen på området genomfördes utifrån två syften:

1. Att identifiera studier som undersöker olika aspekter av kostnadseffektivitet för insatser som används vid behandling av vuxna personer med samsjuklighet mellan beroende och annat psykiatriskt tillstånd;
2. Att identifiera studier som beskriver kostnader, resursförbrukning och påverkan på hälsorelaterad livskvalitet till följd av samsjuklighet, till exempel kostnader för hälso- och sjukvård, påverkan på produktion och kostnader för rättsväsendet.

Det andra syftet lades till under projektets gång för att komplettera underlaget om kostnadseffektivitet med bredare information om den ekonomiska påverkan förknippad med samsjuklighet.

#### **3.4.1 Urvalskriterier**

För att identifiera studier som uppfyllde det första syftet med den strukturerade översikten (att undersöka kostnadseffektiviteten av olika insatser för behandling av personer med samsjuklighet) var urvalskriterier för population, intervention och kontrollintervention desamma som för projektet i övrigt. Relevanta utfallsmått var kostnader och kostnadseffektivitet. Publikationstyp av intresse var ekonomiska utvärderingar.

För att identifiera studier som uppfyllde det andra syftet med den strukturerade översikten (att undersöka kostnader, resursförbrukning och påverkan på livskvalitet som uppstår till följd av samsjuklighet) var urvalskriteriet för population samma som för projektet i övrigt, men med tillägg av närstående till personer med samsjuklighet. Relevanta utfallsmått för detta syfte var kostnader, resursförbrukning, och hälsorelaterad livskvalitet. Studietyper av intresse var kostnads- och resursförbrukningsstudier samt enkätstudier som undersöker hälsorelaterad livskvalitet.

#### **3.4.2 Process för urval av studier**

##### *3.4.2.1 Litteratursökning*

En uttömmande sökning för den aktuella populationen och frågeställningarna skulle generera en stor träffmängd med många irrelevanta studier. För att öka precisionen i den hälsoekonomiska sökningen

användes därför ett fokuserat och strukturerat tillvägagångssätt. Sökningen efter hälsoekonomisk litteratur utgick från samma population som projektets sökning efter effektstudier, men utan filter för studiedesign, och med tillägg av ett hälsoekonomiskt filter (CADTH Narrow). Filtret har visat sig minska antalet träffar och ha god känslighet [33]. Två databaser valdes ut i samråd med projektets informationspecialist: Medline och Embase.

### *3.4.2.2 Bedömning av relevans*

Två hälsoekonomer relevansgranskade, oberoende av varandra, de artikelsammanfattningar som identifierats i den strukturerade sökningen och bedömde relevans utifrån de fastställda urvalskriterierna. De artikelsammanfattningar som av minst en granskare bedömdes uppfylla de hälsoekonomiska urvalskriterierna granskades sedan i fulltext. Efter att respektive hälsoekonom relevansbedömt fulltextartiklarna, diskuterades eventuella skillnader i bedömning. Studier inkluderades om de efter fulltextgranskning bedömdes uppfylla uppställda PICO. Endast studier av läkemedel som tagits upp i effektutvärderingen bedömdes vara relevanta att presentera i det hälsoekonomiska resultatavsnittet.

### *3.4.2.3 Bedömning av kvalitet och överförbarhet*

Kostnadseffektivitetsstudier av insatser för att behandla personer med samsjuklighet (syfte 1) bedömdes, om relevant, med stöd av SBU:s mallar för kvalitetsgranskning av hälsoekonomiska studier [25]. Metodologisk kvalitet och överförbarhet av studiens ekonomiska resultat bedömdes vara låg, medelhög, eller hög. Enbart studier med minst medelhög metodologisk kvalitet och överförbarhet presenteras i resultatkapitlet.

Kostnads-, resursförbruknings- och livskvalitetsstudier (syfte 2) valdes ut med avseende på relevans utifrån utvalda frågor från SBU:s mallar för kvalitetsgranskning av hälsoekonomiska studier ([mall\\_empirisk\\_halsoekonomi.pdf \(sbu.se\)](#)). För att bedöma relevans utgick vi från frågorna om överförbarhet (sektion 2 i mallen: "Frågor om överförbarhet av studiens ekonomiska resultat") och fråga 4.4c i granskningsmallen för empiriska hälsoekonomiska studier som lyder "Är slutsatserna berättigade med avseende på presenterade resultat?". För detta syfte accepterades lägre grad av överförbarhet än vad som normalt krävs för att en artikel ska inkluderas i SBU:s hälsoekonomiska avsnitt. Syftet med att presentera artiklar på kostnader, resursförbrukning och livskvalitet var att ge en övergripande bild, snarare än att ge exakta värden på kostnader.

### 3.4.2.4 Redovisning av resultat

Resultatet av den hälsoekonomiska litteraturöversikten redovisas i avsnitt 6.1 (Resultat: strukturerad sökning efter hälsoekonomisk litteratur). Bilaga 2 redovisar studier som exkluderats efter fulltextgranskning.

De artiklar som bedömdes ha störst relevans för att beskriva kostnader, resursförbrukning och livskvalitet för personer med samsjuklighet presenteras i avsnitt 6.1.1 under följande kategorier: Kostnader för hälso- och sjukvård (6.2.1.); kostnader för rättsväsende och produktionspåverkan (6.1.3); kostnader för närstående (6.1.4); samt påverkan på livskvalitet (6.1.5). Alla identifierade studier som beskriver kostnader och resursåtgång som efter granskning i fulltext bedömts uppfylla PICO återfinns i Bilaga 7 med övergripande kommentarer om överförbarhet och metodologisk kvalitet.

## 3.5 Referensgrupp

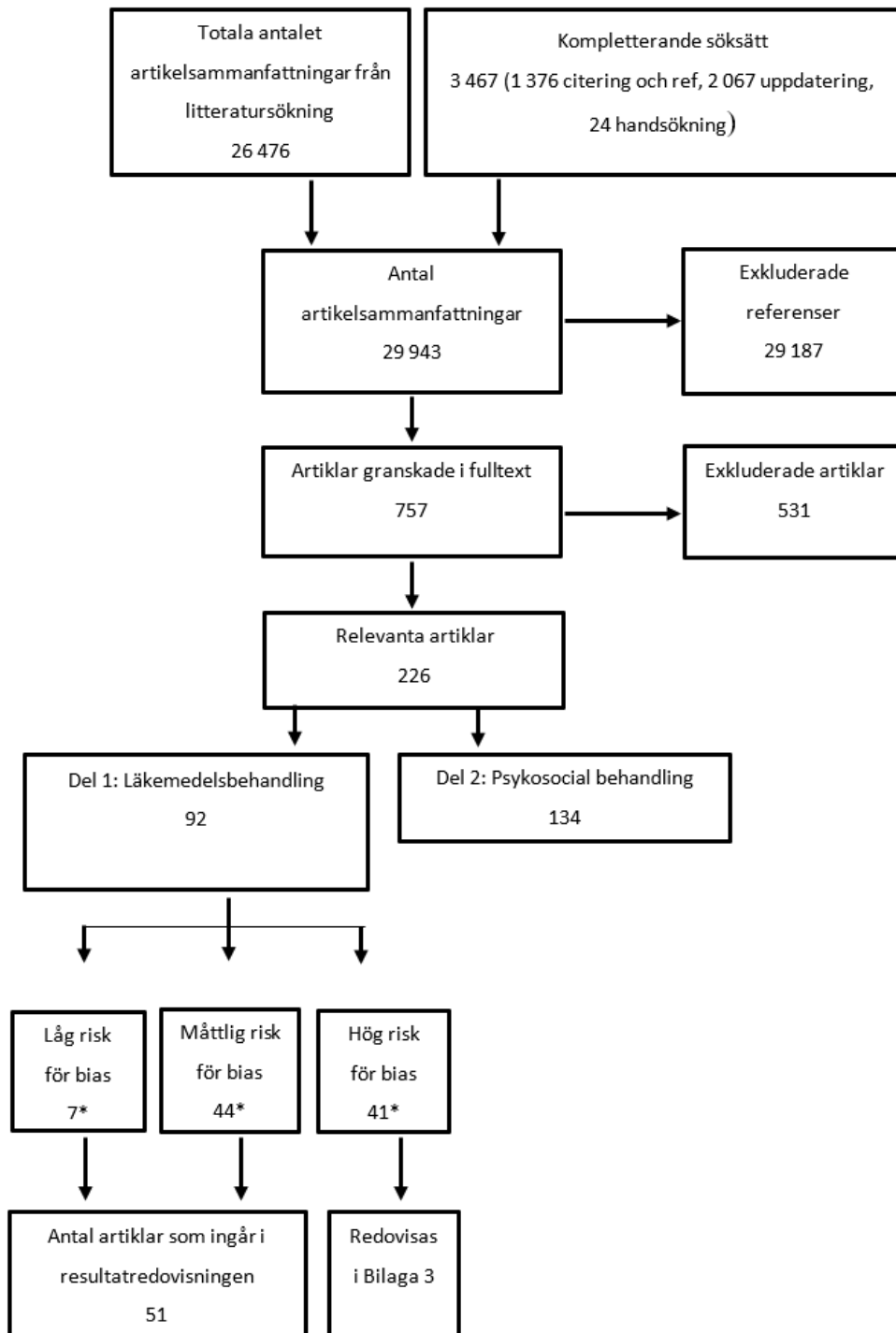
Genom projektets referensgrupp har vi haft kontakt med: Socialstyrelsen, Statens institutionsstyrelse, Sveriges kommuner och regioner, Föreningen Sveriges Socialchefer, Psykologförbundet, Läkarförbundet, Akademikerförbundet SSR, Svensk förening för beroendemedicin, RISE, FoU Välfärd, Region Örebro, Riksförbundet för social och mental hälsa, Nationell Samverkan för Psykisk Hälsa, Nationellt kompetenscenter Anhöriga, Brukarinflytandesamordnare (BISAM) vid Beroendecentrum.

Syftet med referensgruppen var att få inspel på utvärderingens frågeställningar, analyser och slutsatser samt förslag och synpunkter på etiska frågeställningar.

## 4. Urval av studier

Litteratursökningen (se Bilaga 1) genererade totalt 29 943 artikelsammanfattningar efter dubblettkontroll. Av dessa lästes 757 i fulltext och 226 av dem bedömdes vara relevanta. Exkluderade artiklar finns redovisade i Bilaga 2. I den systematiska översiktens första del (läkemedelsbehandling) inkluderades totalt 48 studier, beskrivna i 51 artiklar, med låg till måttlig risk för bias (Kapitel 5). Populationer med olika typer av psykiatriska tillstånd och samtidigt beroende av olika substanser (alkohol, centralstimulerande, opioider eller cannabis) eller hasardspel analyserades separat. För diagnoskombinationer där det fanns minst två studier med samma läkemedelsbehandling och uppmätta utfall gjordes synteser. Av de 48 inkluderade studierna kunde 26 studier redovisade i 27 artiklar användas i någon form av syntes.

**Figur 4.1** Flödesschema för litteratursökning.



\* Här redovisas det totala antalet studier med en given risk för bias. Det exakta antal som ingår för varje frågeställning och utfall redovisas i respektive kapitel.

## 5. Effekter av läkemedelsbehandling

Trots att ett stort antal studier inkluderades och att en mängd sammanslagningar kunde göras blir vår övergripande slutsats att det i stort sett inte går att bedöma vilken effekt de olika läkemedelsbehandlingarna har vid olika kombinationer av beroende och andra psykiatriska tillstånd. Det enda undantaget är naltrexonbehandling vid alkoholberoende och samtidigt psykiatriskt tillstånd (oavsett diagnos). Anledningarna till att det för de flesta jämförelser inte går att bedöma effekterna är flera och beskrivs i resultatdiskussionen.

**Tabell 5.1** Sammanfattning av insatsernas effekter samt resultatens tillförlitlighet

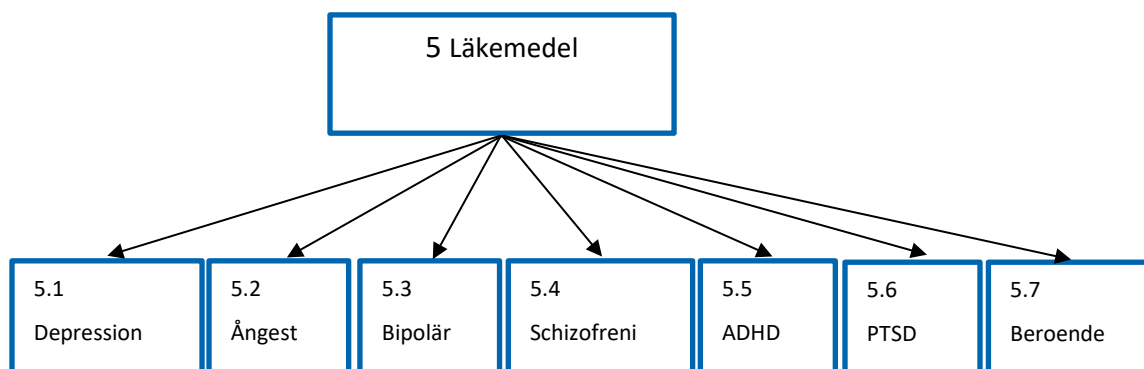
Jämförelse	Utfall	Utfall	Antal studier, antal deltagare	Resultatets tillförlitlighet	Tolkning
<b>Depression och samtidigt alkoholberoende</b>					
SSRI	Placebo	Alkoholkonsumtion	6 studier N=852	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
		Depression	5 studier N=801	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
<b>Depression och samtidigt kokainberoende</b>					
SSRI/SNRI	Placebo	Substansbruk	2 studier N=198	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
		Depression	2 studier N=198	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
<b>Depression och samtidigt opioidberoende</b>					
SSRI	Placebo	Substansbruk	2 studier N=139	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
		Depression	2 studier N=139	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
TCA	Placebo	Substansbruk	2 studier N=183	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
		Depression	2 studier N=183	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
<b>Bipolär sjukdom och samtidigt alkoholberoende</b>					
Quetiapin	Placebo	Alkoholkonsumtion	4 studier N=602	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
		Depression	4 studier N=610	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
		Ångest	2 studier N=369	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt

Jämförelse	Utfall	Antal studier, antal deltagare	Resultatets tillförlitlighet	Tolkning
	Livskvalitet	2 studier N=256	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
<b>ADHD och samtidigt kokain eller amfetaminberoende</b>				
<b>Metylfenidat eller amfetaminsalt</b>	Placebo Kokain- eller amfetaminbruk	4 studier N=334	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
	Deltagare med symtomförbättring	3 studier N=286	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
<b>PTSD och samtidigt alkoholberoende</b>				
<b>Alfa-1-antagonist</b>	Placebo Alkoholkonsumtion	3 studier N=267	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
	PTSD-symtom	3 studier N=267	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt
<b>Alkoholberoende och samtidigt psykiatriskt tillstånd</b>				
<b>Naltrexon</b>	Placebo Alkoholkonsumtion	4 studier N=620	⊕⊕○○	Minskning av alkoholkonsumtion
	Psykiska symtom	4 studier N=620	⊕⊕○○	Ingen negativ effekt
	Psykiska symtom	4 studier N=620	⊕○○○	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt

Redovisning av vetenskapliga kunskapsluckor och framtida forskningsbehov finns i kapitel 8 samt Bilaga 8 Studiekarta.

Resultatredovisningen är uppdelad i avsnitt som beskriver läkemedelsbehandling vid psykiatriska tillstånd i kombination med olika typer av beroende samt på typ av läkemedel (Avsnitt 5.1. till 5.7).

**Figur 5. 1** Översiktlig bild över resultatredovisning.



## 5.1 Depression och samtidigt beroende

### 5.1.1 Sammanfattning

Totalt identifierades 19 studier, redovisade i 20 artiklar, med låg eller måttlig risk för bias [34–53]. Studierna undersökte läkemedelsbehandling i en population med depression och samtidigt beroende. Trots att flera studier med samma jämförelse identifierades och att ett antal sammanvägningar av studiernas resultat kunde göras blir våra slutsatser att det inte går att bedöma vilken effekt de olika läkemedelsbehandlingarna har i denna population. Samtliga resultat presenteras kortfattat nedan. Analyser och vilka studier som ingår i bedömningen presenteras efter sammanfattningen. Studier som inte ingick i någon sammanslagning beskrivs kortfattat i stycket ”studier utanför analys”.

- Det går inte att bedöma om SSRI-behandling vid depression och samtidigt alkoholberoende minskar alkoholkonsumtionen, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma om SSRI-behandling vid depression och samtidigt alkoholberoende minskar depressionssymtom, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma om SSRI- eller SNRI-behandling vid depression och samtidigt kokainberoende minskar kokainbruk, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma om SSRI- eller SNRI-behandling vid depression och samtidigt kokainberoende minskar depressionssymtom, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma om SSRI-behandling vid depression och samtidigt opioidberoende minskar substansbruk (oavsett substans), jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma om SSRI-behandling vid depression och samtidigt opioidberoende minskar depressionssymtom, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma om TCA-behandling vid depression och samtidigt opioidberoende minskar substansbruk (oavsett substans), jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma om TCA-behandling vid depression och samtidigt opioidberoende minskar depressionssymtom, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).



## 5.1.2 Depression och samtidigt alkoholberoende

### 5.1.2.1 SSRI jämfört med placebo - Beskrivning av studier i analysen

Sex studier med sammanlagt åtta jämförelser undersökte effekten av SSRI-behandling jämfört med placebo i en population med depression och samtidigt alkoholberoende [34] [36–37] [41] [45] [50]. Studierna var utförda i USA [36] [41] [45] [50], Nya Zeeland [34] och Spanien [37] och publicerade mellan 1997 och 2015. Samtliga studier bedömdes ha måttlig risk för bias (se Bilaga 3). Bortfallet i studierna var mellan tio och 45 procent. En kort sammanfattning av studierna finns i Tabell 5.2.

**Tabell 5.2** Beskrivning av studier – depression och samtidigt alkoholberoende.

Författare År Referens	Diagnoser	Antal deltagare Ålder Andel kvinnor	Intervention Kontroll	Annan behandling	Behandlings- tid	Studie- bortfall
<b>Adamson 2015 [34]</b>	Alkoholberoende Egentlig depression	n=138 44 år 59 %	Citalopram placebo	Naltrexone (open label) Manualbaserad case management	12 veckor	25 %
<b>Cornelius 1997 [36]</b>	Alkoholberoende Egentlig depression	n=51 35 år 49 %	Fluoxetin placebo	Sedvanlig vård för patienter med samsjuklighet (veckovis psykoterapi och möte med psykiater)	12 veckor	10 %
<b>Gual 2003 [37]</b>	Alkoholberoende Egentlig depression eller dystymi	83 46 år 47 %	Sertralin placebo		24 veckor	45 %
<b>Kranzler 2006 Jämförelse a [41]</b>	Alkoholberoende Egentlig depression HAMD≥17	n=189 43 år 37 %	Sertralin placebo	Manualbaserad terapi som stöd för helnykterhet och följsamhet	10 veckor	43 %
<b>Kranzler 2006 Jämförelse b [41]</b>	Alkoholberoende Egentlig depression HAMD≤16	n=139 43 år 37 %	Sertralin placebo	Manualbaserad terapi som stöd för helnykterhet och följsamhet	10 veckor	33 %
<b>Moak 2003 [45]</b>	Alkoholberoende	n=82 42 år 39 %	Sertralin placebo	Veckovis manualbaserad individuell KBT riktad mot	12 veckor	28 %

Författare År Referens	Diagnoser	Antal deltagare Ålder Andel kvinnor	Intervention Kontroll	Annan behandling	Behandlings- tid	Studie- bortfall
	Egentlig depression eller dystymi			både alkoholbruk och depression		
<b>Pettinati 2010</b>	Alkoholberoende	n=79	Sertralin	Veckovis manualbaserad	14 veckor	44 %
<b>Jämförelse a [50]</b>	Egentlig depression	43 år 38 %	placebo	individuell KBT riktad mot både alkoholbruk och depression		
<b>Pettinati 2010</b>	Alkoholberoende	n=91	Sertralin +	Veckovis manualbaserad	14 veckor	43 %
<b>Jämförelse b [50]</b>	Egentlig depression	43 år 38 %	naltrexon Placebo + naltrexon	individuell KBT riktad mot både alkoholbruk och depression		

**HAMD** = Hamilton Rating Scale for Depression; **ICD-10** = International Classification of Diseases; **KBT** = Kognitiv beteendeterapi.

#### 5.1.2.1.1 Population

I alla studier utom en behandlades patienter i öppenvård vid behandlings- eller forskningscentra inriktade på beroendeproblematik. I en studie skedde rekrytering och de första två veckornas behandling på ett psykiatriskt sjukhus med uppmärksamhet på suicidalt beteende för att sedan övergå i tio veckors öppenvårdsbehandling [36]. Deltagarna i studierna hade diagnoserna depression och alkoholberoende, diagnostiserat med antingen DSM-IV [34] [37] [41] [50] eller den reviderade DSM-III [36] [45]. Två studier inkluderade utöver depression även deltagare med ihållande nedstämdhet (dystymi) [37] [45]. En studie delade upp deltagarna i en grupp med baslinjevärdet för HAMD  $\geq 17$  och en grupp med HAMD  $\leq 16$  och intervention jämfördes med kontroll inom dessa grupper (jämförelse a och jämförelse b) [41].

Deltagarna i alla studier hade en aktiv alkoholanvändning vid rekrytering och i vissa studier inkluderades endast deltagare med en konsumtionsnivå över en viss gräns [41] [45] [50]. I en studie rekryterades deltagarna på en klinik för abstinensbehandling och efter den inledande behandlingen krävdes två veckors nykterhet för deltagande i studien [37]. En studie hade ambitionen att fånga upp tidigt alkoholberoende och inkluderade endast deltagare som inte varit i behov av abstinensbehandling mer än en gång [45]. Deltagare med samtidigt bruk av andra substanser än alkohol och nikotin exkluderades i två studier [36] [50]. En studie tillät även bruk av cannabis, utöver alkohol och nikotin [45]. I en studie var andra substanser tillåtna så länge alkohol stod för den viktigaste problematiken

[36] och i en studie tilläts andra substanser, förutom substanser med intravenöst intag samt opioider [34]. En studie kommenterade inte övrigt bruk i sina studiekriterier [37].

Andelen kvinnor i studierna varierade mellan 37 och 59 procent och studiedeltagarnas medelålder varierade mellan 35 och 46 år. Ekonomisk ersättning för deltagare beskrevs i en studie [34].

#### 5.1.2.1.2 Intervention och kontroll

SSRI-preparat som studerades var sertralin [37] [41] [45] [50], fluoxetin [36], och citalopram [34]. I två av studierna ingick även behandling med naltrexon, antingen som oblandad grundbehandling till både interventions- och kontrollgrupp [34] eller som del av den randomiserade interventionen [50]. Studien av Pettinati och kollegor hade fyra behandlingsgrupper och inkluderade naltrexon i två av grupperna, tillsammans med sertralin i en grupp och tillsammans med placebo i en annan grupp (jämförelse b) [50]. Andra tilläggsbehandlingar som gavs både kontroll- och interventionsgruppen var framför allt olika typer av psykoterapi, i grupp eller individuellt, ofta manualbaserat samt annan medicinering eller samtalsstöd vid behov. Omfattning och intensitet av dessa insatser varierade mellan studierna. En studie saknade beskrivning av andra insatser än interventions-medicinering, men deltagarna rekryterades inom ramen för ett alkoholbehandlingsprogram [37]. Behandlingstiden varierade mellan 6 och 26 veckor.

#### 5.1.2.1.3 Utfall

Samtliga studier utvärderade resultat direkt efter avslutad behandling. Alla studierna använde dagboksmetoden Time Line Follow Back (TLFB) för mätning av alkoholkonsumtion [34] [36] [41] [45] [50], eller annan typ av självrapporterad dagboksmetod [37]. Två studier hade ytterligare metoder för att mäta alkoholintag, ASI i en studie [36] och biologiska markörer i en annan [45]. Biologiska markörer rapporterades inte som utfall utan användes främst för att verifiera självrapporterade mätningar.

Depressionssymtom mättes i majoriteten av studier med någon version av HAMD [36–37] [41] [45] [50]. Andra mätinstrument för depressionssymtom inkluderade MADRS [34] [37], BDI [36] [41] [45] och SCL-90 (depression score) [34].

Kvarstannande i behandling mättes i fyra studier som längden i tid på deltagande i den randomiserade behandlingen [34] [41] [45] [50]. Farmakologisk följsamhet utvärderades i någon form av alla studier utom två, vanligast genom räkning av återlämnade läkemedel [34] [41] [46–47] [50] eller genom att mäta koncentration i blod av antingen interventionsläkemedel eller tillsatt spårämne (riboflavin) [36] [44] [45].

Mått för funktion (GAS – Global Assessment Scale) rapporterades av en studie [36] och livskvalitet (SF-36) av en studie [37]. Inga studier beskrev utfall för mortalitet.

### *5.1.2.2 SSRI jämfört med placebo - Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet*

#### 5.1.2.2.1 Alkoholkonsumtion

Sex studier utvärderade effekten på alkoholkonsumtion vid behandling med SSRI-preparat jämfört med placebo och bedömdes vara tillräckligt lika för att läggas ihop [34] [36–37] [41] [45] [50]. På grund av skillnader i rapportering av alkoholkonsumtion kunde ingen metaanalys genomföras och istället sammanställdes data i en syntes utan metaanalys (SWiM). I de sex studierna ingick åtta jämförelser som inkluderade sammanlagt 852 deltagare (Bilaga 6). I studierna mättes alkoholkonsumtion på olika sätt och med flera mått för att ge en bild av volym, frekvens och intensitet. Antal utfall som mätts per studie varierade mellan ett och sju. I två av åtta jämförelser har ett eller flera utfall som mätts vid analys visat en statistisk signifikant skillnad till fördel för SSRI-behandling. I sex av åtta jämförelser uppnådde inga utfall statistisk signifikans. Riktningen på effekten för dessa utfall varierade. Inga studier rapporterade utfall som visade på statistisk signifikans till fördel för placebo.

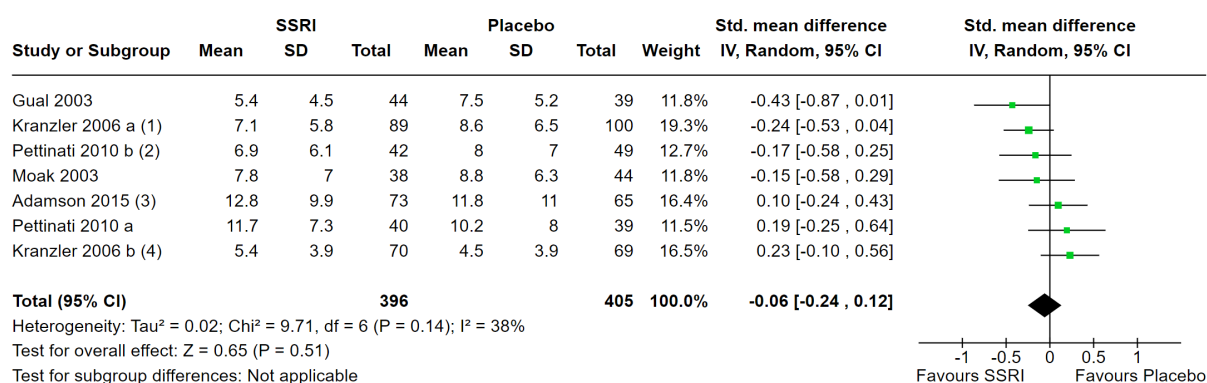
Det går utifrån resultatet av syntesen inte att bedöma om SSRI-behandling vid depression och samtidigt alkoholberoende minskar alkoholkonsumtionen, jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultaten bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av stort bortfall i flera studier (risk för bias), att de olika studiernas resultat pekade på både positiva och negativa effekter (samstämmighet), samt oklarhet kring effektens storlek och statistiska signifikans (precision) (Bilaga 6).

#### 5.1.2.2.2 Depression

Depressionssymtom mättes vid behandlingens början och slut i fem studier med sju jämförelser och inkluderade totalt 801 deltagare [34] [37] [41] [45] [50]. Olika versioner av HAMD användes för att mäta depressionssymtom i fyra studier [37] [41] [45] [50] och MADRS användes i en studie [34] och därför redovisas den standardiserade medelskillnaden av sammanslagningen i metaanalysen.

Ytterligare en studie undersökte depressionssymtom vid behandlingsslut, men rapporterade endast resultaten som förändring från baslinjen och kunde därför inte infogas i metaanalysen [36]. Resultatet från denna studie visade på en statistiskt signifikant förbättring av depressionssymtom efter avslutad behandling för gruppen som fått SSRI-behandling jämfört med placebo.

**Figur 5.2.** Depressionssymtom mätt med HAMD eller MADRS vid behandlingsslut.



#### Footnotes

- (1) Baseline depression HAM-D >=17
- (2) Plus Naltrexone
- (3) Plus open label Naltrexone
- (4) Baseline depression HAM-D <=16

Det går utifrån resultatet av metaanalysen inte att bedöma om SSRI-behandling vid depression och samtidigt alkoholberoende minskar depressionssymtom jämfört med placebo, SMD  $-0,06$  (95 % KI,  $-0,24$  till  $0,12$ ). Tillförlitligheten av resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av stort bortfall i flera studier (risk för bias) samt att effekttestimatet inte är statistiskt signifikant (precision) (se Bilaga 6).

#### 5.1.2.2.3 Kvarstannande i randomiserad behandling

Fem studier mätte kvarstannande i insats som längden i tid på deltagande i den randomiserade behandlingen [34] [37] [41] [45] [50]. I två studier, varav en med två jämförelser, rapporterades deltagande i antal dagar som man var kvar i behandlingen [37] [41] och i en studie i antal veckor som man var kvar i behandlingen [45]. Ingen av dessa jämförelser visade på statistiskt signifikant skillnad för deltagande mellan SSRI-behandling och placebo. Ytterligare två studier redovisade inga siffror men rapporterade att man inte fann några statistiskt signifikanta skillnader mellan intervention och kontroll för när deltagare avbröt behandlingen [34] [50].

Farmakologisk följsamhet till läkemedelsbehandlingen baserat på tableträkning eller spårämnen i urin rapporterades i fyra studier, men på olika sätt [34] [41] [45] [50]. Ingen av dessa studier såg några statistiskt signifikanta skillnader mellan SSRI-behandling och placebo.

#### 5.1.2.2.4 Livskvalitet

Livskvalitet undersöktes i en studie som jämförde SSRI-behandling med placebo [37]. Resultat från enskilda studier redovisas i Bilaga 5.

### 5.1.2.2.5 Övriga utfallsmått

Inga inkluderade studier utvärderade funktion, eller mortalitet.

### 5.1.2.3 SSRI jämfört med placebo - Sammanfattning av resultaten

**Tabell 5.3** SSRI jämfört med placebo vid depression och samtidigt alkoholberoende

Utfallsmått	Antal deltagare Antal studier Ref	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Tillförlitlighet Avdrag
<b>Alkohol-konsumtion</b>	852 6 studier, 8 jämförelser [34] [36–37] [41] [45] [50]	SWiM <sup>1</sup> : I en studie visade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt signifikant positiv effekt av behandling [36]  För två jämförelser i två studier visade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant positiv effekt av behandling [34] [50]  För tre jämförelser i två studier visade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant negativ effekt av behandling [37] [41]  För två jämförelser i två studier hade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte statistiskt signifikant [50]a [45]	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt	⊕○○○ Risk för bias –1 <sup>2</sup> Samstämmighet –1 <sup>3</sup> Precision –1 <sup>4</sup>
<b>Depressions-symtom vid avslutad behandling</b>	801 5 studier, 7 jämförelser [34] [37] [41] [45] [50]	Metaanalys: SMD: -0,06 (95 % KI: -0,24 till 0,12)	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt	⊕○○○ Risk för bias –1 <sup>2</sup> Precision –2 <sup>5</sup>

SMD = Standardiserad medelvärdeskillnad; KI = Konfidensintervall.

<sup>1</sup> Syntes utan metaanalys (engelska: *Synthesis Without Metaanalysis, SWiM*) se Bilaga 6.

<sup>2</sup> Stort bortfall, samt brister i övriga risk för bias-domäner (randomisering, avvikelser från planerade interventioner, mätning av utfall, rapportering)

<sup>3</sup> Effekt som visar på fördel för behandling och på fördel för kontroll finns i underlaget

<sup>4</sup> Oklart om effekten är helt skild från nolleffekt

<sup>5</sup> Resultatet inkluderar noll-effekt

### 5.1.3 Depression och samtidigt kokainberoende

#### 5.1.3.1 SSRI/SNRI jämfört med placebo - Beskrivning av studier i analysen

Två studier undersökte effekten av SSRI eller SNRI-behandling jämfört med placebo i en population med depression och samtidigt kokainberoende [51, 53]. Studierna var utförda i USA och publicerade mellan 2001 och 2014. Samtliga studier bedömdes ha måttlig risk för bias (se Bilaga 3). Bortfallet studierna var 36 respektive 70 procent. En kort sammanfattning av studierna finns i Tabell 5.4.

**Tabell 5.4** Beskrivning av studier – depression och samtidigt kokainberoende

Författare År Referens	Diagnoser	Antal deltagare Ålder Andel kvinnor	Intervention kontroll	Annan behandling	Behandl ings-tid	Studie- bortfall
<b>Raby 2014 [51]</b>	Kokainberoe nde Egentlig depression eller dystymi	n=130 37 år 27 %	Venlafaxin placebo	Manualbaserad veckovis individuell återfallsprevention (KBT/ÅP)	12 veckor	36 %
<b>Schmitz 2001 [53]</b>	Kokainberoe nde Egentlig depression	n=68 37 år 42 %	Fluoxetin Placebo	24 sessioner (två ggr per vecka) individuell KBT med fokus på både substansbruk och depression	12 veckor	70 %

**KBT** = Kognitiv beteendeterapi; **ÅP** = återfallsprevention.

##### 5.1.3.1.1 Population

Båda studierna inkluderade deltagare i öppenvård med diagnostiserat kokainberoende och depression diagnostiserat med antingen DSM-III-R [51] eller DSM-IV [53]. I en studie inkluderades även deltagare med ihållande nedstämdhet (dystymi) [51]. I ena studien beskrevs att deltagare som rekryterades var behandlingssökande [51].

I en studie exkluderades deltagare som vid sidan av kokainbruket även hade ett diagnostiserat substansbruk av alkohol eller andra droger, undantaget nikotin och cannabis [53]. Den andra studien tillät bruk av flera substanser så som alkohol, nikotin och cannabis, så länge den huvudsakliga substansen var kokain [51].

Andelen kvinnor i studierna var 27 procent i den ena [51] och 42 procent i den andra [53]. Deltagarnas medelålder var 37 år i båda studierna. Ekonomisk ersättning för deltagare beskrevs inte i någon av studierna.

#### 5.1.3.1.2 Intervention och kontroll

En studie utvärderade SSRI-preparatet fluoxetin [53] medan den andra studien undersökte SNRI-preparatet venlafaxin [51]. Deltagarna i båda studierna fick förutom interventions- eller kontrollbehandling även individuell manualbaserad psykoterapi (KBT). I den ena studien gavs 24 sessioner två gånger i veckan, både som återfallsprevention riktat mot bruket och för att behandla depressionen [53] och i den andra studien gavs 12 sessioner en gång i veckan, framför allt i syfte att öka kvarstannande och följsamhet [51]. Behandlingstiden var 12 veckor i båda studierna.

#### 5.1.3.1.3 Utfall

Båda studierna utvärderade resultat direkt efter avslutad behandling. Kokainbruk rapporterades på olika sätt i studierna men var baserade på urinprov, i den ena studien med tillägg av självrapportering och klinikerskattning [51]. Behandlingssvar med avseende på kokainbruk definierades i den ena studien som minst 75 procents minskning i kokainanvändning [51]. Primära mått i studierna var både mått på depression och substansbruk.

HAMD användes för att mäta depressionssymtom i båda studierna, med tillägg av Clinical Global Impression (CGI) [51] och BDI [53]. I den ena studien rapporterades behandlingssvar med avseende på depressionssymtom, vilket definierades som 50 procent reduktion av symtom enligt HAMD och ansågs vara kliniskt relevant [51].

Följsamhet till behandling utvärderades genom att mäta läkemedelsnivåer i blodprov, mäta tillsatta spårämnen (riboflavin) i urin och antal deltagare som genomförde olika delmängder av studien. Ingen av studierna mätte utfall för funktion, livskvalitet eller mortalitet.



### 5.1.3.2 SSRI/SNRI jämfört med placebo - Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet

#### 5.1.3.2.1 Kokainbruk

Kokainanvändning utvärderades i båda studierna som andelen kokainpositiva urinprov. En viss heterogenitet fanns både när det gällde populationerna och behandlingen men framför allt beträffande rapporteringen och resultaten sammanfattades med en syntes utan metaanalys (Bilaga 6). I studierna, med sammanlagt 198 deltagare, mättes kokainbruk på olika sätt och med flera mått för att ge en bild av volym, frekvens och intensitet. I en studie rapporterades fem olika utfallsmått för kokainbruk vilka totalt sett visade på en positiv men inte statistiskt signifikant effekt av behandling jämfört med kontroll. I den andra studien rapporterades endast ett utfallsmått för kokainbruk och av det gick ingen tydlig riktning på effekt att utläsa.

Det går utifrån resultatet av syntesen inte att bedöma om SSRI- eller SNRI-behandling vid depression och samtidigt kokainberoende minskar kokainbruk, jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av stort bortfall i båda studierna (risk för bias) samt på grund av att underlaget endast består av två studier med totalt sett få deltagare och att det finns oklarhet kring effektens storlek och statistiska signifikans (precision) (Bilaga 6).

#### 5.1.3.2.2 Depression

I båda studierna, med sammanlagt 198 deltagare, mättes depressionssymtom med någon version av HAMD. Resultaten sammanfattades med en syntes utan metaanalys (Bilaga 6). I analysen inkluderades alla typer av depressionsmått vilket resulterade i två mått per studie. Inget av de uppmätta utfallsmåtten visade på en statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupp och kontrollgrupp. En av studierna visade totalt sett på en positiv men inte statistiskt signifikant effekt av behandling jämför med placebo [51], medan den andra studien rapporterade att ingen skillnad sågs mellan behandlingsgrupp och kontrollgrupp [53].

Det går inte att bedöma om SSRI- eller SNRI-behandling vid depression och samtidigt kokainberoende minskar depressionssymtom jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av stort bortfall i båda studierna (risk för bias) samt på grund av att underlaget endast består av två studier med totalt sett få deltagare och att det finns oklarhet kring effektens storlek och statistiska signifikans (precision) (Bilaga 6).

#### 5.1.3.2.3 Kvarstannande i randomiserad behandling

Ingen av studierna rapporterade mått på kvarstannande i randomiserad behandling.

Farmakologisk följsamhet rapporterades i båda studierna, vilken låg på knappt 80 procent i ena studien, utan skillnad mellan grupperna [53]. Den andra studien rapporterade låg följsamhet generellt med endast runt 40 procent av deltagarna med detekterbara mängder spårämnen i urin. Samtidigt rapporterades att 72 procent av deltagarna i interventionsgruppen hade en uppmätt blodplasmanivå av det aktiva läkemedlet som ansågs ligga under terapeutisk dos [51].

#### 5.1.3.2.4 Övriga utfall

Ingen av studierna utvärderade livskvalitet, funktion eller mortalitet.

### 5.1.3.3 SSRI/SNRI jämfört med placebo - Sammanfattning av resultaten

**Tabell 5.5** SSRI/SNRI jämfört med placebo vid depression och samtidigt kokainberoende

Utfallsmått	Antal deltagare Antal studier Ref	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Tillförlitlighet Avdrag
<b>Substansbruk</b>	198 2 studier [51] [53]	SWiM <sup>1</sup> : I en studie visade resultaten för substansbruk, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant positiv effekt av behandling [51]  I en studie hade resultaten för substansbruk, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte statistiskt signifikant [53]	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt	⊕○○○ Risk för bias -1,5 <sup>2</sup> Precision -2 <sup>3</sup>
<b>Depression</b>	198 2 studier [51] [53]	SWiM <sup>1</sup> : I en studie visade resultaten för depression, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant positiv effekt av behandling [51]  I en studie hade resultaten för depression, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt	⊕○○○ Risk för bias -1,5 <sup>2</sup> Precision -2 <sup>3</sup>

Utfallsmått	Antal deltagare	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Tillförlitlighet Avdrag
	Antal studier			
	Ref			
skillnaden var inte statistiskt signifikant [53]				

<sup>1</sup> Syntes utan metaanalys (engelska: *Synthesis Without Metaanalysis, SWiM*) se Bilaga 6.

<sup>2</sup> Stort bortfall, samt brister i ytterligare risk för bias-domäner (randomisering, mätning av utfall, rapportering)

<sup>3</sup> Totalt sett få deltagare samt effekten innefattar nolleffekt.

## 5.1.4 Depression och samtidigt opioidberoende

### 5.1.4.1 SSRI jämfört med placebo - Beskrivning av studier i analysen

Två studier undersökte effekten av läkemedelsbehandling av depression med SSRI-preparat jämfört med placebo i en population med depression och samtidigt opioidberoende [35, 49]. Studierna var utförda i USA och publicerade 1998 och 2004. Båda studierna bedömdes ha måttlig risk för bias (se Bilaga 3). Bortfallet i studierna var 16 respektive 25 procent. En kort sammanfattning av studierna finns i Tabell 5.6.

**Tabell 5.6** Beskrivning av studier – depression och samtidigt opioidberoende.

Författare	Diagnoser	Antal deltagare	Intervention	Annan behandling	Behandlings-tid	Studie-bortfall
<b>Carpenter</b>	Opioidberoende	n=95	Sertralin	Underhållsbehandling	12 veckor	25 %
<b>2004</b>	Egentlig	40 år	placebo	med metadon		
<b>[35]</b>	depression eller dystymi	40 %				
<b>Petrakis</b>	Opioidberoende	n=44	Fluoxetin	Underhållsbehandling	12 veckor	16 %
<b>1998</b>	Egentlig	34 år	placebo	med metadon		
<b>[49]</b>	depression	36 %				

#### 5.1.4.1.1 Population

Studierna rekryterade patienter från behandlingsprogram med metadon i USA. Studiedeltagarna inkluderades i studierna efter att ha diagnostiserats enligt DSM-III-R med depression eller långvarig nedstämdhet (dystymi) och samsjukligheten utgjordes av opioidberoende. Förutsättningarna för deltagande skiljde sig något åt mellan studierna. I den ena studien krävdes minst tre månaders

stabilisering på metadon utan angiven måldos [35] medan i den andra krävdes en daglig metadondos på minst 60 mg samt minst veckovis bruk av alkohol eller illegala droger månaden innan studien [53].

I den ena studien var andelen kvinnor 40 procent och deltagarnas medelålder var knappt 40 år. I den andra studien ingick 36 procent kvinnor och deltagarnas medelålder var 34 år. Ekonomisk ersättning nämndes inte i någon av studierna, men i den ena beskrevs att deltagarna inte behövde betala för medverkan [49].

#### 5.1.4.1.2 Intervention och kontroll

Studierna utvärderade SSRI-preparaten sertralin [35] och fluoxetin [49]. Deltagarna i båda studierna fick förutom interventions- eller kontrollbehandling underhållsbehandling med metadon. I bägge studierna ingick regelbundna möten med en stödperson inom ramen för metadonbehandlingen. I den ena studien beskrevs att metadonbehandlingen administrerades av ordinarie klinikpersonal och påverkades inte av forskningsprotokollet [35]. I den andra studien löstes fluoxetin upp i metadonlösningen och administrerades samtidigt [49]. Behandlingstiden var tolv veckor i båda studierna.

#### 5.1.4.1.3 Utfall

Båda studierna utvärderade resultat direkt efter avslutad behandling. Substansbruk utvärderades med självrapport konfirmerad med urinprov i båda studierna men rapporterades olika. I en studie rapporterades heroin och kokain separat [49] och i en sammanslaget [35]. I en studie rapporterades även användning av andra droger eller alkohol [35] och i en studie rapporterades ASI composite drug score [49].

Depressionssymtom mättes med HAMD-25 i en studie [35] samt med HAMD-17 och BDI i en studie [49].

Kvarstannande i insats mättes i en studie som längden i tid i behandlingen [35]. Följsamhet till SSRI-behandling mättes som sertralin-nivå i blod i en studie [35] medan följsamheten inte rapporterades i den andra studien. Ingen av studierna mätte utfall för livskvalitet eller mortalitet.

### *5.1.4.2 SSRI jämfört med placebo - Sammanvägda resultat och bedömning av deras tillförlitlighet*

#### 5.1.4.2.1 Substansbruk

Båda studierna, med sammanlagt 139 deltagare, redovisade utfall för heroin- och kokainbruk och en av studierna redovisade även andra substanser [35]. En viss heterogenitet fanns både när det gällde

populationerna och behandlingen men bedömningen gjordes ändå att studierna var tillräckligt lika för att analyseras tillsammans (Bilaga 6). På grund av att underlaget endast består av två studier, samt att det fanns skillnader i mätning och rapportering, redovisas sammanställningen som en syntes utan metaanalys. Totalt mättes sex olika utfallsmått för substansbruk, tre i varje studie. Inget av de uppmätta utfallsmåtten visade på statistisk signifikans mellan behandling och kontrollgrupp. Riktningen på uppmätt effekt varierade mellan de olika utfallsmåtten i den ena studien och bedömdes sammantaget att vara utan tydlig riktning [35]. Den andra studien visade totalt sett på positiv effekt av SSRI-behandling jämfört med placebo för substansbruk [49].

Det går utifrån resultatet av syntesen inte att bedöma om SSRI-behandling vid depression och samtidigt opioidberoende minskar substansbruk (oavsett substans), jämfört med placebo.

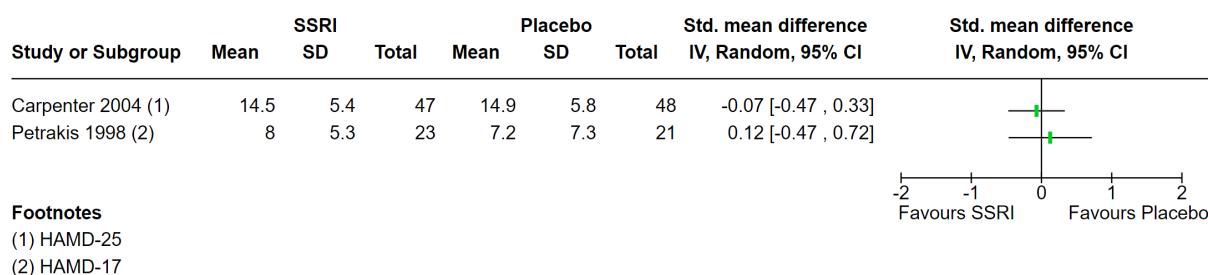
Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av risk för bias (domänerna randomisering och rapportering) samt på grund av att underlaget endast består av två studier med totalt sett få deltagare och att det finns oklarhet kring effektens storlek och statistiska signifikans (precision) (Bilaga 6).

#### 5.1.4.2.2 Depression

I båda studierna, med sammanlagt 139 deltagare, mättes depressionssymtom vid behandlingsslut med någon version av HAMD. På grund av att underlaget bestod av endast två studier så räknades inget sammanvägt effekttestimat ut. Resultaten från de enskilda studierna illustreras i med ett skogsdiagram (Figur 5.3).

Det går utifrån resultatet av analysen inte att bedöma om SSRI-behandling vid depression och samtidigt opioidberoende minskar depressionssymtom, jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av brister i risk för bias (domänerna randomisering och rapportering) samt på grund av att underlaget endast består av två studier med totalt sett få deltagare och att tydlig effekt saknades (Bilaga 6).

**Figur 5.3** Depressionssymtom mätt med HAMD vid behandlingsslut.



### 5.1.4.2.3 Kvarstannande i randomiserad behandling

Kvarstannande i insats mättes i båda studierna som antal veckor deltagarna närvarade i den randomiserade behandlingen. Kvarstannande skiljde sig inte mellan grupperna i någon av studierna [35] [49].

Följsamhet till behandling mättes som sertralin-nivå i blod i en studie [35] men inga resultat rapporterades. I den andra studien mättes inte följsamhet till fluoxetin, men det kan antas att den var hög, eftersom studieläkemedlet blandades direkt med metadon [49].

### 5.1.4.2.4 Övriga utfall

Ingen av studierna utvärderade livskvalitet, funktion, eller mortalitet.

## 5.1.4.3 SSRI jämfört med placebo - Sammanfattning av resultaten

**Tabell 5.7** SSRI jämfört med placebo vid depression och samtidigt opioidberoende

Utfallsmått	Antal deltagare Antal studier Ref	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Tillförlitlighet Avdrag
<b>Substansbruk</b>	139 2 studier [35] [49]	SWiM <sup>1</sup> : I en studie visade resultaten för substansbruk, mätt med olika mått, totalt sett på en icke-signifikant positiv effekt av behandling [49]  I en studie hade resultaten för substansbruk, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte statistiskt signifikant [35]	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt	⊕○○○ Risk för bias –1 <sup>2</sup> Precision –2 <sup>3</sup>
<b>Depressions- symtom vid avslutad behandling</b>	139 2 studier [35] [49]	SWiM <sup>1</sup> : Två studier visar ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupp och kontrollgrupp [35]: Medelvärde (HAMD-25) vid behandlingsslut (SD): I: 14,5 (5,4) C: 14,9 (5,8) Test för gruppskillnad: p>0,38 [49]: Medelvärde (HAMD-17) vid behandlingsslut (SD): I: 8,0 (5,3)	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt	⊕○○○ Risk för bias –1 <sup>2</sup> Precision –2 <sup>3</sup>

Utfallsmått	Antal deltagare	Beräknad effekt	Beskrivning	Tillförlitlighet
	Antal studier		av effekt	Avdrag
	Ref			

C: 7,2 (7,3)

**HAMD** = Hamilton Rating Scale for Depression; **SD** = Standardavvikelse; **I** = Intervention; **C** = Control (kontrollgrupp).

<sup>1</sup> Syntes utan metaanalys (engelska: *Synthesis Without Metaanalysis, SWiM*) se Bilaga 6.

<sup>2</sup> Brister i flera risk för bias-domäner (randomisering och rapportering)

<sup>3</sup> Totalt sett få deltagare samt effekten innefattar nolleffekt

#### 5.1.4.4 TCA jämfört med placebo - Beskrivning av studier i analysen

Två studier undersökte effekten av läkemedelsbehandling av depression med TCA-preparat jämfört med placebo i en population med depression och samtidigt opioidberoende [40] [48]. Studierna var utförda i USA och publicerade 1983 respektive 1998. Båda studierna bedömdes ha måttlig risk för bias (se Bilaga 3). Bortfallet var 48 respektive 72 procent. En kort sammanfattning av studierna finns i Tabell 5.8.

**Tabell 5.8** Beskrivning av studier – depression och samtidigt opioidberoende.

Författare År Referens	Diagnoser	Antal deltagare Ålder Andel kvinnor	Intervention Kontroll	Annan behandling	Behandlings- tid	Studie- bortfall
<b>Kleber 1983 [40]</b>	Opioid- beroende Egentlig depression	n=46 29 år 42 %	Imipramin placebo	Underhållsbehandling med metadon samt obligatorisk gruppterapi en gång i veckan (90 min)	8 veckor	48 %
<b>Nunes 1998 [48]</b>	Opioid beroende Egentlig depression	n=137 34 år 38 %	Imipramin placebo	Underhållsbehandling med metadon	12 veckor	72 %

##### 5.1.4.4.1 Population

Studiedeltagarna bestod av patienter vid öppenvårdskliniker för underhållsbehandling med metadon. Utöver opioidberoende var patienterna diagnostiserade med depression eller ihållande nedstämdhet (dystymi) enligt DSM-II eller DSM-III-R. I studien där DSM-II hade använts för diagnos kommenterades att alla deltagare uppfyllde även diagnoskriterier enligt DSM-II-R, men att denna

version inte var tillgänglig vid tiden för rekryteringen. I studierna krävdes att deltagare hade fått metadonbehandling i minst en månad [48] respektive minst tre månader [49] för deltagande i studien. Studiedeltagarna var i genomsnitt 29 respektive 34 år och andelen kvinnor var 38 respektive 42 procent. Ekonomisk ersättning nämndes inte i någon av studierna.

#### 5.1.4.4.2 Intervention och kontroll

Båda studierna utvärderade TCA-preparatet Imipramin jämfört med placebo. Utöver det studerade läkemedlet fick alla deltagare metadon i reguljär underhållsbehandling, som inte påverkades av forskningsprotokollet. Behandlingstiden var åtta [40] respektive 12 veckor [48]. I en av studierna fick deltagarna gruppterapi en gång i veckan som en obligatorisk del av metadonprogrammet samt individuell rådgivning vid behov [40].

#### 5.1.4.4.3 Utfall

Båda studierna utvärderade resultat direkt efter avslutad behandling. Substansanvändning mättes med en variant av dagboksmetoden Time Line Follow Back (TLFB) uppdelat på kokain- eller heroinanvändning samt substansbruk oavsett substans [48] respektive urinprov (oavsett substans) [40]. Båda studierna använde Global response to treatment som ett sammanfattande utfallsmått för substansbruk och depression.

Depressionssymtom mättes med någon version av HAMD i båda studierna, samt i en studie även med BDI och Raskin Depression Scale [40].

Kvarstannande i insats rapporterades i en studie som medellängden av tid i behandling [40] och i en studie som antal deltagare som fanns kvar i behandling efter halva studietiden (6 veckor) [48].

Följsamhet till behandlingen, definierat som att regelbundet ta tilldelade läkemedel, mättes genom kontroll av imipramin i blod i en studie [48]. I den andra studien utvärderades inte följsamheten, eftersom tillförlitliga metoder saknades när studien inleddes 1976.

Social funktion utvärderades i en studie med Social Adjustment Scale Report [40]. Ingen av studierna mätte utfall för livskvalitet eller mortalitet.

### *5.1.4.5 TCA jämfört med placebo - Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet*

#### 5.1.4.5.1 Substansbruk

Substansbruk oavsett substans utvärderades med ett utfallsmått i båda studierna, men mättes och rapporterades på olika sätt. Sammanställningen redovisas som en syntes utan metaanalys (Bilaga 6). I



en studie sågs en liten men statistiskt signifikant positiv effekt av behandling jämfört med placebo, medan i den andra studien sågs en icke-signifikant negativ effekt av behandlingen.

Det går utifrån resultatet av analysen inte att bedöma om TCA-behandling vid depression och samtidigt opioidberoende minskar substansbruk (oavsett substans), jämfört med placebo.

Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av stort bortfall i båda studierna (risk för bias) samt på grund av att underlaget endast består av två studier med totalt sett få deltagare och att det finns oklarhet kring effektens storlek och statistiska signifikans (precision) (Bilaga 6).

#### 5.1.4.5.2 Depression

Båda studierna, med sammanlagt 183 deltagare, rapporterade depressionssymtom vid avslutad behandling mätt med HAMD, men i en studie rapporterades ingen standardavvikelse. Data sammanställdes med en syntes utan metaanalys (Bilaga 6). En av studierna rapporterade statistiskt signifikant lägre depressionssymtom vid avslutad TCA-behandling jämfört med placebo efter 12 veckor [48]. I den andra studien sågs ingen skillnad mellan behandlings- och kontrollgrupp på depressionssymtom vid avslutad behandling efter åtta veckor [40].

Det går utifrån resultatet av analysen inte att bedöma om TCA-behandling vid depression och samtidigt opioidberoende minskar depressionssymtom, jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av stort bortfall i båda studierna (risk för bias) samt på grund av att underlaget endast består av två studier med totalt sett få deltagare och att det finns oklarhet kring effektens storlek och statistiska signifikans (precision) (Bilaga 6).

#### 5.1.4.5.3 Kvarstannande i randomiserad behandling

Ingen av studierna rapporterade mått på kvarstannande i randomiserad behandling.

Följsamhet till den aktiva behandlingen mättes i en studie genom detektion av imipramin i blod i behandlingsgruppen [48]. Den andra studien rapporterade uppnådd medeldos vid slutet av studien, vilken inte skiljde sig mellan interventions- och kontrollgrupp, men som noterades vara låg och speglade det faktum att många deltagare i båda grupperna hoppade av tidigt i studien innan högre doser uppnåts i titreringen [40].

#### 5.1.4.5.4 Övriga utfall

Ingen av studierna utvärderade livskvalitet, funktion, eller mortalitet.

### 5.1.4.6 TCA jämfört med placebo - Sammanfattning av resultaten

**Tabell 5.9** TCA jämfört med placebo vid depression och samtidigt opioidberoende.

Utfallsmått	Antal deltagare Antal studier Ref	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Tillförlitlighet Avdrag
<b>Substansbruk</b>	183	SWiM <sup>1</sup> :	Det går inte	⊕○○○
	2 studier [40] [48]	I en studie sågs en icke-signifikant negativ effekt av behandling [40]  Antal positiva urinprov delat på antal dagar i studien, Medel:  TCA: 0,03 Placebo: 0,02  I en studie sågs en signifikant positiv effekt av behandling [48]  Antal dagar per vecka med substansbruk,  Medel (SD): TCA: 1,80 (2,03) Placebo: 2,97 (2,28)  p<0,004	att bedöma om det finns en positiv effekt	Risk för bias –2 <sup>2</sup> Precision –2 <sup>3</sup>
<b>Depression</b>	183	SWiM <sup>1</sup> :	Det går inte	⊕○○○
	2 studier [40] [48]	I en studie sågs en icke-signifikant positiv effekt av behandling på depressionssymtom (HAMD) vid avslutad behandling, jämfört med placebo. [40]  Medel: TCA: 10,1 Placebo: 11,2  I en studie sågs en signifikant positiv effekt av behandling på depressionssymtom (HAMD) vid avslutad behandling, jämfört med placebo. [48]  Medel (SD): TCA: 10,0 (6,9) Placebo: 14,4 (7,0) F(1134)=15,8 P<0,001	att bedöma om det finns en positiv effekt	Risk för bias –2 <sup>2</sup> Precision –2 <sup>3</sup>

**HAMD** = Hamilton Rating Scale for Depression; **SD** = Standardavvikelse; **TCA** = Tricykliska antidepressiva läkemedel.

<sup>1</sup> Syntes utan metaanalys (engelska: *Synthesis Without Metaanalysis, SWiM*) se Bilaga 6.

<sup>2</sup> Stort bortfall, samt brister i flera risk för bias-domäner (randomisering, mätning av utfall, rapportering)

<sup>3</sup> Totalt sett få deltagare samt oklart om effekten är helt skild från nolleffekt

### 5.1.5 Studier utanför analys

Två studier undersökte effekten av Nefazodon jämfört med placebo i en population med depression och samtidigt alkoholberoende [39] [52]. Eftersom läkemedlet är avregistrerat i Sverige på grund av allvarliga biverkningar och det inte finns något farmakologiskt likvärdigt preparat gjordes ingen sammanställning och studierna redovisas i Bilaga 4.

Fem studier publicerade i sex artiklar gjorde olika jämförelser i skilda populationer och ansågs vara för olika för att kunna läggas ihop på ett meningsfullt sätt [38] [42–44] [46–47]. Studierna ansågs inte var tillräckligt lika med avseende på preparat för att en sammanslagning skulle vara meningsfull.

Studierna beskrivs översiktligt nedan och mer utförligt i Bilaga 4.

Tre av studierna var gjorda i USA, en i Sydkorea och en i Finland. Studierna var publicerade mellan 1996 och 2013 och utvärderade sju olika läkemedel vid depression eller dystymi. I alla studier gavs behandlingen som öppenvård. Andelen kvinnor i studierna varierade mellan 26 och 51 procent och medelåldern varierade mellan 35 och 48 år. En studie jämförde effekten av aripiprazol i kombination med escitalopram mot enbart escitalopram [38], där substansbruket utgjordes av alkohol. En studie jämförde långtidsverkande venlafaxine med placebo [42], där substansbruket utgjordes av cannabis. En studie jämförde desipramin med placebo [43], där substansbruket utgjordes av kokain. En studie jämförde imipramine med placebo [44], där substansbruket utgjordes av alkohol. En annan studie jämförde escitalopram med memantin [46–47], där substansbruket utgjordes av alkohol. Läkemedelsbehandlingen kompletterades med psykosociala stöd- eller behandlingsinsatser i varierande omfattning i alla studier. Behandlingstiden varierade mellan 6 och 26 veckor och bortfallet i studierna varierade mellan 11 och 42 procent.

Baserat på att underlaget för varje jämförelse utgörs av en enstaka studie med få deltagare och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Bilaga 5. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt för dessa jämförelser och för de rapporterade utfallen.

## 5.2 Ångest och samtidigt beroende

### 5.2.1 Sammanfattning

Totalt identifierades två studier, redovisade i tre artiklar, som undersökte läkemedelsbehandling i en population med ångestsyndrom och samtidigt beroende och som hade låg eller måttlig risk för bias [54–56]. Resultat från studierna kunde inte sammanvägas och resultaten från de enskilda studierna redovisas endast i Bilaga 5. Det innebär att det i hög grad saknas studier av låg eller måttlig risk för

bias för populationen med ångestsyndrom och samtidigt beroende. En övergripande bild av identifierade studier samt vetenskapliga kunskapsluckor presenteras i Bilaga 8 samt i kapitel 8 Överväganden för forskning.

## 5.2.2 Studier utanför analys

Två studier med måttlig risk för bias, redovisade i tre artiklar, ansågs inte var tillräckligt lika med avseende på preparat för att en sammanslagning skulle vara meningsfull [54–56]. Studierna beskrivs översiktligt nedan och mer utförligt i Bilaga 4.

Båda studierna var gjorda vid öppenvårdsmottagningar i USA och publicerades år 2008 respektive 1992. Studiedeltagarna hade olika typer av ångestdiagnoser i kombination med alkoholberoende av olika svårighetsgrad. I den ena studien var hälften kvinnor medan den andra enbart rekryterat manliga veteraner. Medelåldern var 29 respektive 40 år. Den ena studien utvärderade SSRI-preparatet paroxetine och den andra buspirone, som hör till gruppen anxiolytika. Behandlingstiden var 16 respektive 26 veckor och bortfallet var 10 respektive 70 procent.

Baserat på att underlaget för varje jämförelse utgörs av en enstaka studie med få deltagare och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Bilaga 5. Det innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt för dessa jämförelser och för de rapporterade utfallen.

## 5.3 Bipolär sjukdom och samtidigt beroende

### 5.3.1 Sammanfattning

Totalt inkluderades elva studier som undersökt läkemedelsbehandling i en population med bipolär sjukdom och samtidigt beroende eller hasardspelssyndrom och som hade låg eller måttlig risk för bias [57–67]. Trots att flera studier med samma jämförelse har identifierats och att sammanvägningar av studiernas resultat har gjorts blir våra slutsatser att det inte går att bedöma vilken effekt läkemedelsbehandling har i denna population. Resultaten presenteras kortfattat nedan. Analyser och vilka studier som ingår i bedömningen presenteras efter sammanfattningen. Studier som inte ingick i någon sammanslagning beskrivs kortfattat i stycket ”studier utanför analys”.

- Det går inte att bedöma om quetiapin-behandling vid bipolär sjukdom och samtidigt alkoholberoende minskar alkoholkonsumtion, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).

- Det går inte att bedöma om quetiapin-behandling vid bipolär sjukdom och samtidigt alkoholberoende minskar depressionssymtom, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma om quetiapin-behandling vid bipolär sjukdom och samtidigt alkoholberoende minskar ångestsymtom, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma om quetiapin-behandling vid bipolär sjukdom och samtidigt alkoholberoende ökar livskvalitet, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).

### 5.3.2 Bipolär sjukdom och samtidigt alkoholberoende

#### 5.3.2.1 Quetiapin jämfört med placebo - Beskrivning av studier i analysen

Fyra studier undersökte effekten av behandling med antipsykotiska läkemedlet quetiapin vid bipolär sjukdom i en population med samtidigt alkoholberoende [57–58] [65] [67]. Studierna var utförda i USA och publicerade mellan 2008 och 2017. Samtliga studier bedömdes ha måttlig risk för bias (se Bilaga 3). Bortfallet var mellan 42 och 57 procent. En kort sammanfattning av studierna finns i Tabell 5.10.

**Tabell 5.10** Beskrivning av studier – bipolär sjukdom och samtidigt alkoholberoende.

Författare År Land Referens	Diagnoser Ålder Andel kvinnor	Antal deltagare	Intervention Kontroll	Annan behandling	Behandlings- tid	Studie-bortfall
<b>Brown</b> <b>2014</b> <b>[57]</b>	Bipolär sjukdom typ I eller II Alkoholberoende	n=88 40 år 40 %	Quetiapin placebo	Stämningsstabiliserande läkemedel Manualbaserad KBT	12 veckor	42 %
<b>Brown</b> <b>2008</b> <b>[58]</b>	Bipolär sjukdom typ I eller II Alkoholberoende	n=102 40 år 40 %	Quetiapin placebo	Individuell underhållsmedicinering efter behov	12 veckor	Inte rapporterat
<b>Stedman</b> <b>2010</b> <b>[65]</b>	Bipolär sjukdom typ I eller II Alkoholberoende	n=328 39 år 36 %	Quetiapin placebo	Litium eller divalproex (långtidsverkande valproinsyra)	12 veckor	57 %
<b>Gao</b> <b>2017</b> <b>USA</b> <b>[67]</b>	Bipolär sjukdom typ I eller II Depression	n=43 35 år 40 %	Quetiapin (långtidsverkande) placebo	Individuell underhållsmedicinering (stämningsstabiliserande läkemedel) efter behov	8 veckor	47 %

Författare	Diagnoser	Antal	Intervention	Annan behandling	Behandlings-	Studie-bortfall
År	Ålder	deltagare	Kontroll		tid	
Land	Andel kvinnor					
Referens						
	Generaliserat					
	ångest-syndrom					
	Alkohol- eller					
	cannabis-					
	beroende					

**KBT** = Kognitiv beteendeterapi

### 5.3.2.1.1 Population

Alla studier utgick från patienter i öppenvård. Deltagarna i tre studier hade diagnostiserats med antingen bipolär sjukdom typ I eller II [57] [58] [67] medan en studie endast inkluderade deltagare med diagnosen bipolär sjukdom typ I [65]. I en av studierna hade deltagarna även diagnoserna depression och ångestsyndrom, och för att inkluderas i studien krävdes symtompöäng  $\geq 18$  mätt med HAMD samt HAMA [67]. Tre studier hade inga kriterier för stämningsläge, men av klassificering vid baslinjen i två studier kunde utläsas att majoriteten (mellan ungefär 80 och 90 procent) var deprimerade [57] [58]. Övriga deltagare i ena studien hade blandat stämningsläge (11 %) [57] och i den andra studien var det näst vanligaste stämningsläget stabilt (eutymiskt, 10 %) följt av blandat (5 %) och maniskt (3 %) [58]. En studie klassificerade inte stämningsläget, men deltagarnas medelvärden på MADRS-skalan och HAMA-skalan låg runt 18 respektive 13 poäng vid baslinjemätningen [65]. Samsjukligheten utgjordes i tre studier av diagnostiserat alkoholberoende [57] [58] [65], och i en studie av antingen både alkoholberoende och cannabisberoende eller en av dessa beroendediagnoser [67]. Andelen kvinnor i studierna var cirka 40 procent och medelåldern varierade mellan 35 och 40 år. Ekonomisk ersättning för deltagare beskrevs i en studie [57].

### 5.3.2.1.2 Intervention och kontroll

Alla fyra studier jämförde läkemedelsbehandling med quetiapin mot placebo. Quetiapin utvärderades antingen som tilläggsmedicinering till grundbehandling med läkemedel mot stämningssvängningar eller som monoterapi. I en studie fick alla deltagare utöver den randomiserade behandlingen även kognitiv beteendeterapi [57], medan information om psykosocial tilläggsbehandling saknades i två studier [58] [65]. I en studie erbjöds ingen psykosocial tilläggsbehandling [67]. Behandlingstiden var åtta till 12 veckor.

### 5.3.2.1.3 Utfall

Samtliga studier utvärderade resultat direkt efter avslutad behandling. Alla studier använde dagboksmetoden Time Line Follow Back (TLFB) för mätning av alkoholkonsumtion. En studie

använde därutöver blodmarkören för leverpåverkan GGT [65]. Depression mättes med HAMD [57–58] [67], IDS-SR [57] [67] och MADRS [65], maniska symtom med YMRS [57–58] [65] och ångestsymtom med HAMA [65, 67]. Mått på vardaglig funktionsnivå mättes med SDS i en studie [65] och livskvalitet med Q-LES-Q i två studier [65] [67]. Kvarstannande i randomiserad behandling rapporterades inte i studierna på annat sätt än med antalet som fullföljde hela studien. Följsamhet till den farmakologiska behandlingen utvärderades genom räkning av återlämnad medicin i två studier [57] [65]. Ingen studie rapporterade utfall för mortalitet.

### *5.3.2.2 Quetiapin jämfört med placebo - Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet*

#### 5.3.2.2.1 Alkoholkonsumtion

Fyra studier utvärderade effekten på alkoholkonsumtion vid behandling med quetiapin jämfört med placebo [57–58] [65] [67]. En viss heterogenitet fanns både när det gällde populationerna och behandlingen, men bedömningen gjordes ändå att en sammanslagning skulle vara meningsfull. På grund av skillnader i rapportering av alkoholkonsumtion kunde ingen metaanalys genomföras och istället sammanställdes data i en syntes utan metaanalys (Bilaga 6). En av studierna redovisade endast tillgänglig data utan imputering [67] och därmed är det totala antalet deltagare i analysen lägre (552) än antalet deltagare som totalt ingår i studierna (561). I studierna mättes alkoholkonsumtion på olika sätt och med flera mått för att ge en bild av volym, frekvens och intensitet. Antal utfall som mätts per studie varierade mellan tre och fem. Ingen av studierna rapporterade statistiskt signifikanta skillnader mellan behandlings- och kontrollgrupp. Vad gäller riktningen på effekten så varierade den och en studie visade på totalt sett icke statistiskt signifikant fördel för quetiapin behandling [67], medan en studie visade på totalt sett icke statistiskt signifikant fördel för placebo [58]. I två studier gick det totalt sett inte att utläsa någon riktning på effekten [57] [65].

Det går inte att bedöma om quetiapin-behandling vid bipolär sjukdom och samtidigt alkoholberoende minskar alkoholkonsumtion, jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av stort bortfall i studierna (risk för bias) och oklarhet kring effektens storlek och statistiska signifikans (precision) (Bilaga 6).

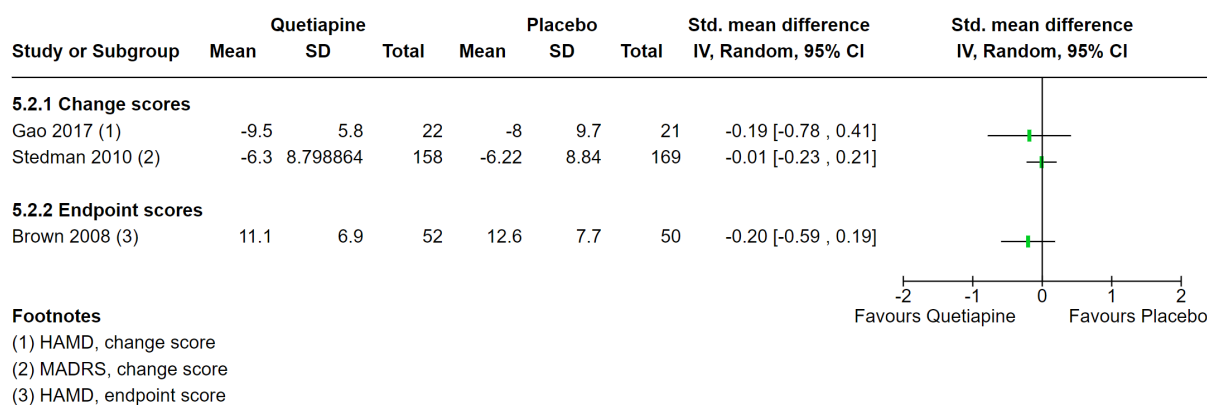
#### 5.3.2.2.2 Depression

Fyra studier mätte depressionssymtom vid avslutad behandling och inkluderade totalt 560 deltagare och bedömdes vara tillräckligt lika för att analyseras tillsammans [57–58] [65] [67]. En viss heterogenitet fanns både när det gällde populationerna och behandlingen, men framför allt beträffande rapporteringen. Därför gjordes bedömningen att sammanslagning i en metaanalys inte skulle vara meningsfull. Resultat för de tre studier som rapporterade siffor för antingen förändring från baslinje

[65] [67] eller sista mätpunkt [58] illustreras med ett skogsdiagram, men utan att ett sammanslaget effekttestimat räknades ut (Figur 5.4). En fjärde studie rapporterade inga siffror för mätningarna vid avslutad behandling eller för förändringsvärden och effekten av behandlingen kan därför inte uppskattas. Författarna kommenterade dock att det inte fanns någon statistisk signifikant skillnad mellan grupperna [57].

Det går inte utifrån resultaten av analysen att bedöma om quetiapin-behandling vid bipolär sjukdom och samtidigt alkoholberoende minskar depressionssymtom, jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av stort bortfall i studierna (risk för bias) och oklarhet kring effektens storlek och statistiska signifikans (precision) (Bilaga 6).

**Figur 5.4** Depressionssymtom mätt med HAMD eller MADRS vid behandlingslut



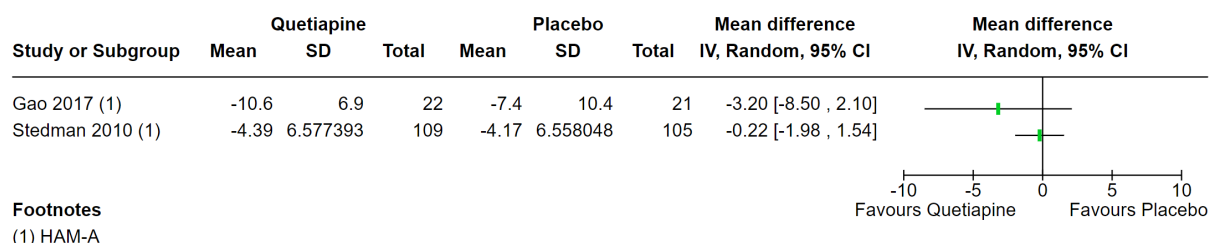
### 5.3.2.2.3 Ångest

Två studier mätte ångestsymtom vid avslutad behandling [65] [67]. En viss heterogenitet fanns både när det gällde populationerna och behandlingen men bedömningen gjordes ändå att studierna var tillräckligt lika för att analyseras tillsammans. På grund av att underlaget bestod av endast två studier så räknades inget sammanvägt effekttestimat ut. En av studierna redovisade endast tillgänglig data utan imputering [65] och därmed är det totala antalet deltagare i analysen lägre (257) än antalet deltagare som totalt ingår i studierna (371). Resultaten från de enskilda studierna illustreras i Figur 5.5.

Det går inte utifrån resultatet av analysen att bedöma om quetiapin-behandling vid bipolär sjukdom och samtidigt alkoholberoende minskar ångestsymtom, jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av stort bortfall i studierna och att ITT-analysen i en av studierna endast inkluderade tillgänglig data (risk för bias) samt bristande precision på grund av att underlaget endast består av två studier med totalt sett få deltagare och att det finns oklarhet kring effektens storlek och statistiska signifikans (precision) (Bilaga 6).



**Figur 5.5** Ångestsymtom mätt med HAM-A vid behandlingsslut.



#### 5.3.2.2.4 Kvarstannande i randomiserad behandling

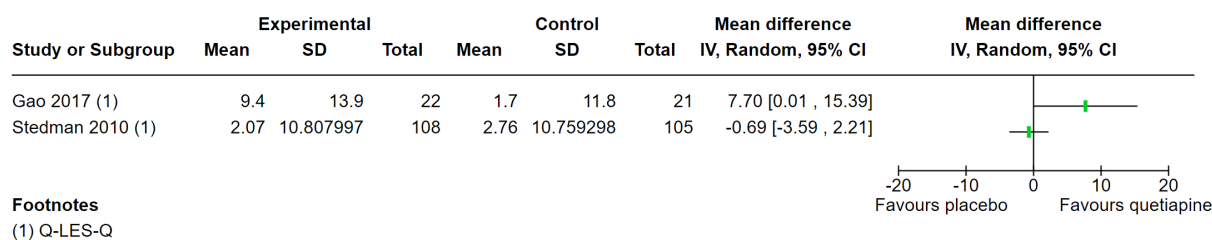
Ingen av studierna rapporterade mått på kvarstannande i randomiserad behandling.

Farmakologisk följsamhet rapporterades i en studie och var runt 80 procent och skiljde sig inte åt mellan grupperna [65].

#### 5.3.2.2.5 Livskvalitet

Två studier undersökte förändring i livskvalitet med mätinstrumentet Q-LES-Q vid avslutad behandling [65] [67]. En viss heterogenitet fanns både när det gällde populationerna och behandlingen men bedömningen gjordes ändå att studierna var tillräckligt lika för att analyseras tillsammans. På grund av att underlaget bestod av endast två studier så räknades inget sammanvägt effekttestimat ut. En av studierna redovisade endast tillgänglig data utan imputering [65] och därmed är det totala antalet deltagare i analysen lägre (256) än antalet deltagare som totalt ingår i studierna (371). Resultaten från de enskilda studierna illustreras i Figur 5.6.

**Figur 5.6** Förändring i livskvalitet mätt med Q-LES-Q vid behandlingsslut.



Det går inte utifrån resultaten av analysen att bedöma om quetiapin-behandling vid bipolär sjukdom och samtidigt alkoholberoende ökar livskvalitet, jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av stort bortfall i studierna och att ITT-analysen i en av studierna endast inkluderade tillgänglig data (risk för bias) samt oklarhet kring effektens storlek och statistiska signifikans (precision) (Bilaga 6).

### 5.3.2.2.6 Funktion

Funktion undersöktes i en studie med verktyget Sheehan Disability Scale [65]. Resultat från enskilda studier redovisas i Bilaga 5.

### 5.3.2.2.7 Mortalitet

Ingen av studierna utvärderade mortalitet.

## 5.3.2.3 Quetiapin jämfört med placebo - Sammanfattning av resultaten

**Tabell 5.11** Quetiapin jämfört med placebo vid bipolär sjukdom och samtidigt alkoholberoende

Utfallsmått	Antal deltagare Antal studier Ref	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Tillförlitlighet Avdrag
<b>Alkohol-konsumtion</b>	602 4 studier [57] [58] [65] [67]	SWiM <sup>1</sup> : I två studier hade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte signifikant [57] [65]  I en studie visade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett på en icke-signifikant negativ effekt av behandling [58]  I en studie visade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett på en icke-signifikant positiv effekt av behandling [67]	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt	⊕○○○ Risk för bias –2 <sup>2</sup> Precision –1 <sup>3</sup>
<b>Depressionssymt om vid avslutad behandling (HAMD eller MADRS)</b>	610 4 studier [57] [58] [65] [67]	SWiM <sup>1</sup> : Fyra studier visar ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupp och kontrollgrupp [57]: Test för gruppskillnad: $F(1, 69)=2,5$ $p=0,12$ [58]: Medelvärde vid behandlingsslut (SD), HAMD: I: 11,1 (6,9) C: 12,6 (7,7)	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt	⊕○○○ Risk för bias –2 <sup>2</sup> Precision –1 <sup>3</sup>

Utfallsmått	Antal deltagare Antal studier Ref	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Tillförlitlighet Avdrag
		[65]: Medelskillnad från baslinjen (SE), MADRS: I: -6,30 (0,70) C: -6,22 (0,68) [67]: Medelskillnad från baslinjen (SD), HAMD: I: -9,5 (5,8) C: -8,0 (9,7)		
<b>Ångestsymtom vid avslutad behandling (HAMA)</b>	369 2 studier [65] [67]	SWiM <sup>1</sup> : Två studier visar ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupp och kontrollgrupp [65]: Förändringsvärde, baslinje till behandlingsslut (SE): I: -4,39 (0,63) C: -4,17 (0,64) Test för gruppskillnad: p=0,77 [67]: Förändringsvärde, baslinje till behandlingsslut (SD): I: -10,6 (6,9) C: -7,4 (40,4)	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt	⊕○○○ Risk för bias –2 <sup>5</sup> Precision –2 <sup>4</sup>
<b>Livskvalitet (Q-LES-Q)</b>	265 2 studier [65] [67]	SWiM <sup>1</sup> : [65]: Medelskillnad från baslinjen (SE): I: 2,04 (1,04) C: 2,76 (1,05) Test för gruppskillnad: p=0,63 [67]: Medelskillnad från baslinjen (SD): I: 9,4 (13,9) C: 1,7 (11,8)	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt	⊕○○○ Risk för bias –2 <sup>5</sup> Precision –1 <sup>4</sup>

**SD** = Standardavvikelse; **HAMD** = Hamilton Rating Scale för Depression; **SD** = Standardavvikelse; **I** = Intervention; **C** = Control (kontrollgrupp); **SE** = Standardfel; **MADRS** = Montgomery– Åsberg Depression Rating Scale.

<sup>1</sup> Syntes utan metaanalys (engelska: *Synthesis Without Metaanalysis, SWiM*) se Bilaga 6.

<sup>2</sup> Stort bortfall, samt brister i flera risk för bias-domäner (randomisering, avvikelser från planerade interventioner, mätning av utfall, rapportering)

<sup>3</sup> Oklart om effekten är skild från nolleffekt

<sup>4</sup> Totalt sett få deltagare samt oklart om effekten är helt skild från nolleffekt

<sup>5</sup> Stort bortfall, samt brister i flera risk för bias-domäner (randomisering, avvikelser från planerade interventioner, mätning av utfall, rapportering). ITT-analys utförd endast med tillgänglig data i en studie

### **5.3.3 Studier utanför analys**

Sex studier med låg till måttlig risk för bias ansågs inte var tillräckligt lika med avseende på population och preparat för att en sammanslagning skulle vara meningsfull [59–64]. Studierna beskrivs översiktligt nedan och mer utförligt i Bilaga 4.

Studierna publicerade i USA mellan år 2005 och 2021 och utgick från patienter i öppenvård. Andelen kvinnor i studierna varierade mellan 25 och 60 procent och medelåldern mellan 35 och 44 år. Två studier undersökte effekten av två olika läkemedel (valproat och ondansetron) vid bipolär sjukdom och samtidigt alkoholberoende [63–64]. Tre studier undersökte effekten av fyra olika läkemedel (lamotrigin, citikolin, quetiapin och risperidon) vid bipolär sjukdom och samtidigt beroende av olika typer av centralstimulerande medel [59–60] [62]. En studie undersökte effekten av litium vid behandling av bipolär sjukdom och samtidigt hasardspelssyndrom [61]. I majoriteten av studierna gavs det undersökta läkemedlet som tilläggsbehandling. I tre studier erbjöds deltagarna någon form av psykosocialt stöd eller behandling. Behandlingstiden varierade mellan 10 och 24 veckor och bortfallet mellan 14 och 36 procent.

Baserat på att underlaget för varje jämförelse utgörs av en enstaka studie med få deltagare och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Bilaga 5. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt för dessa jämförelser och för de rapporterade utfallen.

## **5.4 Schizofreni och samtidigt beroende**

### **5.4.1 Sammanfattning**

Två studier undersökte läkemedelsbehandling i en population med schizofreni och samtidigt beroende [68–69]. Studierna kunde inte sammanställas i en syntes och resultaten från de enskilda studierna redovisas endast i Bilaga 5. Det innebär att det i hög grad saknas läkemedelsstudier med låg eller måttlig risk för bias för populationen med schizofreni och samtidigt beroende. En övergripande bild av identifierade studier och vetenskapliga kunskapsluckor presenteras i Bilaga 8 samt i kapitel 8 Överväganden för forskning.

### **5.4.2 Studier utanför analys**

Två studier, med låg risk för bias, ansågs inte var tillräckligt lika med avseende på preparat för att en sammanslagning skulle vara meningsfull [68–69]. Studierna beskrivs översiktligt nedan och mer utförligt i Bilaga 4.

Studierna undersökte effekten av läkemedelsbehandling vid schizofreni och samtidigt alkoholberoende. I en studie jämfördes två varianter av läkemedlet risperidon (tablettform jämfört med långtidsverkande injektioner) [69]. I en annan studie jämfördes en kombination av olanzapin och samidorfan med enbart olanzapin tillsammans med placebo [68].

Studierna var gjorda i USA [68–69], Bulgarien och Polen [68] och publicerade 2015 respektive 2020, och behandlade patienter inom öppenvård. Majoriteten av deltagarna, knappt 80 procent i båda studierna, var män och medelåldern 42 respektive 46 år. Behandlingstiden var 24 veckor i ena studien [69] och mellan 36 och 60 veckor i den andra studien [68]. Bortfallet i studierna var 28 respektive 52 procent.

Baserat på att underlaget för varje jämförelse utgörs av en enstaka studie med få deltagare och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Bilaga 5. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt för dessa jämförelser och för de rapporterade utfallen.

## 5.5 ADHD och samtidigt beroende

### 5.5.1 Sammanfattning

Totalt inkluderades sex studier som undersökt läkemedelsbehandling i en population med ADHD och samtidigt beroende, vilka hade låg eller måttlig risk för bias [70–75]. Trots att flera studier med samma jämförelse har identifierats och att sammanvägningar av studiernas resultat har gjorts blir våra slutsatser är att det inte går att bedöma vilken effekt läkemedelsbehandling har i denna population. Resultaten presenteras kortfattat nedan. Analyser och vilka studier som ingår i bedömningen presenteras efter sammanfattningen. Studier som inte ingick i någon sammanslagning beskrivs kortfattat i stycket ”studier utanför analys”.

- Det går inte att bedöma om behandling med metylfenidat eller amfetaminsalt minskar kokain- eller amfetaminbruk vid ADHD och samtidigt kokain- eller amfetaminberoende, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma om behandling med metylfenidat eller amfetaminsalt leder till klinisk förbättring av ADHD-symtom för fler patienter med ADHD och samtidigt kokain- eller amfetaminberoende, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).

## 5.5.2 ADHD och samtidigt kokain- eller amfetaminberoende

### 5.5.2.1 Metylfenidat eller amfetamin jämfört med placebo - Beskrivning av studier i analysen

Fyra artiklar undersökte effekten av behandling med metylfenidat eller amfetaminsalter jämfört med placebo i en population med ADHD och samtidigt kokain- eller amfetaminberoende och bedömdes vara tillräckligt lika för att en sammanslagning skulle vara meningsfull [70–71] [73–74]. En studie var utförd i Sverige [70] och övriga tre i USA [71] [73–74]. Studierna var publicerade mellan 2002 och 2014. Samtliga studier bedömdes ha måttlig risk för bias (se Bilaga 3). Bortfallet i studierna var mellan 26 och 74 procent. En kort sammanfattning av studierna finns i Tabell 5.12.

**Tabell 5.12** Beskrivning av studier – ADHD och samtidigt kokain- eller amfetaminberoende.

Författare År Referens	Diagnoser	Antal deltagare Ålder Andel kvinnor	Intervention kontroll	Annan behandling	Behandlings- tid	Studie- bortfall
<b>Konstenius 2014 [70]</b>	Amfetamin- beroende ADHD	n=54 42 år 0 %	Metylfenidat placebo	Veckovis (vecka 1–12) manualbasera d individuell KBT för att förhindra återfall	24 veckor	74 %
<b>Levin 2007 [71]</b>	Kokain- beroende ADHD	n=106 37 år 17 %	Metylfenidat placebo	Veckovis individuell KBT för att förhindra återfall	14 veckor	56 %
<b>Levin 2015 [73]</b>	Kokain- beroende ADHD	n=126 40 år 16 %	Blandade amfetamin- salter placebo	Veckovis individuell KBT för att förhindra återfall	14 veckor	26 %
<b>Schubiner 2002 [74]</b>	Kokainberoende ADHD	48 37 år 10 %	Metylfenidat placebo	Manualbasera d grupp-KBT två gånger per vecka för att	12 veckor	50 %

Författare	Diagnoser	Antal	Intervention	Annan	Behandlings-	Studie-
År		deltagare	kontroll	behandling	tid	bortfall
Referens		Ålder				
		Andel kvinnor				

förhindra

återfall

**ADHD** = attention-deficit/hyperactivity disorder; **KBT** = Kognitiv beteendeterapi.

### 5.5.2.1.1 Population

Alla studierna behandlade patienter i öppenvård. En studie rekryterade deltagare i fängelse och behandlingen påbörjades två veckor före frigivande, [70] men resterande behandling skedde i öppenvård. Övriga studier rekryterade deltagare genom en blandning av annonser [71] [73–74] och remisser från vårdgivare [71] [73], och i två studier angavs att deltagarna var behandlingssökande för kokainberoende [71] [73]. I samtliga studier hade deltagarna diagnosen ADHD enligt DSM-IV. I en studie utgjordes substansbruket av ett diagnostiserat amfetaminberoende [70], i övriga studier hade deltagarna ett diagnostiserat kokainberoende [71] [73–74]. Två studier exkluderade deltagare med beroende av andra substanser, i en studie generellt (med undantag för nikotin) [70] och i en studie om det fanns ett beroende av opioider, lugnande medel eller alkohol som krävde vårdinsatser under nedtrappning eller abstinens [71]. Andelen kvinnor i studierna varierade mellan 0 och cirka 17 procent, och deltagarnas medelålder varierade mellan 37 och 42 år. Ekonomisk ersättning för deltagarna beskrevs i två studier [71] [73].

### 5.5.2.1.2 Intervention och kontroll

Tre studier jämförde metylfenidat med placebo som kontroll [70–71] [74]. Läkemedlet administrerades i tablettform, men i olika styrkor och beredningar. I en av studierna användes en kortverkande beredning i doser upp till 90 mg [74], i en annan användes medellångverkande i doser upp till 60 mg [71] och i den tredje användes metylfenidat med på osmotisk väg modifierad frisättning (OROS) i doser upp till 180 mg [70]. I en tre-armad studie jämfördes amfetaminsalt i två doser, 60 mg och 80 mg, med placebo [73]. Behandlingstiden var mellan 12 och 24 veckor.

I samtliga studier gavs psykosocial tilläggsbehandling till alla deltagare oavsett randomisering. I tre studier bestod denna av omkring tolv sessioner av veckovis KBT för att förhindra återfall i substansbruk [70–71] [73], vilken var beskriven som manualbaserad i två fall [70–71]. I en studie var den psykosociala behandlingen mer omfattande och bestod både av manualbaserad KBT i grupp två gånger i veckan för att behandla kokainberoendet, samt individuell manualbaserad KBT för att hjälpa deltagare att hantera ADHD-symtom [74].

### 5.5.2.1.3 Utfall

Samtliga studier utvärderade resultat direkt efter avslutad behandling. Substansbruk mättes i alla fyra studier med urinprov som primärt utfall [70–71] [73–74], i en studie i kombination med dagboksmetoden TLFB [74].

Självrapporterade ADHD-symtom mättes med tre olika verktyg, CAARS, AISRS samt ADHD Symptom Checklist. Tre av studierna definierade 30 procent poängminskning på dessa skalor som kliniskt relevant och rapporterade antalet deltagare som uppnådde detta [70–71] [73].

Kvarstannande i insats rapporterades i en studie som antal dagar i behandling samt andel deltagare som besökte kliniken vecka 24 [70], och i en annan som andel studiedeltagare som fullföljde 4 respektive 14 behandlingsveckor samt retention genom en överlevnadsanalys (Kaplan-Meier) [71]. Farmakologisk följsamhet mättes genom självrapportering [71] [74] samt genom detektion av läkemedel [70–71] eller spårämne i blod [70–71].

## 5.5.2.2 Metylfenidat eller amfetaminsalter jämfört med placebo – *Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet*

### 5.5.2.2.1 Substansbruk

Fyra studier med sammanlagt 334 deltagare redovisade utfall för amfetamin- eller kokainbruk separat [70–71] [73–74] eller i kombination med andra substanser [70] och en av studierna redovisade även andra substanser separat [70]. På grund av skillnader i mätning och rapportering kunde en matematisk sammanslagning inte genomföras och sammanställningen redovisas istället som en syntes utan metaanalys (Bilaga 6). Totalt mättes mellan två och fyra utfallsmått för amfetamin- eller kokainbruk i varje studie. Det totala utfallet i två studier visade på signifikant positiv effekt av behandling jämfört med placebo [70] [73]. För två studier var de totala resultaten inte statistiskt signifikanta, och riktning på effekten kunde inte bedömas.

Det går utifrån resultatet av syntesen inte att bedöma om behandling med metylfenidat eller amfetaminsalt minskar kokain- eller amfetaminbruk vid ADHD och samtidigt kokain- eller amfetaminberoende, jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av stort bortfall i två av studierna (risk för bias) samt oklarhet kring effektens storlek och statistiska signifikans (precision) (Bilaga 6).

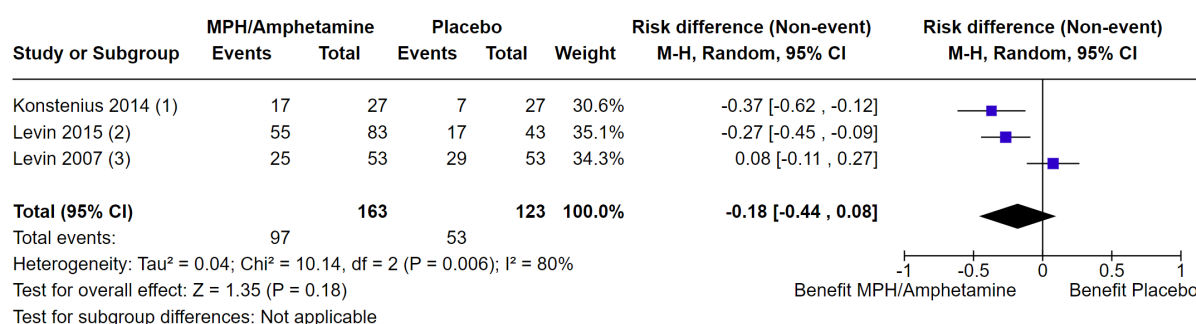
### 5.5.2.2.2 ADHD-symtom

Tre studier, med sammanlagt 286 deltagare, rapporterade klinisk meningsfull minskning av ADHD-symtom och bedömdes vara tillräckligt lika för att sammanställas i en metaanalys.



Det går inte utifrån resultatet av metaanalysen att bedöma om behandling med metylfenidat eller amfetaminsalt vid ADHD och samtidigt kokain- eller amfetaminberoende leder till klinisk förbättring av ADHD-symtom för fler patienter, jämfört med placebo, riskskillnad  $-0,18$  (95 % KI,  $-0,44$  till  $0,08$ ). Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE  $\oplus\oplus\oplus\oplus$ ) på grund av stort bortfall i två av studierna (risk för bias) samt på grund av att effektestimatet inte är statistiskt signifikant (precision) (Bilaga 6).

**Figur 5.7** Antal deltagare med kliniskt meningsfull minskning av ADHD-symtom.



#### Footnotes

- (1) Decreased symptoms of inattention or hyperactivity by at least 30% (CAARS)
- (2) at least a 30% reduction in AISRS score
- (3) at least a 30% reduction from baseline in the AARS

#### 5.5.2.2.3 Kvarstannande i randomiserad behandling

Kvarstannande i randomiserad behandling rapporterades i två studier med en överlevnadsanalys (Kaplan-Meier) av hur länge deltagare stannade i den randomiserade behandlingen [70–71]. I en studie stannade interventionsgruppen signifikant fler dagar i behandling jämfört med kontrollgruppen (median: 51 jämfört med 18 dagar) [70], medan ingen skillnad sågs mellan grupperna i den andra studien [71].

Farmakologisk följsamhet till interventionsmedicinering mättes i en studie som metylfenidat i urin [70], i en studie med spårämnen i urin [71] och i ytterligare en studie med hjälp av tableträkning [76]. Inga skillnader sågs mellan grupperna i studien som hade följsamhetsmått från både interventions- och kontrollgruppen och som rapporterade data per grupp [71].

#### 5.5.2.2.4 Övriga utfall

Inga inkluderade studier utvärderade, livskvalitet eller mortalitet.

### 5.5.2.3 Metylfenidat eller amfetaminsalter jämfört med placebo - Sammanfattning av resultaten

**Tabell 5.13** Metylfenidat eller amfetaminsalter jämfört med placebo vid ADHD och samtidigt kokain- eller amfetaminberoende.

Utfallsmått	Antal deltagare Antal studier Ref	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Tillförlitlighet Avdrag
<b>Substansbruk (kokain eller amfetamin)</b>	334 4 studier [70–71] [73– 74]	SWiM <sup>1</sup> : I två studier visade resultaten för substansbruk, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt signifikant positiv effekt av behandling [70] [73] I två studier hade resultaten för substansbruk, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte statistiskt signifikant [71] [74]	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt	⊕○○○ Risk för bias –2 <sup>2</sup> Precision –1 <sup>3</sup>
<b>Andel deltagare med kliniskt relevant förbättring av ADHD-symtom</b>	286 3 studier [70–71] [73]	Metaanalys: Riskskillnad: -0,18 (95 % KI: -0,44 till 0,08)	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt	⊕○○○ Risk för bias –2 <sup>2</sup> Precision –1 <sup>4</sup>

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; KI = Konfidensintervall.

<sup>1</sup> Syntes utan metaanalys (engelska: *Synthesis Without Metaanalysis, SWiM*) se Bilaga 6.

<sup>2</sup> Stort bortfall, samt brister i flera risk för bias-domäner (randomisering, rapportering)

<sup>3</sup> Oklart om effekten är skild från noll-effekt

<sup>4</sup> Resultatet inkluderar noll-effekt

### 5.5.3 Studier utanför analys

Ytterligare två studier undersökte effekten av olika läkemedel vid ADHD [72] [75]. Studierna ansågs inte var tillräckligt lika med avseende på studerade läkemedel för att en sammanslagning skulle vara meningsfull. Studierna beskrivs översiktligt nedan och mer utförligt i Bilaga 4.

En studie med tre armar utvärderade effekten av långtidsverkande metylfenidat respektive långtidsverkande bupropion jämfört med placebo för patienter med ADHD och opioidberoende [72].

Den andra studien utvärderade det antidepressiva läkemedlet atomoxetin jämfört med placebo för patienter med ADHD och alkoholberoende [75].

Båda studierna var utförda i USA och publicerade 2006 respektive 2008. Populationerna bestod av patienter i öppenvård. Andelen kvinnor var 15 respektive 47 procent och medelåldern var 35 respektive 39 år. Deltagarna i ena studien erbjöds utöver de utvärderade läkemedlen även veckovisa KBT-samtal, samt underhållsbehandling med metadon [72]. I den andra studien var all annan behandling, farmakologisk eller psykoterapeutisk (bortsett från deltagande i tolvstegsprogram) inte tillåten. Bortfallet i studierna var 29 respektive 41 procent.

Baserat på att underlaget för varje jämförelse utgörs av en enstaka studie med få deltagare och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Bilaga 5. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt för dessa jämförelser och för de rapporterade utfallen.

## 5.6 PTSD och samtidigt beroende

### 5.6.1 Sammanfattning

Totalt inkluderades fem studier som undersökt läkemedelsbehandling i en population med Posttraumatiskt stressyndrom (engelska: *Posttraumatic Stress Disorder*, PTSD) och samtidigt beroende och som hade låg eller måttlig risk för bias [77–81]. Trots att flera studier med samma jämförelse har identifierats och att sammanvägningar av studiernas resultat har gjorts blir våra slutsatser är att det inte går att bedöma vilken effekt läkemedelsbehandling har i denna population. Resultaten presenteras kortfattat nedan. Analyser och vilka studier som ingår i bedömningen presenteras efter sammanfattningen. Studier som inte ingick i någon sammanslagning beskrivs kortfattat i stycket ”studier utanför analys”.

- Det går inte att bedöma om behandling med alfa-1-antagonist vid PTSD och samtidigt alkoholberoende minskar alkoholkonsumtion, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma om behandling med alfa-1-antagonist vid PTSD och samtidigt alkoholberoende minskar PTSD-symtom, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (GRADE ⊕○○○).

## 5.6.2 PTSD och samtidigt alkoholberoende

### 5.6.2.1 Alfa-1-antagonist jämfört med placebo – beskrivning av studierna

Tre artiklar undersökte effekten av behandling med alfa-1-antagonist jämfört med placebo i en population med PTSD och samtidigt alkoholberoende och bedömdes vara tillräckligt lika för att en sammanslagning skulle vara meningsfull [79–81]. Samtliga studier var utförda i USA och publicerade mellan 2016 och 2023. Samtliga studier bedömdes ha låg till måttlig risk för bias (Bilaga 3). Bortfallet i studierna var mellan 22 och 30 procent. En kort sammanfattning av studierna finns i Tabell 5.14.

**Tabell 5.14** Beskrivning av studier – PTSD och samtidigt alkoholberoende.

Författare År Referens	Diagnoser	Antal deltagare Ålder Andel kvinnor	Intervention kontroll	Annan behandling	Behandlings- tid	Studie- bortfall
<b>Petrakis 2016 [79]</b>	Alkohol- beroende PTSD	n=96 44 år 0 %	Prazosin placebo	Tillgång till parallell psykologisk och farmakologisk behandling för PTSD och alkoholläkemedel Systematisk uppföljning av insatt läkemedel	13 veckor	22 %
<b>Simpson 2015 [80]</b>	Alkohol- beroende PTSD	n=30 44 år 36 %	Prazosin placebo	Systematisk uppföljning av insatt läkemedel Alarmklocka för påminnelse att ta läkemedel Symtomregistrering via IVR (Interactive Voice Response)	6 veckor	30 %
<b>Back 2023 [81]</b>	Alkohol- beroende PTSD	n=141 46 år 16 %	Doxazosin placebo	Valfri veckovis KBT Valfritt tillskott av multivitamin	12 veckor	26 %

PTSD = Posttraumatic stress disorder; KBT = Kognitiv beteendeterapi.

#### 5.6.2.1.1 Populationen

Deltagarna i de tre studierna var diagnostiserade med PTSD och samtidigt alkoholberoende enligt DSM-IV [79, 80] eller DSM-5 [81] och samtliga studier behandlade patienter i öppenvård. I två studier bestod deltagarna av amerikanska veteraner, antingen behandlingssökande [79] eller redan i behandlingsprogram för substansbruk eller PTSD [81]. Deltagarna rekryterades framför allt genom

remittering från vården [79] [81], men även genom annonsering vid olika kliniker och i samhället [79–81]

Två av studierna krävde ett aktivt drickande med specificerade konsumtionskrav vid tiden för rekrytering, eller strax innan [79] [80]. I en av dessa studier krävdes sedan två dagars nykterhet innan randomisering. I en studie fanns inget krav på konsumtion och istället rapporterades att runt åtta procent var nyktra två månader innan rekrytering och 16 procent var nyktra månaden före rekrytering [81]. En studie beskrev att beroende till andra substanser diskvalificerade studiedeltagande [80].

Andelen kvinnor i studierna varierade mellan noll och 36 procent och studiedeltagarnas medelålder varierade mellan 44 och 46 år. Ekonomisk ersättning för deltagare beskrevs i en studie [34].

#### 5.6.2.1.2 Intervention och kontroll

Alfa-1-antagonister som studerades var prazosin [79] [80] och doxazosin [81]. Alla studier hade utöver den randomiserade behandlingen även någon form av psykosocial tilläggsbehandling. I en studie utgjordes denna av möjligheten att få veckovis KBT-behandling [81]. I två studier följdes insatt läkemedel upp systematiskt (engelska: medical management therapy) [79] [80], vilket i en studie beskrevs som ett manualbaserat sätt att öka följsamhet och underlätta nykterhet [79]. En studie hade tillägg av Interactive Voice Response för att öka följsamheten till läkemedlen [80]. I den studie som inte exkluderade deltagare som redan deltog i psykologisk behandling för antingen substansbruk eller PTSD deltog nästan alla (98 %) i behandlingsprogram som omfattade både psykologisk och farmakologisk behandling. Av dessa deltog 59 procent i beroendebehandling, 22 procent i PTSD-behandling och 19 procent i program som riktade sig både mot beroende och PTSD [79]. I två studier fanns krav på att medicinering som påverkar alkoholkonsumtion inte fick användas [79] [80]. Två studier hade 12 respektive 13 veckors behandlingstid [79] [81]. En studie hade initialt planerat för 12 veckors behandling, men justerade detta till sex veckor efter att studien påbörjats på grund av problem med stort bortfall och få som fullföljde behandlingen [80].

#### 5.6.2.1.3 Utfall

Samtliga studier utvärderade resultat direkt efter avslutad behandling. Alla studierna använde någon form av dagboksmetod för mätning av alkoholintag, Time Line Follow Back (TLFB) [79] [81], eller Form 42 [80]. I en studie mättes GGT genom blodprov [79].

PTSD-symtom mättes med CAPS [79, 81] eller med PTSD Symptom Scale-Interview Version, PSS-I [80].

Kvarstannande i insats mättes i en studie som medellängd i dagar i den randomiserade behandlingen [79] och i två studier som andel av deltagarna som mottagit läkemedelsbehandling under hela

studietiden [79] [80]. Farmakologisk följsamhet utvärderades med hjälp av självrapportering [80] [81] och mätning av spårämnen i urin [81].

Ingen av studierna rapporterade utfall för funktion, livskvalitet eller mortalitet.

### *5.6.2.2 Alfa-1-antagonist jämfört med placebo - Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet*

#### 5.6.2.2.1 Alkoholkonsumtion

Tre studier med totalt 267 deltagare utvärderade effekten på alkoholkonsumtion vid behandling med alfa-1-antagonist jämfört med placebo [79–81]. En viss heterogenitet fanns både när det gällde populationerna och behandlingen, men bedömningen gjordes ändå att en sammanslagning skulle vara meningsfull. På grund av skillnader i rapportering av alkoholkonsumtion kunde ingen metaanalys genomföras och istället sammanställdes data i en syntes utan metaanalys (Bilaga 6). I studierna mättes alkoholkonsumtion på olika sätt och med flera mått för att ge en bild av volym, frekvens och intensitet. Antal utfall som mätts per studie varierade mellan tre och fyra. En studie visade på totalt sett minskad alkoholkonsumtion och skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant [80]. I två studier gick det totalt sett inte att utläsa någon riktning på effekten [79] [81].

Det går utifrån resultaten av syntesen inte att bedöma om behandling med alfa-1-antagonist vid PTSD och samtidigt alkoholberoende minskar alkoholkonsumtion, jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av stort bortfall i studierna (risk för bias), bristande överförbarhet på grund av att underlaget till stor del utgörs av militärveteraner i USA, samt oklarhet kring effektens storlek och statistiska signifikans (precision) (Bilaga 6).

#### 5.6.2.2.2 PTSD-symtom

Tre studier mätte PTSD-symtom vid avslutad behandling med skalorna CAPS eller PSS-I och inkluderade totalt 267 deltagare och bedömdes vara tillräckligt lika för att läggas ihop [79–81]. En viss heterogenitet fanns både när det gällde populationerna och behandlingen, men framför allt beträffande rapporteringen. Därför gjordes bedömningen att sammanslagning i en metaanalys inte skulle vara meningsfull och istället sammanställdes data i en syntes utan metaanalys (Bilaga 6). Samtliga studier rapporterade att man inte såg någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vid avslutad behandling. Riktning på effekten gick inte att utläsa av de data som rapporterades.

Det går utifrån resultaten av syntesen inte att bedöma om behandling med alfa-1-antagonist vid PTSD och samtidigt alkoholberoende minskar PTSD-symtom, jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av stort bortfall i studierna (risk för

bias), bristande överförbarhet på grund av att underlaget till stor del utgörs av militärveteraner i USA, samt att tydlig effekt saknas (precision) (Bilaga 6).

#### 5.6.2.2.3 Kvarstannande i randomiserad behandling

Kvarstannande i randomiserad behandling rapporterades i två studier dels som andel deltagare som mottog läkemedelsbehandlingen hela studietiden [79] [80], dels som antal dagar i behandling [79]. Ingen av studierna såg skillnader i kvarstannande mellan aktiv behandling och placebo.

De två studier som rapporterade farmakologisk följsamhet genom mätning av spårämnen i urin fann inga skillnader mellan aktiv behandling och placebo [80–81].

#### 5.6.2.2.4 Övriga utfall

Ingen av de inkluderade studierna utvärderade livskvalitet, funktion eller mortalitet.

### 5.6.2.3 Alfa-1-antagonist jämfört med placebo - Sammanfattning av resultaten

**Tabell 5.15** Alfa-1-antagonist jämfört med placebo vid PTSD och samtidigt alkoholberoende.

Utfallsmått	Antal deltagare Antal studier Ref	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Tillförlitlighet Avdrag
<b>Alkohol-konsumtion</b>	267 3 studier [79–81]	SWiM <sup>1</sup> : I en studie visade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt signifikant positiv effekt av behandling [80]  I två studier hade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte statistiskt signifikant [79] [81]	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt	⊕○○○ Risk för bias –1 <sup>2</sup> Överförbarhet –1 <sup>3</sup> Precision –1 <sup>4</sup>
<b>PTSD-symtom</b>	267 3 studier [79–81]	SWiM <sup>1</sup> : Tre studier visar ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupp och kontrollgrupp	Det går inte att bedöma om det finns en positiv effekt	⊕○○○ Risk för bias –1 <sup>2</sup> Överförbarhet –1 <sup>3</sup> Precision –1 <sup>5</sup>

Utfallsmått	Antal deltagare Antal studier Ref	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Tillförlitlighet Avdrag
		[79]: CAPS-IV, medelvärde vid behandlingsslut (SD): I: 37,94 (37,62) C: 37,93 (41,13) Test för gruppskillnad: p=0,16		
		[80]: PSS-I, medelvärde vid behandlingsslut (95 % KI): I: 3,1 (1,9 till 4,2) C: 2,5 (1,4 till 3,6) Test för gruppskillnad: NS		
		[81]: CAPS-IV, medelvärde vid behandlingsslut (SD): I: 26,5 (1,72) C: 25,8 (1,70) Test för gruppskillnad: p=0,84		

**CAPS** = Clinician Administered PTSD Scale; **SD** = Standardavvikelse; **I** = Intervention; **C** = Control (kontrollgrupp); **PSS-I** = PTSD Symptom Scale-Interview Version; **KI** = Konfidensintervall; **NS** = Non-signifikant (statistiskt icke-signifikant).

<sup>1</sup> Syntes utan metaanalys (engelska: *Synthesis Without Metaanalysis, SWiM*) se Bilaga 6.

<sup>2</sup> Stort bortfall, samt brister i flera risk för bias-domäner (mätning av utfall, rapportering)

<sup>3</sup> Underlaget utgörs till stor del av militärveteraner i USA

<sup>4</sup> Oklart om effekten är skild från nolleffekt

<sup>5</sup> Resultatet inkluderar noll-effekt

### 5.6.3 Studier utanför analys

Två studier med låg till måttlig risk för bias ansågs inte var tillräckligt lika med avseende på population och preparat för att en sammanslagning skulle vara meningsfull [77–78]. Studierna beskrivs översiktligt nedan och mer utförligt i Bilaga 4.

Båda studierna var gjorda i öppenvård och inkluderade personer med PTSD och samtidigt alkoholberoende. En studie utvärderade effekten av topiramat jämfört med placebo [77]. En studie med fyra armar utvärderade effekten av sertralin jämfört med placebo med eller utan psykologisk behandling [78].

Båda studierna var utförda i USA och publicerade 2014 respektive 2015. Populationerna bestod av patienter i öppenvård, och antalet deltagare var 30 respektive 69. Andelen kvinnor var 7 procent i den



ena och 81 procent i den andra studien och medelåldern var 42 år respektive 50 år. Deltagarna i ena studien fick utöver den randomiserade behandlingen även veckovis ”medical management” vilket beskrevs som en manualbaserad lågintensiv stödbehandling för att öka farmakologisk följsamhet och minska alkoholkonsumtion [77]. Bortfallet i studierna var tio respektive tolv procent.

Baserat på att underlaget för varje jämförelse utgörs av en enstaka studie med få deltagare och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Bilaga 5. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt för dessa jämförelser och för de rapporterade utfallen.

## 5.7 Beroende och samtidigt psykiatriskt tillstånd

### 5.7.1 Sammanfattning

Totalt inkluderades fem studier, redovisade i sex artiklar, som undersökt läkemedelsbehandling riktad mot beroende vid samtidigt psykiatriskt tillstånd och som hade låg eller måttlig risk för bias [50] [66] [82–83] [85]. Sammanvägda resultat för substansbruk och psykiska symtom kunde göras för naltrexon jämfört med placebo i en population med alkoholberoende och samtidigt psykiatriskt tillstånd (oavsett diagnos) [50] [82–85] (se Tabell 5.16). Resultaten presenteras kortfattat nedan. Analyser och vilka studier som ingår i bedömningen presenteras efter sammanfattningen. Studier och jämförelser som inte ingick i någon sammanslagning beskrivs kortfattat i stycket ”studier utanför analys” [50] [66].

- Naltrexonbehandling vid alkoholberoende och samtidigt psykiatriskt tillstånd kan minska alkoholkonsumtion, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha låg tillförlitlighet, (GRADE ⊕⊕○○), vilket innebär att fler studier kan komma att ändra resultatet.
- Det går inte att bedöma om naltrexonbehandling vid alkoholberoende och samtidigt psykiatriskt tillstånd förbättrar psykiska symtom, jämfört med placebo. Det sammanvägda resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet, (GRADE ⊕○○○).
- Naltrexonbehandling vid alkoholberoende och samtidigt psykiatriskt tillstånd verkar inte ha någon negativ effekt på psykiska symtom. Det sammanvägda resultatet bedöms ha låg tillförlitlighet, (GRADE ⊕⊕○○), vilket innebär att fler studier kan komma att ändra resultatet.

## 5.7.2 Alkoholberoende och samtidig psykiatrisk diagnos

### 5.7.2.1 Naltrexon jämfört med placebo – Beskrivning av studier i analysen

Fem artiklar från fyra studier undersökte effekten av naltrexon jämfört med placebo i en population med samtidigt psykiatriskt tillstånd och alkoholberoende [50] [82–85]. Studierna var alla utförda i USA och publicerade mellan 2004 och 2013. Samtliga studier bedömdes ha måttlig risk för bias (Bilaga 3). Bortfallet i studierna var mellan 19 och 45 procent. En kort sammanfattning av studierna finns i Tabell 5.16.

**Tabell 5.16** Beskrivning av studier – alkoholberoende och samtidig psykiatrisk diagnos

Författare År Referens	Diagnoser	Antal deltagare Ålder Andel kvinnor	Intervention kontroll	Annan behandling	Behandlings- tid	Studie-bortfall
<b>Foa 2013 [82]</b>	Alkohol- beroende PTSD	n=165 43 år 35 %	Naltrexon med eller utan exponeringsterapi placebo med eller utan exponeringsterapi	Stödjande samtal, primärt för att öka följsamhet	24 veckor	32 %
<b>Petrakis/ Ravelski 2004/2006 [83] [85]</b>	Alkohol- beroende Schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom	n=31 46 år 0 %	Naltrexon placebo	Individuell medicinering för schizofreni bibehölls under studien Veckovis kombinerad återfallsprevention (KBT) och färdighetsträning vid schizofreni	12 veckor	19 %
<b>Petrakis 2005 USA [84]</b>	Alkohol- beroende Olika axel I- diagnoser	n=254 47 år 3 %	Fyra armar: 1) Naltrexon 2) Disulfiram + placebo 3) Naltrexon + disulfiram	Veckovist stöd för att öka följsamhet Intensivt substansbruks- program för veteraner	12 veckor	35 %

Författare	Diagnoser	Antal deltagare	Intervention kontroll	Annan behandling	Behandlings-tid	Studie-bortfall
År		Ålder				
Referens		Andel kvinnor				
			4) placebo	(rehabilitering, eftervård, boendestöd) Farmakologisk och psykiatrisk behandling vid behov		
<b>Pettinati 2010</b>	Alkoholberoende	n=88 43 år	Naltrexon placebo	Veckovis manualbaserad	14 veckor	41 %
<b>Jämförelse a [50]</b>	Egentlig depression	38 %		individuell KBT riktad mot både alkoholbruk och depression		
<b>Pettinati 2010</b>	Alkoholberoende	n=82 44 år	Naltrexon + sertralin placebo + sertralin	Veckovis manualbaserad	14 veckor	45 %
<b>Jämförelse b [50]</b>	Egentlig depression	26 %		individuell KBT riktad mot både alkoholbruk och depression		

PTSD = Posttraumatic stress disorder; KBT = Kognitiv beteendeterapi.

#### 5.7.2.1.1 Population

Deltagarna i samtliga studier hade diagnostiserat alkoholberoende enligt DSM-IV. Samsjukligheten i de olika studierna utgjordes av PTSD [82], schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom [83] [85], depression [50], samt en blandning av olika psykiatriska axel I diagnoser (engelska: *major axis I disorders*) [84]. Alkoholkonsumtionen skulle vara aktiv i två studier, med krav på minimikonsumtion per vecka vid rekrytering [50] [82]. I två studier fick deltagarna inte ha varit nyktra i mer än 29 dagar vid rekrytering [83–84] och i en studie krävdes tre dagars nykterhet precis innan randomisering [84]. I två studier exkluderades personer som utöver alkohol hade ett beroende av andra substanser, undantaget nikotin [50] [82–83] och cannabis [82]. I en studie nämndes inga exklusionskriterier för andra beroenden, men av studieflödet kan utläsas att personer med opiatberoende exkluderades [84]. I två studier rekryterades patienter som var i behandling vid ett psykiatriskt behandlings- och forskningscentrum [83–84]. I en av dessa studier beskrevs deltagarna som militärveteraner [84], medan detta är oklart beskrivet i den andra studien [83]. En studie rekryterade behandlingssökande personer genom annonsering och remitteringar till ett behandlings- och forskningscentrum fokuserat

på ångest samt ett sjukhus för militärveteraner [82]. I en studie fick deltagare vetskap om studien genom tidningsannonser, lokala vårdgivare samt vänner och familj. Studien genomfördes på en forskningsfinansierad behandlingsklinik för beroende [50]. Andelen kvinnor i studierna var mellan noll och 38 procent och medelåldern varierade mellan 35 och 47 år. Ekonomisk ersättning för deltagare beskrevs i en studie [83].

#### 5.7.2.1.2 Intervention och kontroll

Samtliga studier utvärderade effekten av naltrexon jämfört med placebo, i två studier med måldosen 50 mg per dag [83–84] och i två studier 100 mg per dag [50] [82]. Tre av studierna hade ett studieupplägg med fyra armar [50] [82] [84]. En studie undersökte parallellt med naltrexon även effekten av randomiserad exponeringsterapi vid PTSD, ensamt eller i kombination med naltrexon, men där huvudeffekten av naltrexonbehandlingen analyserades oavsett annan behandling [82]. En studie med fyra armar undersökte randomiserad naltrexonbehandling med eller utan tillägg av randomiserad men oblindad disulfirambehandling [84]. Ytterligare en studie med fyra armar undersökte parallellt med naltrexon även effekten av SSRI-behandling mot depression, ensamt eller i kombination med naltrexon [50]. Utöver randomiserad behandling gavs oavsett behandlingsgrupp även veckovis stöd för att öka följsamheten till behandlingen [82] [84] samt anpassad KBT-behandling, dels för att förebygga återfall, dels som behandling för det psykiatriska tillståndet [50] [83]. I studien som inkluderade personer med schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom behöll deltagarna sin individuella farmakologiska och psykiatriska behandling under studiens gång [83]. I en studie behandlades alla deltagare samtidigt med ett intensivt beroendeprogram för militärveteraner vid den klinik där de rekryterades. Programmet inkluderade även eftervård och boendestöd [84]. Behandlingstiden varierade mellan 12 och 24 veckor.

#### 5.7.2.1.3 Utfall

Samtliga studier utvärderade resultat direkt efter avslutad behandling. En studie inkluderade även längre uppföljning vid två tillfällen efter avslutad behandling [82]. Alla studierna använde dagboksmetoden Time Line Follow Back (TLFB) för mätning av alkoholkonsumtion [50] [82–84] med tillägg av mätning av GGT i serum i en studie [84]. Psykiska symtom mättes med olika verktyg beroende på diagnos i alla studier. PTSD-symtom mättes med PSS-I [82]. Psykiska symtom i populationen med schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom mättes med PANSS [83], och i populationen med blandade psykiatriska diagnoser med BSI [84]. Depressionssymtom mättes med HAMD [50]. Kvarstannande i insats utvärderades på olika sätt i studierna, både som antal deltagare som fullföljde hela den randomiserade psykologiska behandlingen [82] och antal dagar i den randomiserade farmakologiska behandlingen [84]. Farmakologisk följsamhet mättes genom tableträkning [50] [83] samt elektronisk detektion av hur många gånger läkemedelsburkar öppnades [84].

## 5.7.2.2 Naltrexon jämfört med placebo - Sammanvägda resultat och bedömning av deras tillförlitlighet

### 5.7.2.2.1 Alkoholkonsumtion

Fyra studier med sex jämförelser och totalt 620 inkluderade deltagare utvärderade effekten på alkoholkonsumtion vid behandling med naltrexon jämfört med placebo [57] [58] [65] [67]. En viss heterogenitet fanns mellan studierna, framför allt beträffande populationerna, men bedömningen gjordes ändå att en sammanslagning skulle vara meningsfull. På grund av skillnader i rapportering av alkoholkonsumtion kunde ingen metaanalys genomföras och istället sammanställdes data i en syntes utan metaanalys (Bilaga 6). I studierna mättes alkoholkonsumtion på olika sätt och med flera mått för att ge en bild av volym, frekvens och intensitet. Antal utfall som mätts per studie varierade mellan ett och fem. Tre av jämförelserna i tre olika studier visade totalt sett på en statistiskt signifikant positiv effekt av behandling jämfört med placebo [50] [82–83]. Ytterligare två jämförelser i två olika studier visade på totalt sett positiv effekt, men utan statistisk signifikans [50] [84]. För en jämförelse gick det totalt sett inte att se någon tydlig riktning på resultaten [84].

Utifrån resultaten av syntesen drogs slutsatsen att naltrexonbehandling vid alkoholberoende och samtidigt psykiatriskt tillstånd kan minska alkoholkonsumtion, jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultatet bedöms som låg (GRADE ⊕⊕○○) på grund av stort bortfall i studierna (risk för bias), samt oklarhet kring effektens storlek och statistiska signifikans (precision) (Bilaga 6). Detta innebär att fler studier kan komma att ändra resultatet.

### 5.7.2.2.2 Psykiska symtom

De fyra studier som undersökt effekten av naltrexon vid alkoholberoende inkluderade olika populationer med avseende på samtidigt psykiatriskt tillstånd. Trots detta gjordes bedömningen att det var meningsfullt att lägga samman symtomskattningar för de olika diagnoserna. Fyra studier med sex jämförelser och totalt 620 deltagare ingick i denna syntes som genomfördes utan metaanalys (Bilaga 6). Antal utfall som mätts per studie varierade mellan ett och åtta. En jämförelse i en studie med flera armar visade totalt sett på en statistiskt signifikant positiv effekt av behandling på psykiska symtom jämfört med placebo vid behandlingsslut [50]. För resten av jämförelserna var resultaten inte statistiskt signifikanta, och riktningen på effekten pekade åt olika håll. För två jämförelser visade resultaten på positiv effekt av behandling jämfört med placebo utan statistisk signifikans [50, 82] och för en jämförelse visade resultaten på negativ effekt av behandling jämfört med placebo utan statistisk signifikans [84]. För två jämförelser gick det totalt sett inte att utläsa någon riktning på effekten [83–84].

Det går utifrån resultaten av syntesen inte att bedöma om naltrexonbehandling vid alkoholberoende och samtidigt psykiatriskt tillstånd minskar psykiska symtom, jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultatet bedöms som mycket låg (GRADE ⊕○○○) på grund av stort bortfall i studierna (risk för bias), samt oklarhet kring effektens storlek och statistiska signifikans (precision) (Bilaga 6).

Naltrexonbehandling vid alkoholberoende och samtidigt psykiatriskt tillstånd verkar dock inte förvärra psykiska symtom, jämfört med placebo. Tillförlitligheten till resultatet bedöms som låg (GRADE ⊕⊕○○) på grund av stort bortfall i studierna (risk för bias), samt på grund av att osäkerheten kring resultatet inte går att uppskatta och det därför inte går att helt utesluta att kliniskt relevant försämring är möjlig (precision) (Bilaga 6). Detta innebär att fler studier kan komma att ändra resultatet.

#### 5.7.2.2.3 Kvarstannande i randomiserad behandling

Kvarstannande i insats utvärderades på olika sätt i studierna. Antal dagar av randomiserad läkemedelsbehandling mättes i en studie med fyra armar i vilken en statistiskt signifikant skillnad med färre dagar i behandling rapporterades för deltagare som tilldelats dubbel medicinering (naltrexon och disulfiram) jämfört med enkel medicinering (naltrexon eller disulfiram plus placebo eller enbart placebo) [84].

Följsamheten till den farmakologiska behandlingen mättes i tre studier, vilka alla rapporterade att ingen statistiskt signifikant skillnad sågs mellan grupperna [50] [83–84]. I en studie mättes följsamhet till behandling genom att räkna antalet deltagare som klarade av en minsta definierad följsamhet (över 80 %) till både den randomiserade farmakologiska behandlingen och den icke-randomiserade psykologiska tilläggsbehandlingen. Ingen skillnad sågs mellan de fyra armarna i denna studie och följsamheten låg runt 85 procent i samtliga armar [82].

#### 5.7.2.2.4 Övriga utfall

Inga inkluderade studier utvärderade funktion, livskvalitet eller mortalitet.

### 5.7.2.3 Naltrexon jämfört med placebo – Sammanfattning av resultaten

**Tabell 5.17** Naltrexon jämfört med placebo vid alkoholberoende och samtidig psykiatrisk diagnos

Utfallsmått	Antal deltagare Antal studier Ref	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Tillförlitlighet Avdrag
<b>Alkohol-konsumtion</b>	620	SWiM <sup>1</sup> :	Minskning av	⊕⊕○○
	4 studier (6 jämförelser) [50] [82–84]	För tre jämförelser i tre studier visade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt signifikant positiv effekt av behandling [50]b [82] [83]	alkoholkonsumtion	Risk för bias –1 <sup>2</sup> Precision –1 <sup>3</sup>
		För två jämförelser i två studier visade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant positiv effekt av behandling [50]a [84]a		
		För en jämförelse i en studie hade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte statistiskt signifikant [84]b		
<b>Psykiska symtom</b>	620	SWiM <sup>1</sup> :	Det går inte att	⊕○○○
	4 studier (6 jämförelser) [50] [82–84]	För jämförelser i en studie visade resultaten för psykiska symtom, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt signifikant positiv effekt av behandling [50]	bedöma om det finns en positiv effekt	Risk för bias –1 <sup>2</sup> Precision –2 <sup>4</sup>
		För två jämförelser i två studier visade resultaten för psykiska symtom, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant positiv effekt av behandling [50, 82]	Ingen negativ effekt	⊕⊕○○ Risk för bias -1 <sup>2</sup> Precision -1 <sup>3</sup>

Utfallsmått	Antal deltagare Antal studier Ref	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Tillförlitlighet Avdrag
			För en jämförelse i en studie visade resultaten för psykiska symtom, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant negativ effekt av behandling [84]	
			För två jämförelser i två studier hade resultaten för psykiska symtom, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte statistiskt signifikant [83–84]	

<sup>1</sup> Syntes utan metaanalys (engelska: *Synthesis Without Metaanalysis, SWiM*) se Bilaga 6.

<sup>2</sup> Stort bortfall, samt brister i flera risk för bias-domäner (randomisering, avvikelser från planerade interventioner, mätning av utfall, rapportering)

<sup>3</sup> Oklart om effekten är helt skild från nolleffekt

<sup>4</sup> Resultatet inkluderar noll-effekt

<sup>5</sup> Oklart om effekten är helt skild från kliniskt relevant försämring

### 5.7.3 Studier utanför analys

En studie med måttlig risk för bias ansågs inte var tillräckligt lik med avseende på population och preparat för att en sammanslagning skulle vara meningsfull [66]. Studien beskrivs översiktligt nedan och mer utförligt i Bilaga 4.

Studien var utförd i USA och publicerad 2012. Populationen bestod av patienter i öppenvård, och antalet deltagare var 30. Andelen kvinnor var 37 procent och medelåldern var 42 år. Deltagarna fick utöver den randomiserade behandlingen med akamprosat även veckovis kortare rådgivning (5–10 min) av studiepsykiatriker för att uppmuntra nykterhet och öka följsamhet, beskrivet som ”medical management”. Bortfallet i studien var 20 procent [66].

En studie som ingick i analys innehöll även jämförelser baserade på läkemedlet disulfiram, som inte extraherades för analys [84]. Ytterligare en studie med fyra armar som inkluderades i analys innehöll jämförelser som inte extraherades, eftersom den var ensam i sitt slag [50].

Baserat på att underlaget för varje jämförelse utgörs av en enstaka studie med få deltagare och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Bilaga 5. Detta



innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt för dessa jämförelser och för de rapporterade utfallen.

## 6. Hälsoekonomiska aspekter

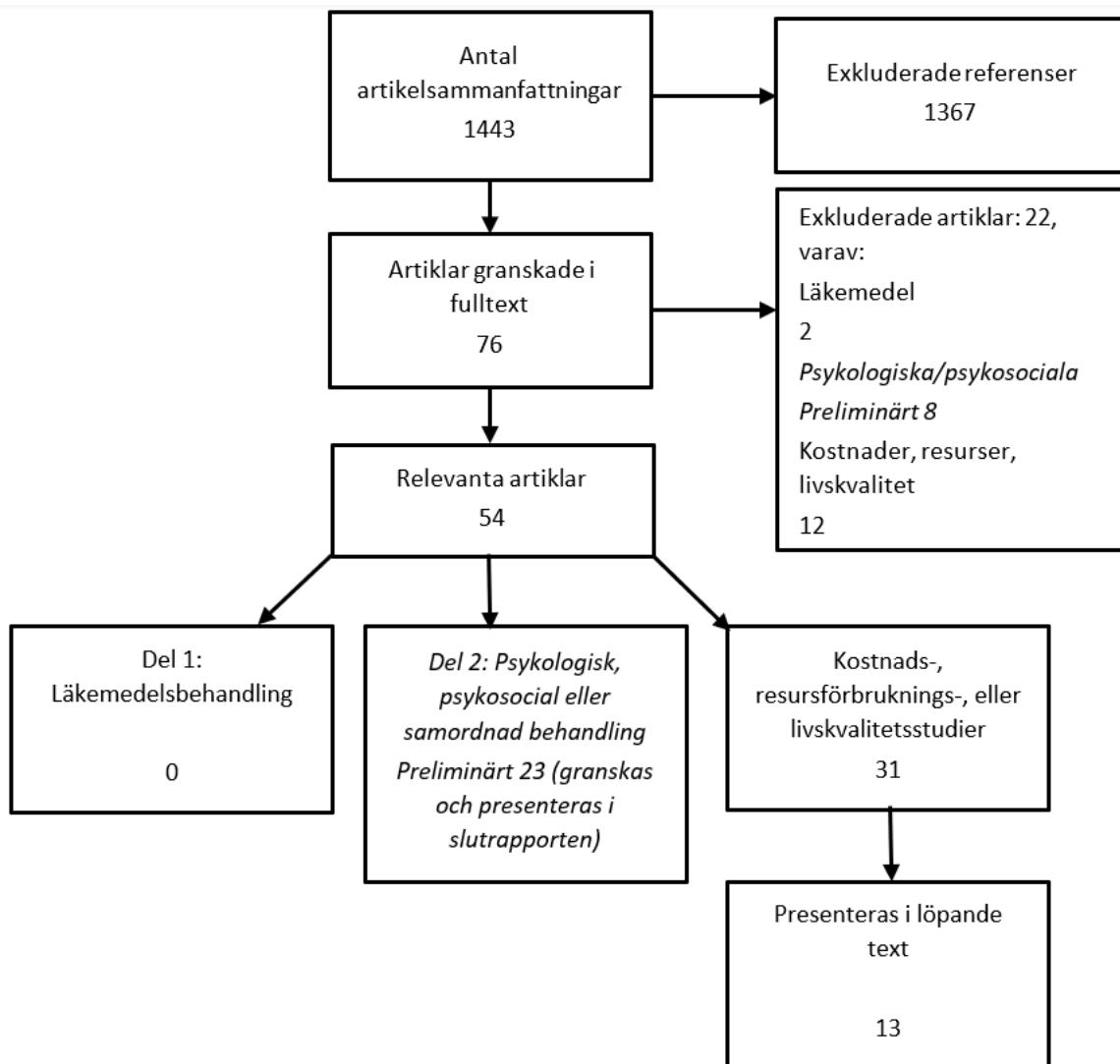
Avsnittet om hälsoekonomiska aspekter är indelat som följer:

- Resultatet av den strukturerade sökningen efter hälsoekonomisk litteratur
- Sammanfattning av litteraturen som beskriver kostnader, resursförbrukning och påverkan på livskvalitet till följd av samsjuklighet
- Hälsoekonomiska aspekter av läkemedelsbehandling vid samsjuklighet

### 6.1 Resultat: strukturerad sökning efter hälsoekonomisk litteratur

Totalt 1 443 artikelsammanfattningar identifierades i den strukturerade sökningen efter ekonomiska studier om samsjuklighet. Av dessa granskades 76 i fulltext. Efter fulltextgranskningen kvarstod 54 publikationer som uppfyllde de PICO:n som ställts upp för den hälsoekonomiska översikten. Av dessa publikationer var 31 kostnads-, resursförbruknings- eller livskvalitetsstudier, och 23 var övriga kostnads- eller kostnadseffektivitetsstudier av psykologiska, psykosociala eller samordnade insatser. I Bilaga 2 redovisas hälsoekonomiska studier som exkluderats på fulltextnivå. För fullständig sökdokumentation, se Bilaga 1 Sökdokumentation.

**Figur 6.1** Flödesschema för litteratursökning hälsoekonomi



Två kostnadsstudier av läkemedelsbehandling undersökte kostnader för depåläkemedlet paliperidone palmitate jämfört med perorala läkemedel för veteraner med schizofreni i USA. Den systematiska sökningen efter effektstudier har dock inte identifierat några studier som undersöker detta läkemedel, och därför bedömdes kostnadsstudierna inte vara relevanta att granska vidare med avseende på metodologisk kvalitet och överförbarhet.

Av de 31 studier som inkluderats efter fulltextgranskning avseende kostnader, resursförbrukning eller livskvalitetspåverkan till följd av samsjuklighet (syfte 2) bedömdes 13 studier vara särskilt relevanta att presentera i löpande text. Sju studier presenterar kostnader för hälso- och sjukvården, tre studier presenterar kostnader för rättsväsende och produktionspåverkan, en studie beskriver kostnader för närstående, och två studier undersöker påverkan på livskvalitet till följd av samsjuklighet.

### 6.1.1 Kostnader och påverkan på livskvalitet till följd av samsjuklighet

Personer med samsjuklighet har ofta problem på flera områden vilket kan ge upphov till stora kostnader, både för samhället och den enskilda individen samt dennes närstående. Samsjukligheten kan också påverka individens hälsorelaterade livskvalitet. För att belysa detta presenteras här studier som har undersökt kostnader, resursförbrukning och påverkan på livskvalitet till följd av samsjuklighet. Studierna presenteras under följande kategorier: Kostnader för hälso- och sjukvård; kostnader för rättsväsende och produktionspåverkan; kostnader för anhöriga; och påverkan på livskvalitet. Då överförbarheten av resultaten i många fall är begränsad, har vi valt att enbart presentera riktningen på kostnaderna och inte de faktiska kostnader som presenteras i respektive artikel, med undantag för de svenska publikationerna.

### 6.1.2 Kostnader för hälso- och sjukvård

En svensk studie som beskriver kostnader för hälso- och sjukvården har identifierats. Av resterande artiklar är majoriteten från en amerikansk kontext där data på kostnader och resursanvändning främst kommer från administrativa register, såsom det amerikanska försäkringssystemet Medicaid som riktar sig till personer med låga eller inga inkomster. Övriga studier är genomförda i Kanada, Tyskland och Australien.

#### 6.1.2.1 Sverige

Olsson och Fridell (2015) undersökte långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader för 227 kvinnor som behandlades vid ett SiS-hem. Det fanns ingen jämförelsegrupp. Gruppen bestod av kvinnor med svår problematik, där tio procent av deltagarna dog inom fem år efter att studien avslutats. Alla studiedeltagare uppfyllde diagnostiska kriterier för beroende, och majoriteten hade samtidigt minst ett personlighetssyndrom (78 %) eller annat psykiatriskt tillstånd (42 %). Officiella registerdata för perioden 1975 till 2006 användes för att skatta antal sjukhusbesök, vistelsetiden på sjukhus och direkta hälso- och sjukvårdskostnader<sup>2</sup>. Resultaten presenteras som en genomsnittlig total kostnad per kvinna över den aktuella perioden. Hälso- och sjukvårdskostnader som inkluderades i analysen var klinikkostnader för behandling av substansbruk, vård vid psykiatrisk avdelning, obstetrisk/gynekologisk vård, och annan somatisk vård. Totalkostnaden för direkta hälso- och sjukvårdskostnader var i genomsnitt 1,25 miljoner kronor per kvinna<sup>3</sup> (prisår 2010) över studieperioden (24–32 år beroende på kvinnans ålder vid studiens början). Detta skulle motsvara en

---

<sup>2</sup> Data sträcker sig från 1975 (året då det nationella patientregistret introducerades i Sverige) till 2006 (5 år efter den sista indexepisoden). Kvinnorna var olika gamla när de gick med i studien vilket gör att kostnader beräknades för en period på mellan 24 och 32 år.

<sup>3</sup> Kostnaderna i studien är omräknade från USD till SEK, 1 USD till SEK = 7,2049 [86]

genomsnittlig årlig kostnad per kvinna på cirka 39 000 – 52 000 kronor. Majoriteten av kostnaderna uppkom inom heldygnsvård. Denna summa kan jämföras med hälso- och sjukvårdskostnader på cirka 17 500 kronor<sup>4</sup> per år för en genomsnittlig population mellan 15 och 59 år [88].

### 6.1.2.2 USA

I fyra amerikanska studier [89–92] användes data från Medicaid respektive Nationwide Inpatient Sample (NIS; en databas som omfattar data på inneliggande patienter som försäkras genom Medicare, Medicaid, privata försäkringar samt oförsäkrade).

Studierna inkluderade mellan 16 395 och 148 457 förmånstagare, och i ett fall 449 247 sjukhusinläggningar. Andelen samsjukliga av den totala populationen av förmånstagare i studierna var mellan 29,3 och 43,6 procent. Samsjuklighet som undersöktes var psykiatriska tillstånd i kombination med ett beroende. Kostnader som analyserades i studierna varierade, men inkluderade bland annat kostnader för vård för det psykiatriska tillståndet, vård för beroendet, och läkemedel.

Resultaten från studierna är relativt samstämmiga. Generellt sågs högre kostnader för patienter med en samsjuklighet, jämfört med dem med enbart ett eller inget av tillstånden<sup>5</sup>. Undantaget var studien av Ding och medförfattare (2011) som visade att genomsnittliga sjukhusavgifter per utskriven patient inte skiljde sig mellan grupperna med eller utan samsjuklighet.

### 6.1.2.3 Andra länder: Kanada, Tyskland och Australien

Graham och medförfattare (2017) analyserade administrativa hälso- och sjukvårdsdata över kostnader och resursanvändning för personer med psykiatriska tillstånd och/eller beroende i Kanada (Ontario). Totalt 123 235 personer inkluderades i studien, varav 18,4 procent med enbart psykiatriska tillstånd, 0,7 procent med enbart beroende och 0,9 procent med båda tillstånden. Studiens resultat visade att hälso- och sjukvårdskostnaderna för gruppen med samsjuklighet var signifikant högre jämfört med övriga grupper. Gruppen med samsjuklighet hade ungefär 3,5 gånger högre årliga hälso- och sjukvårdskostnader jämfört med gruppen utan vare sig psykiatriska tillstånd eller beroende. Samma mönster sågs för resursförbrukning, antalet akutbesök och sjukhusinläggningar.

---

<sup>4</sup> Kostnaderna är omräknade med KPI efter varu/tjänstegrupp hälso- och sjukvård från prisår 2016 till prisår 2010 för att kunna jämföras med kostnaderna i Olsson och Fridell (2015) [87].

<sup>5</sup> Vi väljer att inte presentera någon storleksordning på kostnaderna då resultaten är mycket heterogena. I studierna presenteras t.ex. kostnader som varierar stort mellan olika delstater, kostnader för olika typer av direkta hälso- och sjukvårdskostnader och kostnader för psykologisk behandling, kostnader för olika diagnoser (t.ex. ADHD). Även jämförelsealternativen skiljer sig mellan studier (t.ex. samsjuklighet jämfört med enbart psykisk sjukdom eller beroende, eller samsjuklighet jämfört med varken psykisk sjukdom eller beroende).

Libutzki och medförfattare (2019) undersökte hälso- och sjukvårdskostnader för personer med ADHD och olika typer av samsjuklighet (bland annat beroende) i Tyskland. Totalt 50 600 personer, hälften med ADHD-diagnos och hälften utan ADHD-diagnos, identifierades från en administrativ databas ("claims data") från lagstadgad hälso- och sjukvårdsförsäkring ("German statutory health insurance"). I gruppen med ADHD hade 4,3 procent också ett beroende, jämfört med 1,3 procent för personer utan ADHD-diagnos. Resultaten visade att personer med ADHD och ett samtidigt beroende, hade ungefär dubbelt så höga kostnader jämfört med personer med enbart ett beroende.

Snow och medförfattare (2022) studerade kostnader för hälso- och sjukvård för en kohort av 1303 män och kvinnor som rekryterades sex veckor innan förväntad frigivning från fängelse mellan 2008 och 2010 i Queensland, Australien. Författarna analyserade bland annat hur kostnader påverkades av förekomst av psykiatriska tillstånd, beroende och samsjuklighet. Resultaten visade att personer inom kohorten med samsjuklighet inom ett år efter frigivningen hade 3,5 gånger högre kostnader för hälso- och sjukvård jämfört med dem inom kohorten som varken hade beroende eller annan psykisk sjukdom.

### **6.1.3 Kostnader för rättsväsende, brottsoffer och produktionspåverkan**

Tre studier har analyserat kostnader för rättsväsende, brottsoffer och produktionsbortfall relaterat till samsjuklighet. Två studier har genomförts i Sverige och en studie i Australien.

I Sverige undersökte Olsson & Fridell (2013) och Olsson (2014) samma grupp av kvinnor som även beskrivs under 6.1.2.3 (Kostnader för hälso- och sjukvård; Sverige). I Olsson och Fridell (2013) analyserades kostnader för rättspsykiatrisk vård, tvångsvård för vuxna med beroende, polisväsende, samt andra kostnader för rättsväsendet (åtal, fängelse och villkorlig dom). De totala kostnaderna under studieperioden (24–32 år beroende på kvinnans ålder vid studiens början) summerades till 838 586 kronor per person (prisår 2010). Detta skulle motsvara en genomsnittlig årlig kostnad per kvinna på cirka 26 000 till 35 000 kronor.

I Olsson (2014) undersöktes påverkan på produktion, kostnader för brottsoffer samt andra kostnader för brott. Påverkan på produktion för kvinnorna i studien uppkom till följd av fängelse, rättspsykiatrisk vård, och tvångsvård. För brottsoffren inkluderades kostnader för bland annat sjukvård, förlorad inkomst och permanenta skador. Den totala kostnaden till följd av produktionsbortfall och kostnader för brottsoffer uppgick under studieperioden (24–32 år beroende på kvinnans ålder vid studiens början) till i genomsnitt 2,5 miljon kronor per person (prisår 2010). Detta skulle motsvara en genomsnittlig årlig kostnad per kvinna på cirka 80 000 till 104 000 kronor.

Snow och medförfattare (2022), som även beskrivs under avsnitt 6.1.2.3 (Kostnader för hälso- och sjukvård; Andra länder: Kanada, Tyskland, och Australien), studerade kostnader för rättsväsendet för

samma kohort av 1303 män och kvinnor. Resultaten visade att för personer inom kohorten med samsjuklighet var kostnaderna för rättsväsende 2,8 gånger högre under det första året efter frigivningen, jämfört med de i kohorten som inte hade vare sig ett psykiatriskt tillstånd eller beroende.

#### **6.1.4 Kostnader för närstående**

Vi identifierade en amerikansk studie från 1994 som undersökte kostnader för närstående till personer med samsjuklighet. Överförbarheten av resultaten till en nutida svensk kontext är troligen begränsad, men studien belyser trots det viktiga aspekter avseende närstående till personer med samsjuklighet.

Clark (1994) visade att familjer gav signifikant mer tid och pengar till vuxna barn med samtidigt svårt psykiatriskt tillstånd och beroende än familjer med vuxna barn utan vare sig psykiatriskt tillstånd eller beroende. Studien visade att familjer till vuxna barn med samsjuklighet gav mer ekonomiskt stöd för mat och kläder; transport; hyra, telefon och andra nödvändigheter ("utilities"); fritidsaktiviteter och mindre gåvor; samt hälso- och sjukvård. För kostnader som utbildning, bilköp, reparationer och större gåvor sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna.

Samma mönster sågs avseende den tid som familjen la på att stötta sitt vuxna barn med samsjuklighet. Signifikant mer tid per vecka lades på transporter, generellt omhändertagande, omhändertagande på grund av sjukdom, strukturerade fritidsaktiviteter, och telefonsamtal. Det fanns ingen signifikant skillnad gällande tid för övriga aktiviteter mellan grupperna.

#### **6.1.5 Påverkan på hälsorelaterad livskvalitet**

Två studier som undersökte den hälsorelaterade livskvaliteten hos personer med samsjuklighet identifierades (Roberts och medförfattare, 2014; Wittenberg och medförfattare, 2021). Båda studierna presenterar livskvalitetsvikter framtagna med SF-6D, och en av studierna presenterar även livskvalitetsvikter utifrån EQ-5D. Se Faktaruta 6.1 för en beskrivning av hälsorelaterad livskvalitet och kvalitetsjusterade levnadsår (QALY).

##### ***6.1.5.1 Faktaruta 6.1 Hälsorelaterad livskvalitet och kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)***

Hälsorelaterad livskvalitet kan mätas direkt eller indirekt med olika metoder eller instrument som undersöker dimensioner av hälsa som till exempel smärta, mobilitet, oro/depression. Vanliga instrument som används för att indirekt mäta hälsorelaterad livskvalitet är SF-36 och EQ-5D. Genom särskilda värderingssystem kan olika tillstånd tillskrivas olika livskvalitetsvikter, så att de i sin tur kan användas för att beräkna kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs). Måttet QALY är konstruerat så att ett levnadsår multipliceras med en livskvalitetsvikt mellan 0 och 1, där 0 motsvarar död (eller ett

hälsotillstånd som anses likvärdigt) och 1 motsvarar full hälsa. Ett år i full hälsa ger 1 QALY, medan ett år med reducerad hälsa ger en lägre QALY-vikt. Exempelvis ger 5 år med en livskvalitetsvikt på 0,7 sammanlagt 3,5 QALY (5 år x 0,7).

Roberts och medförfattare (2014) undersökte hur individers hälsorelaterade livskvalitet påverkas av ett antal psykiatriska och somatiska tillstånd. Författarna undersökte även påverkan av olika typer av samsjuklighet – bland annat för samtidigt psykiatriskt tillstånd och beroende av alkohol eller droger. Studien använde data från enkäter (“Adult Psychiatric Morbidity Survey”) som genomfördes i England år 2000 och 2007, som bland annat innehöll SF-12 från vilken livskvalitetsvikter värderade med SF-6D och EQ-5D kunde tas fram. Resultaten visade att psykiatriska tillstånd hade stor påverkan på den hälsorelaterade livskvaliteten. Livskvalitetsvikterna värderade med SF-6D visade på värden mellan 0,532 (långvarig depression) och 0,657 (“depressivt syndrom med nedstämdhet och ångest”), jämfört med 0,827 för personer utan psykiatriskt tillstånd. För beroende av alkohol eller droger var livskvalitetsvikterna 0,761 respektive 0,732. Studien visade att ett samtidigt psykiatriskt tillstånd och beroendetillstånd leder till en minskning i livskvalitet. Minskningen visade sig vara mindre än summan av respektive sjukdomstillstånd, vilket enligt författarna skulle kunna förklaras med att patienter blir bättre på att hantera sin samsjuklighet om de redan har erfarenhet av en psykisk sjukdom.

Wittenberg och medförfattare (2021) undersökte hälsorelaterad livskvalitet hos personer med alkoholberoende och samtidigt psykiatriskt eller somatiskt tillstånd. Studien använde data från den så kallade NESARC-III studien som är en nationellt representativ enkät av personer 18 år eller äldre i USA. En del av enkätinsamlingen innehöll SF-12 för att mäta hälsorelaterad livskvalitet och utifrån detta beräknades livskvalitetsvikter för SF-6D. Livskvalitetsvikterna hade värden på mellan 0,653 (PTSD) och 0,706 (fobier). För beroende var livskvalitetsvikten i genomsnitt 0,737 för alla typer av droger. Resultaten från en regressionsmodell visade att ett alkoholberoende i kombination med något psykiatriskt tillstånd ledde till en minskning av livskvalitetsvikten med 0,084.

### **6.1.6 Sammanfattning: vad säger studierna om kostnader, resursförbrukning, och livskvalitet för en population med samsjuklighet?**

Studierna som presenteras i avsnittet belyser vissa aspekter av kostnader och hälsorelaterad livskvalitet för personer med samsjuklighet. Det som presenteras här ska ses som pusselbitar i en större och mer komplex kontext, och resultaten som presenteras bör tolkas med försiktighet.

Studierna visar att samsjuklighet, jämfört med att enbart ha en eller ingen diagnos för psykiatriskt tillstånd eller beroende, i många fall leder till högre kostnader för hälso- och sjukvård, rättsväsende och närstående. Påverkan på produktion och kostnader för brottsoffer kan vara betydande. Att ha ett

psykiatriskt tillstånd påverkar livskvaliteten negativt, har man dessutom ett beroende tycks livskvaliteten försämrats ytterligare.

Studierna som presenteras i detta avsnitt har begränsningar vad gäller överförbarheten av de ekonomiska resultaten. Majoriteten av studierna är gjorda i andra länder, främst i en amerikansk kontext. Kontexten i vilken studien är genomförd kan begränsa överförbarheten av resultaten som presenteras, till exempel på grund av att olika hälso- och sjukvårdssystem påverkar hur vården organiseras, vilka insatser som ges och hur insatserna administreras. Till exempel är Medicaid, som är källan för kostnaderna som presenteras i de amerikanska studierna, ett statligt sjukförsäkringsprogram som är avsett för personer som inte har möjlighet att själva betala sin vård. Vem som är berättigad stöd med Medicaid skiljer sig också från delstat till delstat.

Den svenska studie som presenteras i tre separata publikationer, undersökte en population med en svår problematik, tio procent av deltagarna dog inom fem år efter att studien avslutats. Det fanns inte heller en jämförelsegrupp, således kan inte kostnaderna ställas i relation till en population utan samsjuklighet. Kostnaderna i studien presenteras som ett medelvärde per kvinna över hela studieperioden (24–32 år). Det bör noteras att de årliga kostnaderna varierar mellan kvinnorna i studien (dvs. vissa kvinnor har högre respektive lägre kostnader) och mellan olika år (dvs. kostnaden för en kvinna varierar mellan olika år).

I studierna presenteras generellt personer med samsjuklighet som en större grupp. Individer med olika psykiatriska tillstånd och olika beroenden analyseras i samma material. Troligen rör det sig om en mycket heterogen grupp, där bördan för patienten och samhället kan variera stort. Detta gäller även för jämförelsegrupperna som kan bestå av personer med ett beroende eller en psykiatrisk diagnos eller ingen diagnos alls. Därför är det svårt att dra generella slutsatser om kostnader och resursförbrukning på gruppnivå för personer med samsjuklighet.

En kategori som presenteras i sammanställningen är kostnader för rättsväsendet. Två studier identifierades i denna kategori. Det är dock möjligt att vi missat studier som analyserar kostnader för rättsväsendet i vår litteratursökning givet upplägget och de valda databaserna (dvs. enbart Medline och Embase).

## **6.2 Läkemedel för behandling av personer med samsjuklighet - hälsoekonomiska aspekter**

Inga relevanta studier som belyser kostnadseffektiviteten av läkemedelsbehandling av personer med samsjuklighet har identifierats i den strukturerade sökningen. Det har inte heller gjorts egna kostnadsberäkningar eller analyser. I Faktaruta 6.2 beskrivs övergripande information kring



hälsoekonomiska aspekter av de läkemedel som undersöks i denna rapport. En diskussion kring kostnader och kostnadseffektivitet relaterade till läkemedelsbehandling av samsjuklighet finns i rapportens diskussion, se Kapitel 7.

### **Faktaruta 6.2 Läkemedelsbehandling för personer med samsjuklighet**

Majoriteten av de läkemedel som identifierats i den systematiska översikten för effekter (se Faktaruta 2.1 Läkemedel), ingår i läkemedelsförmånen. Detta innebär att Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) i de flesta fall har prövat frågan om kostnadseffektivitet i en svensk kontext. Det bör noteras att TLV:s bedömningar av läkemedlets kostnadseffektivitet utgår från respektive läkemedels godkända indikationer (psykiatriskt tillstånd eller beroende). Om läkemedlets effekter är annorlunda i en population med samsjuklighet, så kan även bedömningen av kostnadseffektivitet skilja sig från den ursprungliga, som i regel är gjord på en population utan samsjuklighet. Alla subventionsbeslut med aktuella priser och eventuella förmånsbegränsningar finns publicerade i TLV:s pris och beslutsdatabas [87].

För de flesta, för rapporten aktuella, läkemedel som finns tillgängliga i Sverige råder generisk konkurrens, det vill säga att minst två utbytbara läkemedel erbjuds på apoteksmarknaden. Generisk konkurrens innebär generellt att priserna på läkemedlen sjunker. Om ett läkemedel är utbytbart går att utläsa från Läkemedelsverkets utbytbarhetslista [93].

Att ett läkemedel bedöms som kostnadseffektivt innebär att relationen mellan läkemedlets kostnader och effekter, i jämförelse med relevant behandlingsalternativ, anses vara rimlig. Majoriteten av de läkemedel som identifierats i denna utvärdering säljs för ett jämförelsevis lågt pris per tablett, kapsel eller injektion. Till exempel är styckpriset för läkemedel av typen SSRI, som tas dagligen, mellan 0,31 och 12,68 kronor per tablett (TLV, 2023). Depåpreparat tillhör de dyrare läkemedlen i sammanhanget, till exempel läkemedel med den aktiva substansen risperidon (t.ex. Risperidon och Risperdal) kostar mellan 999 och 2052 kronor per injektion (TLV, 2023), som ges varannan vecka eller mer sällan.

## **7. Diskussion**

Trots att samsjuklighet mellan beroende och andra psykiatriska tillstånd är vanligt i kliniska populationer så finns relativt få stora randomiserade kontrollerade studier med låg till måttlig risk för bias som kan svara på frågan om effekter av läkemedelsbehandling vid olika diagnoskombinationer. Ett stort antal studier har inkluderats i den systematiska översikten, men vi kan trots detta konstatera att kunskapsläget är bristfälligt. Det gäller både psykiatriska utfall och substansbruksutfall, oavsett vilka tillstånd läkemedlen var riktade emot. Utifrån resultaten av våra analyser kan vi endast uttala oss om effekter av ett läkemedel för beroende, naltrexon, för alkoholberoende vid samtidigt psykiatriskt

tillstånd. Vi fann att naltrexonbehandling kan minska alkoholkonsumtionen jämfört med placebo och att behandlingen inte tycks ha någon negativ effekt på psykiska symtom. På grund av att analyserna gjordes med en syntes utan metaanalys (engelska: *Synthesis Without Metaanalysis*, SWiM) går det dock inte att säga något om storleken på effekten eller om osäkerheten kring denna.

Bristen på specifik evidens för läkemedelsbehandling vid samsjuklighet bör dock inte leda till att man avstår från att erbjuda patienter med samsjuklighet läkemedelsbehandling för deras psykiatriska tillstånd. I många fall kan det tvärtom vara särskilt angeläget att få till stånd behandling för dessa patienter, då det psykiska lidandet ofta är stort och risken för suicid är påtagligt ökad bland samsjukliga patienter. Kostnadsbördan och livskvalitetspåverkan hos denna grupp är ytterligare argument för att inte avstå från behandling även i de fall där specifik evidens saknas. Tills det finns tillräcklig kunskap om läkemedelsbehandling i en population med samsjuklighet kan behandlingen grunda sig på det vetenskapliga stöd, rekommendationer samt beprövad erfarenhet som finns för de enskilda tillstånden. Det finns evidensbaserade läkemedelsbehandlingar för till exempel ADHD [94], egentlig depression, ångestsyndrom [95] och bipolär sjukdom [96]. För alkoholberoende och för opioidberoende finns flera effektiva läkemedel som kan erbjudas [97] [98]. Vissa omständigheter gör det dock svårt att överföra kunskap framtagen i en population utan samsjuklighet till en population med samsjuklighet. Det kan exempelvis handla om att det för vissa läkemedel och tillstånd finns misstankar om en annorlunda biverkningsprofil, annat dosbehov eller risk för negativ inverkan på en del av samsjukligheten.

Även om rapporten saknar slutsatser om effekter av läkemedelsbehandling riktad mot det psykiatriska tillståndet vid samsjuklighet går det att konstatera att patienterna i majoriteten av alla studier förbättrades över tid, både avseende substansbruket, men särskilt avseende de psykiska symtomen, oavsett om man tilldelats ett läkemedel eller placebo. Detta kan tyda på vikten av att initiera någon form av behandling och kontinuerlig vårdkontakt samt att valet av läkemedel kan göras med hänsyn till individens specifika behov och önskemål.

I följande avsnitt diskuteras resultaten och slutsatserna följt av hälsoekonomiska aspekter och till sist en allmän metoddiskussion.

## **7.1 Resultatdiskussion**

### **7.1.1 Otydliga resultat**

Slutsatserna i denna systematiska översikt begränsas av att nästan hela underlaget bedöms ha mycket låg tillförlitlighet. Tillförlitligheten minskar framför allt på grund av risk för bias i de inkluderade studierna, och då främst på grund av stora bortfall, samt bristande precision. Bristen på precision, det

vill säga att osäkerheten kring det sammanslagna effekttestimatet är stor, beror bland annat på statistiskt icke-signifikanta resultat med breda konfidensintervall i enskilda studier och skillnader i effektstorlek mellan studier. Resultatdiskussionen kommer att ta upp begränsningar som finns i underlaget och vad de kan bero på, både inom och mellan studier, och redovisas utifrån olika aspekter av PICO (population, intervention, kontroll och utfall).

### *7.1.1.1 Populationen – diagnoser och svårighetsgrad*

Otydliga resultat i enskilda studier kan bland annat bero på skillnader mellan inkluderade deltagare. Vad gäller diagnostisering av deltagare så har man i olika studier valt att göra olika avgränsningar för inkludering. Ett exempel är depression, vilken är den vanligaste psykiatriska diagnosen som analyseras i denna översikt. Inom depressionsdiagnosgruppen ingår egentlig depression och dystymi. I några av studierna har deltagare med dystymi inkluderats, en diagnos för vilken svaret på antidepressiva läkemedel i icke samsjukliga grupper är sämre jämfört med deltagare med egentlig depression [99]. Detta kan medföra att eventuella effekter tunnans ut i vid sammanslagning av studier där dystymi ingår. Även vid diagnosen bipolär sjukdom kan typ av och fas i sjukdomen påverka effekten av den farmakologiska behandlingen.

Hur patienter har rekryterats – om det skett till exempel inom beroendevård, psykiatrisk vård eller via annonsering – kan få konsekvenser för sammansättningen av deltagarna i studierna, och skiljer sig mellan olika studier. Ett exempel är behandling med SSRI för depression vid samtidigt alkoholberoende. En av studierna rekryterade sina deltagare vid en psykiatrisk klinik som behandlade personer som nyligen eller tidigare gjort suicidförsök, och som gav insatser med särskild inriktning på detta [36]. I övriga studier i analysen rekryterades deltagare vid behandlings- eller forskningscentra inriktade på alkohol- eller substansbruksproblematik och i dessa studier exkluderades patienter med tidigare suicidalt beteende. Variationer av detta slag indikerar olika svårighetsgrad i tillstånden, vilket kan påverka utfallet i samma typ av behandling.

Förutom olika svårighetsgrad av psykiatriska diagnoser så kombineras dessa med olika svårighetsgrader av beroendetillståndet. Även om beroendediagnosen i sig inte skiljer på olika nivåer av beroendeproblem, så skiljer sig svårighetsgraden av beroendet mellan individer. Svårighetsgraden i beroendet kan påverka effekten av behandlingen, både inom studier och mellan studier. Utöver detta så var studiedeltagarnas substansanvändning, exempelvis förekomst av nykterhet, drogfrihet eller grad av minskad konsumtion, i samband med diagnostisering och studiestart inte alltid beskriven. I några studier angavs att patienter med substansbetingad depression inte exkluderades, vilket skulle kunna innebära att depressionen avklingade när substansbruket minskade för dessa patienter, vilket således inte skulle vara en effekt av antidepressiv medicinering.

### 7.1.1.2 Den randomiserade behandlingen – dosering och följsamhet

I vissa fall kan varierande dosering av studieläkemedlet ha bidragit till skillnader i effekt mellan studier av samma läkemedelstyp. Ett exempel är behandling med metylfenidat eller amfetaminsalt av ADHD vid samtidigt beroende av centralstimulerande drog (kokain eller amfetamin). Studier som visade på en signifikant ökning av antalet deltagare med klinisk förbättring av ADHD-symtom samt minskat substansbruk jämfört med placebo använde högre doser av studieläkemedlet [70–71], jämfört med den studie som inte visade statistiskt signifikanta effekter [73].

Utöver den tilldelade dosen kan även mängden aktiv substans i blodet påverka effekten av behandlingen. Farmakologisk följsamhet, det vill säga hur mycket av den tilldelade läkemedelsbehandlingen som intagits, rapporterades ofta som antalet tabletter som intagits baserat på återlämnade tabletkartor eller burkar. I en del studier kontrollerades koncentrationen av läkemedlet eller tillsatt spårämne i serum. Låga nivåer av aktiv substans i blodet hos en andel av deltagarna kan ha bidragit till att den observerade behandlingseffekten har varit låg, men detta är svårt att avgöra på grund av att rapportering av följsamhet varierat mellan studierna.

Avbrott från behandlingen genom att helt sluta att inta läkemedlet var antagligen vanligt, men hur stor del av deltagarna som detta gällde angavs sällan specifikt i studierna. Troligen kan studiebortfallet (andelen deltagare som inte återkom vid uppföljningar) avspegla andelen avbrott från behandlingen. Studiebortfallet var i de flesta studier stort och ibland mycket stort. Orsaker till bortfall från studiemedverkan är delvis oklara. Möjligen kan graden av social stabilitet i termer av boende- och arbetssituation, utbildningsnivå och socialt nätverk ha påverkat fullföljandet av behandlingen liksom läkemedelsbiverkningar. Anledning till studiebortfall har inte analyserats i denna rapport. Stora bortfall kan ha lett till att behandlingseffekter har underskattats.

Trots att få studier identifierade signifikanta skillnader mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp förbättrades båda grupperna under vårdtiden i de flesta studier. Denna generella förbättring över tid sågs huvudsakligen av det psykiatriska tillståndet, men även av substansbruket, både i behandlingsgruppen och i placebogruppen. Det är känt, såväl i studier som i klinik, att personer som påbörjar en behandling ofta förbättras i början. En del av studierna hade till viss del försökt att kontrollera för detta genom att under en till två veckor innan randomisering behandla alla deltagare med placebo (engelska: *placebo lead in*). De deltagare som blev tydligt bättre efter denna initiala placebobehandling exkluderas från studien och randomiseras aldrig. Trots denna strategi sågs även förbättring över tid i studier med placebo lead-in, vilket tyder på att det finns flera orsaker till förbättring över tid. Ett bidrag till denna förbättring skulle kunna vara den behandling i tillägg till randomiserad behandling som gavs i de flesta studier.

### 7.1.1.3 Behandling i tillägg till randomiserad behandling

I stort sett alla studier hade någon form av tilläggsbehandling för samtliga deltagare oavsett randomisering. Denna behandling kunde variera i utformning, omfattning och syfte. I en del studier gavs sådan behandling endast i form av enstaka stödsamtal eller liknande, framför allt med syfte att öka följsamheten till den randomiserade behandlingen och för att förebygga bortfall. Även mer eller mindre utförligt beskriven medical management gavs i ett antal studier. I flera studier gavs också utförligt beskriven, ibland även manualbaserad, psykologisk eller psykosocial behandling med syfte att behandla både psykiska symtom och/eller substansbruk. Utöver detta fanns i studierna även det som benämns som sedvanlig behandling (engelska: *treatment as usual*) och andra insatser. Dess innehåll framgick inte alltid, och kunde variera till exempel avseende antal läkarbesök, stödsamtal, rekommendation till studiedeltagarna att delta i självhjälpgrupper eller relativt intensiv substansbruksbehandling i de fall vården gavs på en specialiserad beroendeklinik. I vissa fall kunde den sedvanliga behandlingen utgöras av redan pågående vård, till exempel av metadonbehandling eller antipsykotisk medicinering. Sammantaget är bedömningen att patienterna i studierna hade en relativt omfattande behandling utöver den som de randomiserats till. Läkemedelsbehandlingarna kan därför i nästan alla studier sägas ha lagts till annan behandling (engelska: *add-on*). Detta medförde att möjligheterna att identifiera eventuella effekter av läkemedlet utöver placeboeffekten minskade och det kan ha uppstått en takeffekt för möjlig förändring. Förbättring över tid kan i dessa fall förväntas i både interventionsgrupp och kontrollgrupp, medan skillnader mellan grupperna blir svårare att fånga.

### 7.1.1.4 Utfall

Få metaanalyser kunde genomföras i denna rapport. Detta berodde framför allt på att få studier med samma diagnoskombination och typ av läkemedelsbehandling identifierades, men även på att rapporteringen av utfall skilde så pass mycket mellan studier att resultat inte kunde läggas samman rent matematiskt. Detta gällde särskilt för utfall som rörde substansbruk.

### 7.1.1.5 Uppföljning

Eftersom få studier hade uppföljningar efter den mätning som gjordes vid behandlingens avslutning, oftast efter tre månader, går det inte att veta om resultaten kvarstår därefter. Det går inte heller att veta om skillnader mellan läkemedelsbehandlingen och placebo skulle kunna konstateras om deltagarna fick en längre behandling. Jämfört med en patientgrupp utan samsjuklighet har samsjukliga patienter generellt en mer omfattande och svårare problematik genom sina dubbla sjukdomstillstånd. Det är trots detta rimligt att förvänta sig en förbättring av psykiska symtom vid läkemedelsbehandling riktad mot dessa symtom i en samsjuklig grupp redan efter tre månader. Det går dock att ifrågasätta om det är

rimligt att förvänta en behandlingseffekt på beroendetillståndet efter tre månaders behandling med läkemedel primärt avsedda för det psykiatriska tillståndet.

### **7.1.1.6 Studiestorlek och statistisk styrka**

Antalet RCT-studier med låg till måttlig risk för bias och tillräcklig statistisk styrka var överraskande få mot bakgrund av att förekomsten av samsjuklighet mellan beroende och andra psykiatriska tillstånd är vanlig i kliniska populationer. Det finns sannolikt flera förklaringar till detta. Ett problem är det stora antalet potentiella kombinationer av olika psykiatriska tillstånd och beroendediagnoser, som gör att behandlingar utvecklade för en specifik diagnoskombination ofta får en relativt liten målgrupp. En annan orsak kan vara att människor med en viss typ av samsjuklighet ofta utesluts från att delta i kliniska studier, eller att studiernas inklusionskriterier medför en snäv rekrytering av personer med samsjuklighet. Ett exempel är att studiedeltagare med svåra depressioner ofta exkluderas från kliniska studier på grund av risk för suicid. En tredje orsak kan helt enkelt vara att samsjukligheten medför en så pass tung sjukdomsörda och social utsatthet att ett åtagande att medverka i forskningsstudier inte är möjligt.

Få deltagare och låg statistisk styrka innebär en risk för att potentiellt betydelsefulla effekter kan ha missats och kan vara en anledning till att många studier inte uppvisat statistiskt signifikanta resultat. Dock visade även större studier i sammanställningen få eller inga statistiskt signifikanta skillnader mellan aktiva läkemedel och placebo, vilket tyder på att det finns fler förklaringar än låg statistisk styrka till uteblivna effektskillnader.

### **7.1.2 Överförbarhet**

En viktig fråga är överförbarheten av resultat i studier, vilket innebär i vilken mån resultaten från de inkluderade studierna är giltiga för de aktuella patientgrupperna i stort, och om de kan överföras till en svensk kontext. I många studier uppfyllde ett stort antal av patienterna studiernas selektionskriterier men relativt få inkluderades i slutändan. En sådan diskrepans kan bero på flera faktorer, så som sociala och ekonomiska problem vilka gör det svårt för patienterna att fullfölja åtagandet att medverka i en studie. Även svårare grad av beroende och psykiatriska tillstånd kan naturligtvis också utgöra hinder. Sammantaget kan dessa skäl innebära att de patienter som inkluderas i studierna har en något mindre omfattande problematik än de som inte kom med.

En faktor som kan påverka överförbarheten är att flertalet studier är genomförda i USA, vars sjukvårdssystem och sociala skyddsnät skiljer sig avsevärt från svenska förhållanden. Vissa patientgrupper med beroende och psykiatrisk samsjuklighet är socialt marginaliserade, och möjlighet till hjälp med boende, ekonomi och sysselsättning kan vara avgörande för om en medicinsk

behandling överhuvudtaget går att genomföra eller inte. Möjligheten för patienterna att tillgodogöra sig behandling kan därför skilja sig mellan olika länder.

Ett metodologiskt problem som kan sägas ha med överförbarhet att göra är att deltagarna i flertalet studier erhöll en relativt intensiv uppföljning med intervjuer, frågeformulär och provtagningar och fick ibland även ekonomisk ersättning för deltagande. Inslag av denna typ, som skiljer sig från sedvanlig klinisk praxis, kan ha en terapeutisk effekt i sig, som kan medföra att patienter i studier generellt förbättras mer jämfört med vad som skulle ha skett inom sedvanlig klinisk behandling.

### **7.1.3 Hur förhåller sig våra resultat till andra systematiska översikter?**

SBU identifierade i en förstudie från 2021 ett stort antal systematiska översikter som undersökt behandlingsinsatser för personer med samsjuklighet [28]. Av de översikter som hade en sökning som var utförd efter 2018 handlade tolv om läkemedelsbehandling. Ingen av översikterna hade samma breda ansats som denna rapport, utan berörde färre kombinationer av diagnoser. På grund av olika avgränsningar i frågeställningarna så var endast ett mindre antal av dessa översikter relevanta i förhållande till denna rapport. Fyra relativt nya systematiska översikter är särskilt relevanta i förhållande till SBU:s rapport [100–103]. De systematiska översikterna studerade populationer med olika typer av samsjuklighet. Två översikter inkluderade personer med alkoholberoende, den ena i kombination med depression [100] och den andra i kombination med ångest [102]. I de två andra översikterna studerades personer med substansberoende mer generellt, antingen i kombination med bipolär sjukdom eller egentlig depression [103], eller i kombination med psykotisk sjukdom, företrädesvis schizofreni, då det specifika läkemedlet som studerades var risperidon, vilket tillhör familjen antipsykotika [101].

Generellt kan sägas att slutsatserna i dessa översikter liknar våra i stora drag, och att underlagen tyder på små och sällan signifikanta effekter av läkemedelsbehandling på psykiska symtom eller beroende. Två av översikterna drog slutsatserna att det inte går att avgöra effekten av läkemedelsbehandling i de studerade populationerna med samsjuklighet [101, 102]. Slutsatserna blir alltså desamma som i vår rapport, trots att man på grund av skillnader i avgränsningar inkluderade långt fler studier i dessa översikter [101–102].

Några undantag kan dock konstateras. Exempelvis lyfte författarna i översikten av antidepressiv läkemedelsbehandling vid depression och alkoholberoende [100] att effekter kunde ses på några - men inte alla - utfall för beroendetilståndet. De effekter som konstaterades på depressionssymtomen uteblev dock då studier med hög risk för bias exkluderades från analysen. Författarna var försiktiga i sin slutsats och poängterade att de effekter som konstaterades var små [100]. I översikten med vidare inklusionskriterier där läkemedelsbehandling vid egentlig depression och substansberoende

utvärderades konstaterades att behandling med antidepressiva läkemedel har en effekt på depressionssymtom [103]. En mer detaljerad analys visade att effekten var kopplad till enbart en av läkemedelsgrupperna, tricykliska antidepressiva och specifikt preparatet imipramin, medan resultaten för andra läkemedelsgrupper (SSRI eller övriga) inte var statistiskt signifikanta [103]. Författarna värderade inte tillförlitligheten i resultatet, och underlaget för imipramin-analyserna bestod av endast två studier. Författarna till samma översikt drog även slutsatsen att quetiapin minskar maniska symtom vid bipolär sjukdom, en analys som vårt projekt avstod från att göra eftersom deltagarna i studierna inte uppvisade maniska symtom vid baslinjemätningen [57] [58] [65]. Sammanfattningsvis så går det att konstatera att orsaker till skillnaderna mellan resultaten i vår rapport och i andra relevanta systematiska översikter framför allt beror på skillnader i avgränsningar avseende vilka studier som inkluderats, samt olika principer för vilka studier som analyserats tillsammans.

## 7.2 Hälsoekonomisk diskussion

För att bedöma insatsers kostnadseffektivitet krävs information om insatsernas effekter för en samsjuklig population. Det vetenskapliga underlaget kring de allra flesta läkemedelsbehandlingarna har dock visat sig vara otillräckligt för att kunna bedöma effekten jämfört med placebo. Det speglar sig även i den hälsoekonomiska litteraturen, där inga kostnadseffektivitetsanalyser identifierades för läkemedel i en samsjuklig population. Som ett kompletterande hälsoekonomiskt underlag genomförde vi därför en litteraturoversikt för att illustrera hur samsjuklighet påverkar kostnader i olika samhällssektorer. Vi belyser även kostnader för individer med samsjuklighet och deras anhöriga samt påverkan på livskvalitet.

Sammanställningen som presenteras i kapitel 6, visar att samsjuklighet kan leda till stora kostnader för samhället, individen och närstående till personer med samsjuklighet. Även livskvaliteten hos personer med psykiatriska tillstånd och beroende, särskilt i kombination, påverkas i hög grad. Kostnadsbördan och livskvalitetspåverkan hos denna grupp gör det särskilt angeläget att erbjuda individen adekvat behandling och andra insatser.

Slutligen bör det noteras att läkemedelsbehandling enbart är ett av flera möjliga sätt att behandla personer med samsjuklighet. Läkemedel ges ofta i kombination med andra insatser, till exempel psykologiska och psykosociala. Kostnader och kostnadseffektiviteten av psykologiska och psykosociala insatser för personer med samsjuklighet kommer att undersökas i projektets slutrapport.

## 7.3 Metoddiskussion

Detta projekt har haft ambitionen att fånga en bred population bestående av personer med samsjuklighet mellan skadligt bruk och beroende av alkohol, droger och hasardspel och andra



psykiatriska tillstånd samt olika typer av behandlingar för denna grupp. Vi har gått igenom en stor mängd sökträffar från sex databaser och har använt oss av kompletterande metoder för att säkerställa att all relevant litteratur har identifierats. Nedan följer resonemang och diskussion kring avgränsningar och metodologiska överväganden som gjorts och potentiella konsekvenser av dessa.

### **7.3.1 Studiedesign**

I planeringen av detta projekt togs beslutet att enbart inkludera randomiserade kontrollerade studier (RCT). Anledningarna till detta var flera, men framför allt för att studieupplägget i en RCT är det som bäst kan svara på frågeställningen om effekten av en insats. Det är möjligt att fler aspekter skulle kunna ha belysts ifall fler typer av studiedesigner hade inkluderats. Exempelvis så har icke-randomiserade kontrollerade studier andra förutsättningar för längre behandlings- och uppföljningstider. Även om icke-randomiserade kontrollerade studier skulle kunna ha bidragit med en bredare bild än vad som nu framkommer så är orsakssamband svårare att identifiera i den här typen av studier. Det finns ofta stor osäkerhet kring om de effekter som ses beror på tilldelad behandling eller andra faktorer, vilket kan göra resultaten svårtolkade.

### **7.3.2 Krav på diagnostiserad sjukdom**

För att säkerställa att behandlingar utvärderades i en relevant population gjordes avgränsningar i projektet som innebar att enbart personer med diagnostiserad samsjuklighet inkluderades. Syftet var att undvika sammanblandning med symtom som är direkt kopplade till substanspåverkan eller abstinens, vilket brukar benämnas som substansbetingad psykisk ohälsa, och som ofta kräver andra typer av insatser. Rapporten har undersökt effekten av olika läkemedel, vars förskrivning förutsätter en diagnos. Diagnoskravet gjorde att de inkluderade studiernas populationer blev mer jämförbara, men ledde samtidigt till att ett antal studier som inkluderats i andra översikter med mindre stringenta diagnoskrav exkluderades.

### **7.3.3 Syntes utan metaanalys**

En stor begränsning i analysarbetet var att studier som har utvärderat samma utfall har gjort mätningar på olika sätt, till exempel med olika instrument, eller rapporterat data på olika sätt. Denna skillnad var särskilt stor för mätning och rapportering av utfall som rörde substansbruk. Exempelvis har olika studier värderat och rapporterat olika aspekter av alkoholkonsumtion (frekvens, kvantitet, episoder av hög konsumtion eller avhållsamhet) på olika sätt. Detta medförde att en matematisk sammanslagning inte var möjlig för majoriteten av utfall och studier, och istället sammanställdes data med syntes utan metaanalys. Metoden innebär begränsningar, dels genom att ingen storlek på effekt eller spridningsmått på osäkerhet kring effekt kan beräknas, dels att alla mått som rör alkoholkonsumtion eventuellt inte är kliniskt lika relevanta men ges samma vikt i analysen. Styrkan i analysen ligger i att

den ger en överblick över hela underlaget, istället för att rapportera enskilda studier narrativt, eller att endast lägga samman ett fåtal studier och utfallsmått. SWiM-metoden användes för alla sammanställningar av substansbruksutfall.

### 7.3.4 Stora bortfall och exkludering av studier med hög risk för bias

Utöver skillnaden i rapporteringen av olika utfallsmått fanns även andra begränsningar i underlaget. Få studier som ingick i analyserna bedömdes ha låg risk för bias. Med högre risk för bias sänks tillförlitligheten till resultaten och i den här rapporten exkluderades studier med hög risk för bias från analys. Detta innebär att ungefär hälften av alla relevanta studier inte analyserades. Risken att missa betydelsefulla data måste dock alltid vägas mot risken att bygga in felaktigheter på grund av snedvridna resultat. Under arbetet med översikten kunde det även konstateras att studiebortfallet i en betydande del av studierna var stort, och därför gjordes valet att inkludera studier med i övrigt låg eller måttlig risk för bias, oavsett storleken på bortfallet. Runt en femtedel av de inkluderade studierna, både i och utanför syntes, hade ett studiebortfall som var större än 50 procent. Då vår frågeställning gällde effekten av att bli tilldelad en läkemedelsbehandling (engelska: *Intention To Treat analysis, ITT*) så medför det att hur studierna valt att hantera bortfallet får konsekvenser för resultatet och kan innebära både underskattning av effekten och överskattning av precisionen i mätningarna. Studierna hanterade betydande bortfall på olika sätt, dock saknades ofta tydlig beskrivning av detta. Anledningen till studiebortfall var inte alltid tydligt redovisad, vilket gör det svårare att bedöma om resultatet möjligtvis är snedvridet och i så fall i vilken riktning. Vid bedömningen av tillförlitligheten till resultaten gjordes avdrag i domänen för risk för bias i de fall underlaget bestod av studier med högt bortfall.

## 8. Överväganden för forskning

Denna systematiska översikt visar att det finns ett forskningsbehov för alla läkemedel som skulle kunna vara aktuella för behandling vid samsjuklighet, både för psykiatriska tillstånd och för beroende. Samtidigt som forskningsbehovet är stort måste man beakta svårigheterna att bedriva forskning inom detta område. Personer med samsjuklighet har ofta en bred och svår problematik, såväl socialt som psykiatriskt, och kan vara svåra att rekrytera till forskning och få att kvarstanna i behandling. Andra metodologiska brister skulle däremot kunna hanteras bättre för att stärka framtida studiers vetenskapliga värde.

I detta kapitel tar vi upp aspekter som bör beaktas i framtida behandlingsforskning om samsjuklighet mellan beroende och andra psykiatriska tillstånd. För en översiktlig bild av var studier identifierats samt områden där inga studier identifieras (se Bilaga 8).

## **8.1 Metodologiska aspekter som skulle kunna stärka det vetenskapliga underlaget**

### **8.1.1 Studiemetodik**

Eftersom det finns svårigheter att bedriva forskning på denna population är det viktigt att de studier som görs utförs med bästa möjliga metodik och rapporteras i enlighet med CONSORT, så att den kunskap som genereras blir så användbar som möjligt. Eftersom den systematiska översikten är avgränsad till att enbart inkludera RCT-studier så utgår diskussionen från hur metoden för framtida RCT-studier kan förbättras. Det är möjligt att vissa aspekter av insatser för en samsjuklig population inte kommer att kunna klargöras genom RCT-studier utan kan behöva undersökas med studier med annan studiedesign.

I denna systematiska översikt identifierade vi 92 randomiserade studier som undersökte läkemedel relevanta för frågeställningen. Av dessa exkluderades 41 studier på grund av hög risk för bias (se Figur 4.1 och Bilaga 3). Om hänsyn hade tagits till studie bortfall vid risk för bias-bedömning hade ytterligare studier fallit bort.

Bortfallet i majoriteten av studierna var högt. Baserat på den studerade populationens problematik är detta inte förvånande, men vid planering av nya läkemedelsstudier för denna population är det värdefullt att planera för ett större antal deltagare vid studiestart för att kunna nå adekvat statistisk styrka. För att kunna göra en välvägd analys skulle det även behövas information om de deltagare som inte fullföljer. Stora ansträngningar kan behövas för att motivera dessa individer att delta i uppföljning, även om de inte fullföljer behandlingen.

### **8.1.2 Population och tillståndets svårighetsgrad**

För att värdera resultaten och kunna väga samman studier i metaanalyser är det viktigt att populationen som inkluderas beskrivs väl. Detta gäller framför allt tillståndens svårighetsgrad, då det kan ha betydelse för förväntad effekt av insatt behandling. Tydliga beskrivningar av populationen i en studie gör det lättare att bedöma huruvida resultaten i praktiken låter sig överföras till patienter i kliniken. Inom forskningen skulle det medföra att man i systematiska översikter skulle kunna göra subgruppsanalyser, där behandlingseffekter bättre kan belysas.

### **8.1.3 Interventioner**

Majoriteten av studierna som identifierades jämförde ett specifikt läkemedel med placebokontroll, vilket är värdefullt. Det var däremot få studier som undersökte effekten av kombinationer av läkemedel riktade mot psykiatriska tillstånd och beroende, vilket kliniskt ligger nära till hands för

många diagnoskombinationer. Det saknas också jämförelser mellan olika typer av läkemedel för samma diagnos, och studier av samma läkemedelssubstans i olika beredningsformer. Ett exempel på en kliniskt angelägen fråga, där det saknas evidens från randomiserade studier, är huruvida depotläkemedel är att föredra framför tablettbehandling vid schizofreni och samtidigt beroende.

Det skulle i vissa fall även vara relevant med studier där dosen av läkemedlet utvärderas. Det kan finnas anledning att tro att denna population, eller delar av denna population, behöver en högre dos än den som rekommenderas till den icke samsjukliga populationen. Ett exempel skulle kunna vara ADHD-läkemedel, där studier med normalt rekommenderade doser av centralstimulantia oftast varit negativa, medan studier med högre doser visat mer lovande resultat, även om ytterligare studier behövs för att bekräfta dessa resultat.

#### **8.1.4 Studiernas utfall**

En åtgärd som skulle kunna stärka det vetenskapliga underlaget är en mer enhetlig användning av utfallsmått och rapportering av utfall. Många av studierna är små och hade höga studiebortfall. Troligtvis kommer framtida studier att behöva vägas samman i metaanalyser för att man ska kunna avgöra om kliniskt relevanta effekter finns. För att möjliggöra detta behöver utfall mätas och rapporteras på ett likartat sätt. Ett sätt att få en större enhetlighet och säkerställa att de viktigaste utfallen inkluderas, är att enas kring en uppsättning prioriterade utfall (engelska: *Core outcome set*, *COS*). Detta är utfall som gemensamt väljs ut och prioriterats av personer med tillståndet, anhöriga, profession och forskare, och är det minimum av utfall som bör mätas i studier av ett specifikt tillstånd. Detta skulle dock endast vara användbart om man både tar reda på vilka utfall som bör ingå och hur dessa bör mätas. Under arbetet med denna rapport har inget COS identifierats för någon samsjuklig population, däremot har några COS identifierats vilka är framtagna för vissa icke samsjukliga populationer som skulle kunna vara relevanta att använda [104–106].

Vid framtagandet av prioriterade utfall för substansbruk vid samsjuklighet är det viktigt att kliniskt signifikanta nyanser fångas upp. Ett problem med vissa utfallsmått som används i många studier är att de är binärt konstruerade, exempelvis som substansintag eller inte, under en given tidsperiod. Detta gör att kliniskt signifikanta nyanser riskerar att missas, exempelvis en minskad substansanvändning som inte leder till fler helt substansfria perioder. På alkoholområdet har "Risk Drinking Levels" framtagna av WHO fått ett allt större genomslag, där det tydligt framhävs att stora hälsovinster kan göras med en reducerad konsumtion, utan att alkoholintaget nödvändigtvis upphör helt.

Beträffande mätning av substansbruk, framför allt vid alkoholberoende, har man i studier ofta enbart förlitat sig på självrapportering. Detta är ett relevant sätt att mäta men bör i framtida studier

kompletteras med biologiska mått. För alkohol finns moderna markörer, exempelvis fosfatidyletanol (PEth) i blod, för att erhålla objektiva mått på hur alkoholintaget förändras under behandling.

I de studier som analyserats har endast två inkluderat utfallsmått för livskvalitet, vilket eventuellt kan bero på att det finns svårigheter att avläsa förändringar i livskvalitet på tre månader. Sådana mått skulle dock kunna bidra till en bredare bild av behandlingarnas effekter över längre tid. Det finns ett antal lovande instrument som testats vid beroendesjukdom som skulle kunna implementeras [107].

### **8.1.5 Studielängd**

De flesta läkemedelsstudierna hade en längd på 12 veckor, även om enstaka studier var något kortare eller längre än så. Om de psykiska symtomen bidragit till att vidmakthålla ett substansintag, kan längre tid behövas för att kunna utvärdera sekundärt positiva effekter på beroendetillståndet vid behandling av de psykiska symtomen. Värdet av längre behandlingsstudier måste dock vägas mot de ökade resurser sådana skulle kräva, och risken för att stora bortfall skulle göra resultaten svårvärderade. Här ska också etiska aspekter vägas in, exempelvis att under längre tid avstå från att ge patienter i placebogruppen adekvat medicinering. Det kan dock vara värt att i framtida studier överväga en något längre behandlings- och uppföljningstid, där man transparent redovisar effekter vid flera tidpunkter under studiens gång.

### **8.1.6 Öppen vetenskap**

De senaste decenniernas informationsteknologiska utveckling har gjort det möjligt att öppet dela med sig av preregistrerade studieprotokoll, statistisk analyskod och (vederbörligt anonymiserade) data. Dessa möjligheter är hittills närmast outnyttjade inom det här fältet, även om databaser för enklare preregistrering av studier har fått ett brett genomslag på senare år. En öppnare forskningspraktik skulle göra det lättare att värdera risk för bias, exempelvis när det gäller val av utfall i olika analyser. Det skulle också möjliggöra metaanalyser baserade på individuella patientdata, och andra metoder för att besvara nya forskningsfrågor med redan insamlade data. Exempelvis skulle man kunna analysera subgrupper med samsjuklighet gällande beroende, som inkluderats i bredare studier av psykiatrisk behandling för någon specifik diagnos. Det skulle också göra det möjligt att studera patienter med flera olika samtidiga beroendetillstånd, som det sällan utformas specifika studier för. Med tanke på de stora fördelarna och de begränsade merkostnader det skulle innebära, bör framtida studier sträva efter att så långt som möjligt tillämpa principer för öppen vetenskap.

## **8.2 Kliniskt efterfrågad kunskap**

Kunskap från en icke samsjuklig population kan i vissa fall vara tillräcklig för att erbjuda läkemedel vid samsjuklighet. Klinisk beprövad erfarenhet gällande effekter av olika behandlingar kan också vara

gott nog för vissa läkemedel, även om det är viktigt att all behandling som ges har en vetenskaplig grund. För detta område med stora behov av ny kunskap är det viktigt att forskningen fokuserar på frågeställningar och populationer där den efterfrågas kliniskt. För exempelvis tillståndet ADHD med samtidigt alkoholberoende finns inga studier av behandling med centralstimulantia, trots att kombinationen av dessa diagnoser är vanligt förekommande och behandlingen delvis är kontroversiell. En annan frågeställning är val av antipsykotisk medicinering vid schizofreni och samtidigt beroende, där det finns hypoteser om att vissa preparat skulle ha mer gynnsam effekt, men där det saknas evidens från jämförande randomiserade studier. För cannabis, vars användning är utbredd, saknas effektstudier av läkemedelsbehandling för psykiatriska tillstånd vid beroende.

För en del läkemedel, där det finns evidens utifrån en population med en diagnos, kan det vara viktigt att överväga eventuella skillnader i effekter och biverkningar hos patienter där ytterligare en diagnos förekommer. Exempelvis kan vissa läkemedel interagera med olika typer av rusmedel, vilket skulle kunna leda till oförutsedda risker. Även interaktion mellan flera typer av läkemedel kan vara viktigt att undersöka. Till exempel är det känt att både metadon och SSRI-preparat kan ge förlängning av QT-tiden på EKG, och att kombinationen därför i sällsynta fall kan tänkas ge en ökad risk för hjärtrytmrubbningar.

### **8.3 Etiska överväganden gällande framtida forskning**

Ett dilemma är att många studier exkluderar patienter med särskilt svåra tillstånd, exempelvis beroenden av flera substanser samtidigt, personer med svår psykisk sjukdom eller personer med förhöjd suicid- eller våldsrisk. Då personer med pågående substansbruk och svåra psykiska symtom kan ha nedsatt autonomi, kan det i sådana situationer också vara svårt att erhålla informerat samtycke för deltagande i en klinisk prövning. Sammantaget medför detta att överförbarheten av det vetenskapliga underlaget till dessa grupper kan vara svårbedömd. Framtida studier bör noga överväga dessa aspekter, genom att värdera projektets genomförbarhet och risker och väga dessa mot nytta av den kunskap studien skulle generera.

### **8.4 Läkemedel där forskning inte anses prioriterad**

För vissa läkemedel anser projektgruppen att ytterligare studier inte är prioriterade. Ett exempel är tricykliska antidepressiva läkemedel, vilka har en välbelagd, god effekt på depression i en population utan samsjuklighet. Dessa läkemedel har dock betydande biverkningar och är toxiska vid överdosering. Det är sannolikt att tricykliska läkemedel skulle ha en antidepressiv effekt även i en population med samsjuklighet, men biverkningsprofilen gör det tveksamt att annat än i undantagsfall ordinera dem till patienter med substansberoende, där risken för bristande följsamhet och potentiellt dödliga överdoseringar är högre.

För andra läkemedel kan det finnas kunskap från en icke samsjuklig population samt kliniskt beprövad erfarenhet som kan anses vara tillräcklig för att mer forskning inte skulle vara prioriterad. Det kan till exempel gälla litiumbehandling vid bipolär sjukdom och neuroleptika vid schizofreni, behandlingar som är välbeprövade sedan många decennier och som vid rätt indikation har så pass starka positiva effekter att de i praktiken är allmänt accepterade och vedertagna även för patienter som också har beroendetillstånd.

Ett annat exempel är läkemedel som används i läkemedelsassisterad behandling för opioidberoende (LARO). Trots att denna patientgrupp har en hög förekomst av psykiatrisk samsjuklighet saknas randomiserade studier av hur läkemedlen specifikt påverkar samsjukligheten. Däremot finns omfattande klinisk erfarenhet av att LARO kan ha god effekt på opioidberoendet även för patienter med psykiatrisk samsjuklighet av olika slag. Det skulle därför vara oetiskt att göra placebo-kontrollerade studier på patienter med samsjuklighet och behov av LARO, eftersom risken för återfall i opioidberoende med allvarliga problem och även dödsfall som följd är väl belagd om underhållsbehandlingen undanhålls eller sätts ut. Däremot kan det vara angeläget att genomföra studier där man undersöker hur behandling mot opioidberoende fungerar i kombination med andra läkemedel, exempelvis ADHD-behandling eller läkemedel mot psykos, då biverkningar och interaktioner kan vara problematiska för denna grupp.

## 8.5 Stöd för forskning

Den tillämpade patientnära forskningen på detta område kräver troligen mer resurser än motsvarande studier på andra patientpopulationer. Som denna genomgång visar är forskningen inom området komplex. Två stora utmaningar är rekrytering av deltagare och bortfall. Även behovet av tilläggsbehandling till alla studiedeltagare för att motverka bortfall och öka följsamhet är en utmaning, då det kan leda till ett minskat effektutrymme och svårigheter att identifiera skillnader mellan behandlingsarmar. Bortfall och ett mindre effektutrymme gör att fler deltagare behöver rekryteras till studierna för att en effekt ska bli mätbar. Dessa svårigheter, kombinerat med att populationer med specifika diagnoskombinationer är relativt små och att patientgrupperna ofta har begränsade ekonomiska resurser, gör att det kommersiella intresset för att driva läkemedelsstudier är mycket begränsat. Då läkemedelsindustrin troligen inte kommer att starta några omfattande studier på området i närtid, kommer det att behövas annan finansiering, sannolikt från statligt håll, för att driva forskningen framåt. I det här sammanhanget bör man beakta de stora resurser som idag används till vård och stöd för dessa grupper, och där många av insatserna har oklara effekter. Att avsätta delar av dessa resurser för stringent utvärdering torde vara en långsiktigt gynnsam investering. Det är också angeläget att nya projekt och satsningar har en vetenskaplig ansats och exempelvis tillämpar randomisering när det handlar om att utvärdera effekterna av en behandlingsmetod. Risken är annars

stor att projekten pågår under ett antal år och därefter avvecklas, utan att ha genererat någon väsentlig ny kunskap för framtiden.

Det behövs stöd för uppbyggnad av strukturer för att kunna genomföra kliniska studier, och för att strukturerat kunna följa upp kliniska resultat, exempelvis genom kvalitetsregister. Man får inte heller glömma att en stor del av bedömning och behandling av denna grupp sker i primärvården. Även primärvården bör därför ingå i den uppbyggnad av forskningsstruktur och kunskapsinhämtning som krävs.



## 9. Medverkande

### 9.1 Projektgrupp

#### 9.1.1 Sakkunniga

- Agneta Öjehagen, professor, doktor i medicinsk vetenskap, leg. psykoterapeut, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet
- Sara Wallhed Finn, leg. psykolog, med. dr., Beroendecentrum Stockholm, Institutionen för global folkhälsa, Karolinska Institutet
- Annika Nordström, forskningsledare, med.dr., FoU Socialtjänst, Region Västerbotten
- Åsa Magnusson, överläkare, med. dr., Beroendecentrum Stockholm, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet
- Joar Guterstam, överläkare, med. dr., Beroendecentrum Stockholm
- Anders Hammarberg, docent, leg. psykoterapeut, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Centrum för psykiatriforskning, Karolinska Institutet

#### 9.1.2 Kansli

- Nils Stenström, projektledare
- Marie Österberg, projektledare
- Idha Kurtsdotter, projektledare (från och med 2023-01-01)
- Rebecca A. Silverstein, projektledare (från och med mars 2023)
- Annicka Hedman, projektledare (från och med 2023-03-23 till och med 2023-10-03)
- Hanna Olofsson, informationsspecialist (till och med 2022-08-31)
- Carl Gornitzki, informationsspecialist (från och med 2022-09-01)
- Irini Åberg, projektadministratör
- Johanna Wiss, hälsoekonom
- Jenny Berg, hälsoekonom

#### 9.1.3 Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. De har kommit med värdefulla kommentarer som förbättrat rapporten. SBU har dock inte alltid möjlighet att tillgodose alla ändringsförslag och de externa granskarna står därför inte med nödvändighet bakom samtliga slutsatser och texter i rapporten.

- Johan Franck, professor i psykiatri Karolinska Institutet, verksamhetschef för Beroendecentrum Stockholm

- Mikael Sandlund, professor i psykiatri, Umeå universitet
- Arne Gerdner, professor i socialt arbete, Hälsohögskolan Jönköping

#### **9.1.4 Bindningar och jäv**

Sakkunniga och externa granskare har i enlighet med SBU:s krav lämnat deklarerationer om bindningar och jäv. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisats där är förenliga med myndighetens krav på saklighet och opartiskhet.

#### **9.1.5 SBU:s vetenskapliga råd**

- Svante Twetman, Köpenhamns universitet, ordförande (tandvård)
- Anna Ehrenberg, Högskolan Dalarna, vice ordförande, (omvårdnad)
- Magnus Svartengren, Uppsala universitet (arbetsmiljö)
- Ulrik Kihlbom, Karolinska institutet (etik)
- Ylva Nilsagård, Örebro universitet (fysioterapi)
- Titti Mattsson, Lunds universitet (etik, juridik)
- Katarina Steen Carlsson, Lunds universitet (hälsoekonomi)
- Jahangir Khan, Göteborgs universitet (hälsoekonomi)
- Mussie Msghina, Örebro universitet (medicin)
- Britt-Marie Stålnacke, Umeå universitet (medicin)
- Sverker Svensjö, Falun och Uppsala universitet (medicin)
- Eva Uustal, Linköpings universitet (medicin)
- Carina Berterö, Linköpings universitet (omvårdnad)
- Ata Ghaderi, Karolinska institutet (psykologi)
- Petter Gustavsson, Karolinska institutet (psykologi)
- Martin Bergström, Lunds universitet (socialt arbete)
- Lena Dahlberg, Högskolan Dalarna (socialt arbete)
- Urban Markström, Umeå universitet (socialt arbete, funktionstillstånd- och funktionshinder)
- Christina Nehlin Gordh, Uppsala universitet (socialt arbete)

## 10. Bilagor

- Bilaga 1. Sökdokumentation
- Bilaga 2. Sammanställning av studier exkluderade efter relevansgranskning och studier med hög risk för bias
- Bilaga 3. Sammanställning av bedömning av risk för bias
- Bilaga 4. Tabell över inkluderade studier
- Bilaga 5. Resultat av studier utanför analys
- Bilaga 6. Analyser
- Bilaga 7. Tabell över inkluderade studier (Hälsoekonomi)
- Bilaga 8. Studiekarta

## 11. Referenser

1. EMCDDA. Comorbidity of substance use and mental health disorders in Europe (Perspectives on drugs). Lisbon: The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA); 2016. [accessed 21 Nov 2023]. Available from: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/pods/comorbidity-substance-use-mental-health\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/pods/comorbidity-substance-use-mental-health_en).
2. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende. Stockholm: Socialstyrelsen; 2018. [accessed Nov 11 2023]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/missbruk-och-beroende/>.
3. Crowe M, Eggleston K, Douglas K, Porter RJ. Effects of psychotherapy on comorbid bipolar disorder and substance use disorder: A systematic review. *Bipolar Disord*. 2021;23(2):141-51. Available from: <https://doi.org/10.1111/bdi.12971>.
4. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(8):807-16. Available from: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.8.807>.
5. Holmstrand C, Bogren M, Mattisson C, Bradvik L. Long-term suicide risk in no, one or more mental disorders: the Lundby Study 1947-1997. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(6):459-69. Available from: <https://doi.org/10.1111/acps.12506>.
6. SBU. Kommunikation med medförfattare Louise Brådvik. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2024 SBU 2021/775.
7. Gerdner A, Hakansson A. Prevalence and comorbidity in a Swedish adolescent community sample - gambling, gaming, substance use, and other psychiatric disorders. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):594. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04218-1>.
8. *Adult Psychopathology and Diagnosis*, 5th Edition. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2011. [accessed Nov 22 2023]. Available from: <https://www.wiley.com/en-us/Adult+Psychopathology+and+Diagnosis%2C+5th+Edition-p-9781118046326>.
9. Langas AM, Malt UF, Opjordsmoen S. Comorbid mental disorders in substance users from a single catchment area--a clinical study. *BMC Psychiatry*. 2011;11:25. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-25>.
10. Stahler GJ, Mennis J, Cotlar R, Baron DA. The influence of neighborhood environment on treatment continuity and rehospitalization in dually diagnosed patients discharged from acute

- inpatient care. *Am J Psychiatry*. 2009;166(11):1258-68. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08111667>.
11. Szerman N, Lopez-Castroman J, Arias F, Morant C, Babin F, Mesias B, et al. Dual diagnosis and suicide risk in a Spanish outpatient sample. *Subst Use Misuse*. 2012;47(4):383-9. Available from: <https://doi.org/10.3109/10826084.2011.636135>.
  12. Sullivan LE, Fiellin DA, O'Connor PG. The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *Am J Med*. 2005;118(4):330-41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.007>.
  13. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Brooke-Sumner C, Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD001088. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001088.pub4>.
  14. Khokhar JY, Dwiell LL, Henricks AM, Doucette WT, Green AI. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophr Res*. 2018;194:78-85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016>.
  15. Mueser KT, Deavers F, Penn DL, Cassisi JE. Psychosocial treatments for schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:465-97. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185620>.
  16. SAMHSA/CSAT Treatment Improvement Protocols. In: Substance Use Disorder Treatment for People With Co-Occurring Disorders: Updated 2020. SAMHSA/CSAT Treatment Improvement Protocols. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2020.
  17. Kodning inom psykiatrin. Stockholm: Socialstyrelsen. [updated May 2 2023; accessed Nov 22 2023]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/klassifikationer-och-koder/icd-10/psykiatrikoder/>.
  18. Alkoholberoende, diagnostik och behandling. Kungsbacka: Internetmedicin. [updated Aug 30 2021; accessed Nov 22 2023]. Available from: <https://w3.internetmedicin.se/page.aspx?id=1590>.
  19. SOU 2021:93. Från delar till helhet – En reform för samordnade, behovsanpassade och personcentrerade insatser till personer med samsjuklighet. Statens offentliga utredningar. Stockholm: Elanders Sverige AB. [updated Nov 25 2021; accessed Sep 12 2023]. Available from: <https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/statens-offentliga-utredningar/2021/11/sou-202193/>.
  20. Wallhed Finn S, Lundin A, Sjoqvist H, Danielsson AK. Pharmacotherapy for alcohol use disorders - Unequal provision across sociodemographic factors and co-morbid conditions. A cohort study of the total population in Sweden. *Drug Alcohol Depend*. 2021;227:108964. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108964>.

21. Lindahl L, Rangmar J, Klamas M, Wilhsson M. Inventering av vård och stöd till personer med samsjuklighet. Göteborg: Göteborgsregionen (GR); 2021. [accessed Sep 12 2023]. Available from: <https://goteborgsregionen.se/kunskapsbank/inventeringavvardochstodtillpersonermedsamsjuklighet.5.61ae4c9917ce9a92048f70a.html>.
22. Brukarkraft. Förbättrat stöd till unga - enkät februari 2021 till unga med samsjuklighet. Stockholm: Brukarkraft - Resurscentrum för brukarinflytande; 2021. [accessed Sep 12 2023]. Available from: <https://brukarkraft.se/wp-content/uploads/2021/04/Rapport-Brukarkrafts-enka%CC%88t-unga-med-samsjuklighet.pdf>.
23. De Ruyscher C, Vandeveldel S, Vanderplasschen W, De Maeyer J, Vanheule S. The Concept of Recovery as Experienced by Persons with Dual Diagnosis: A Systematic Review of Qualitative Research From a First-Person Perspective. *J Dual Diagn.* 2017;13(4):264-79. Available from: <https://doi.org/10.1080/15504263.2017.1349977>.
24. Socialstyrelsen. Kartläggning av samsjuklighet i form av psykisk ohälsa och beroendeproblematik. Stockholm: Socialstyrelsen; 2019. [accessed 24 nov 2023]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2019-11-6481.pdf>.
25. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2023. [accessed 24 nov 2023]. Available from: <http://www.sbu.se/sv/var-metod/>.
26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
27. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ.* 2020;368:l6890. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.l6890>.
28. SBU. Samsjuklighet mellan substansbruk och annan psykisk sjukdom/tillstånd. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2022. SBU Förstudie. [accessed Sep 12 2023]. Available from: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/forstudie-sammanfattning/forstudie-samsjuklighet-mellan-substansbruk-och-annan-psykisk-sjukdomtillstand/>.
29. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
30. Covidence systematic review software. Melbourne: Veritas Health Innovation. Available from: [www.covidence.org](http://www.covidence.org).

31. The Nordic Cochrane Centre TCC. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Copenhagen:: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. [2021]. Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.
33. Moberg KB, J. Eriksson, T. Lundqvist, M. Wiss, J. Ringborg, A. A comparison of two search filters for economic evaluations. The CADTH Narrow vs the NHS EED search filter. . Abstracts accepted for the 27th Cochrane Colloquium; London, UK. 2023. Available from: <https://doi.org/https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD202301/full>.
34. Adamson SJ, Sellman JD, Foulds JA, Frampton CM, Deering D, Dunn A, et al. A randomized trial of combined citalopram and naltrexone for nonabstinent outpatients with co-occurring alcohol dependence and major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(2):143-9. Available from: <https://doi.org/10.1097/JCP.000000000000287>.
35. Carpenter KM, Brooks AC, Vosburg SK, Nunes EV. The effect of sertraline and environmental context on treating depression and illicit substance use among methadone maintained opiate dependent patients: a controlled clinical trial. *Drug and alcohol dependence*. 2004;74(2):123-34.
36. Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, Jarrett PJ, Cornelius MD, Perel JM, et al. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(8):700-5. Available from: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830200024004>.
37. Gual A, Balcells M, Torres M, Madrigal M, Diez T, Serrano L. Sertraline for the prevention of relapse in detoxicated alcohol dependent patients with a comorbid depressive disorder: a randomized controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2003;38(6):619-25. Available from: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agg124>.
38. Han DH, Kim SM, Choi JE, Min KJ, Renshaw PF. Adjunctive aripiprazole therapy with escitalopram in patients with co-morbid major depressive disorder and alcohol dependence: clinical and neuroimaging evidence. *J Psychopharmacol*. 2013;27(3):282-91. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269881112472563>.
39. Hernandez-Avila CA, Modesto-Lowe V, Feinn R, Kranzler HR. Nefazodone treatment of comorbid alcohol dependence and major depression. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(3):433-40. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000118313.63897.ee>.
40. Kleber HD, Weismann MM, Rounsaville BJ. Imipramine as treatment for depression in addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(6):649-53.
41. Kranzler HR, Mueller T, Cornelius J, Pettinati HM, Moak D, Martin PR, et al. Sertraline treatment of co-occurring alcohol dependence and major depression. *J Clin*

- Psychopharmacol. 2006;26(1):13-20. Available from:  
<https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000194620.61868.35>.
42. Levin FR, Mariani J, Brooks DJ, Pavlicova M, Nunes EV, Agosti V, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine-extended release for co-occurring cannabis dependence and depressive disorders. *Addiction*. 2013;108(6):1084-94. Available from: <https://doi.org/10.1111/add.12108>.
  43. McDowell D, Nunes EV, Seracini AM, Rothenberg J, Vosburg SK, Ma GJ, Petkova E. Desipramine treatment of cocaine-dependent patients with depression: a placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2005;80(2):209-21. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.03.026>.
  44. McGrath PJ, Nunes EV, Stewart JW, Goldman D, Agosti V, Ocepek-Welikson K, Quitkin FM. Imipramine treatment of alcoholics with primary depression: A placebo-controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(3):232-40. Available from:  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830030054009>.
  45. Moak DH, Anton RF, Latham PK, Voronin KE, Waid RL, Durazo-Arvizu R. Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(6):553-62. Available from:  
<https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000095346.32154.41>.
  46. Muhonen LH, Lahti J, Sinclair D, Lonnqvist J, Alho H. Treatment of alcohol dependence in patients with co-morbid major depressive disorder--predictors for the outcomes with memantine and escitalopram medication. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2008;3:20. Available from: <https://doi.org/10.1186/1747-597X-3-20>.
  47. Muhonen LH, Lonnqvist J, Juva K, Alho H. Double-blind, randomized comparison of memantine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(3):392-9. Available from:  
<https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0308>.
  48. Nunes EV, Quitkin FM, Donovan SJ, Deliyannides D, Ocepek-Welikson K, Koenig T, et al. Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(2):153-60. Available from:  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.2.153>.
  49. Petrakis I, Carroll KM, Nich C, Gordon L, Kosten T, Rounsaville B. Fluoxetine treatment of depressive disorders in methadone-maintained opioid addicts. *Drug Alcohol Depend*. 1998;50(3):221-6. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(98\)00032-5](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(98)00032-5).
  50. Pettinati HM, Oslin DW, Kampman KM, Dundon WD, Xie H, Gallis TL, et al. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):668-75. Available from:  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08060852>.



51. Raby WN, Rubin EA, Garawi F, Cheng W, Mason E, Sanfilippo L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of depressed cocaine-dependent patients. *Am J Addict.* 2014;23(1):68-75. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2013.12065.x>.
52. Roy-Byrne PP, Pages KP, Russo JE, Jaffe C, Blume AW, Kingsley E, et al. Nefazodone treatment of major depression in alcohol-dependent patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(2):129-36. Available from: <https://doi.org/10.1097/00004714-200004000-00003>.
53. Schmitz JM, Averill P, Stotts AL, Moeller FG, Rhoades HM, Grabowski J. Fluoxetine treatment of cocaine-dependent patients with major depressive disorder. *Drug Alcohol Depend.* 2001;63(3):207-14. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(00\)00208-8](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(00)00208-8).
54. Book SW, Thomas SE, Randall PK, Randall CL. Paroxetine reduces social anxiety in individuals with a co-occurring alcohol use disorder. *J Anxiety Disord.* 2008;22(2):310-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2007.03.001>.
55. Thomas SE, Randall PK, Book SW, Randall CL. A complex relationship between co-occurring social anxiety and alcohol use disorders: what effect does treating social anxiety have on drinking? *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(1):77-84.
56. Malcolm R, Anton RF, Randall CL, Johnston A, Brady K, Thevos A. A placebo-controlled trial of buspirone in anxious inpatient alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 1992;16(6):1007-13. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1992.tb00691.x>.
57. Brown ES, Davila D, Nakamura A, Carmody TJ, Rush AJ, Lo A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in patients with bipolar disorder, mixed or depressed phase, and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(7):2113-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/acer.12445>.
58. Brown ES, Garza M, Carmody TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(5):701-5. Available from: <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0502>.
59. Brown ES, Sunderajan P, Hu LT, Sowell SM, Carmody TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of lamotrigine therapy in bipolar disorder, depressed or mixed phase and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(11):2347-54. Available from: <https://doi.org/10.1038/npp.2012.90>.
60. Brown ES, Todd JP, Hu LT, Schmitz JM, Carmody TJ, Nakamura A, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Citicoline for Cocaine Dependence in Bipolar I Disorder. *Am J Psychiatry.* 2015;172(10):1014-21. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14070857>.

61. Hollander E, Pallanti S, Allen A, Sood E, Baldini Rossi N. Does sustained-release lithium reduce impulsive gambling and affective instability versus placebo in pathological gamblers with bipolar spectrum disorders? *The American journal of psychiatry*. 2005;162(1):137-45.
62. Nejtek VA, Avila M, Chen L-A, Zielinski T, Djokovic M, Podawiltz A, et al. Do atypical antipsychotics effectively treat co-occurring bipolar disorder and stimulant dependence? A randomized, double-blind trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(8):1257-66.
63. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(1):37-45. Available from: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.1.37>.
64. Sherwood Brown E, McArdle M, Palka J, Bice C, Ivleva E, Nakamura A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study of ondansetron for bipolar and related disorders and alcohol use disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;43:92-101. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.12.006>.
65. Stedman M, Pettinati HM, Brown ES, Kotz M, Calabrese JR, Raines S. A double-blind, placebo-controlled study with quetiapine as adjunct therapy with lithium or divalproex in bipolar I patients with coexisting alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(10):1822-31.
66. Tolliver BK, Desantis SM, Brown DG, Prisciandaro JJ, Brady KT. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord*. 2012;14(1):54-63. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00973.x>.
67. Gao K, Ganocy SJ, Conroy C, Brownrigg B, Serrano MB, Calabrese JR. A placebo controlled study of quetiapine-XR in bipolar depression accompanied by generalized anxiety with and without a recent history of alcohol and cannabis use. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(15):2233-44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4642-5>.
68. Brunette MF, Correll CU, O'Malley SS, McDonnell D, DiPetrillo L, Jiang Y, et al. Olanzapine Plus Samidorphan (ALKS 3831) in Schizophrenia and Comorbid Alcohol Use Disorder: A Phase 2, Randomized Clinical Trial. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(2). Available from: <https://doi.org/10.4088/JCP.19m12786>.
69. Green AI, Brunette MF, Dawson R, Buckley P, Wallace AE, Hafez H, et al. Long-acting injectable vs oral risperidone for schizophrenia and co-occurring alcohol use disorder: a randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(10):1359-65. Available from: <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08838>.
70. Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Guterstam J, Beck O, Philips B, Franck J. 'Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapse in criminal

- offenders with substance dependence: A 24-week randomized placebo-controlled trial':  
Corrigendum. *Addiction*. 2014;109(9):1571-2.
71. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend*. 2007;87(1):20-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.07.004>.
  72. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81(2):137-48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.06.012>.
  73. Levin FR, Mariani JJ, Specker S, Mooney M, Mahony A, Brooks DJ, et al. Extended-Release Mixed Amphetamine Salts vs Placebo for Comorbid Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Cocaine Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(6):593-602. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.41>.
  74. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2002;10(3):286-94. Available from: <https://doi.org/10.1037//1064-1297.10.3.286>.
  75. Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, Michelson D, Ramsey JL, Moore RJ, et al. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2008;96(1-2):145-54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.02.009>.
  76. Rains LS, Marston L, Hinton M, Marwaha S, Craig T, Fowler D, et al. Clinical and cost-effectiveness of contingency management for cannabis use in early psychosis: The CIRCLE randomised clinical trial. *BMC Med*. 2019;17(1).
  77. Batki SL, Pennington DL, Lasher B, Neylan TC, Metzler T, Waldrop A, et al. Topiramate treatment of alcohol use disorder in veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled pilot trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(8):2169-77. Available from: <https://doi.org/10.1111/acer.12496>.
  78. Hien DA, Levin FR, Ruglass LM, Lopez-Castro T, Papini S, Hu MC, et al. Combining seeking safety with sertraline for PTSD and alcohol use disorders: A randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2015;83(2):359-69. Available from: <https://doi.org/10.1037/a0038719>.
  79. Petrakis IL, Desai N, Gueorguieva R, Arias A, O'Brien E, Jane JS, et al. Prazosin for Veterans with Posttraumatic Stress Disorder and Comorbid Alcohol Dependence: A Clinical Trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(1):178-86. Available from: <https://doi.org/10.1111/acer.12926>.

80. Simpson TL, Malte CA, Dietel B, Tell D, Pocock I, Lyons R, et al. A pilot trial of prazosin, an alpha-1 adrenergic antagonist, for comorbid alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(5):808-17. Available from: <https://doi.org/10.1111/acer.12703>.
81. Back SE, Flanagan JC, Mintz J, Brady KT, Jones J, Jarnecke AM, et al. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Doxazosin for Co-Occurring PTSD and Alcohol Use Disorder in Veterans. *J Clin Psychiatry*. 2023;84(2):08. Available from: <https://doi.org/10.4088/JCP.21m14367>.
82. Foa EB, Yusko DA, McLean CP, Suvak MK, Bux DA, Jr., Oslin D, et al. Concurrent naltrexone and prolonged exposure therapy for patients with comorbid alcohol dependence and PTSD: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(5):488-95. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.8268>.
83. Petrakis IL, O'Malley S, Rounsaville B, Poling J, McHugh-Strong C, Krystal JH, Group VANSC. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;172(3):291-7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1658-9>.
84. Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B, Group VANEVIMS. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005;57(10):1128-37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.016>.
85. Ralevski E, Balachandra K, Gueorguieva R, Limoncelli D, Petrakis I. Effects of naltrexone on cognition in a treatment study of patients with schizophrenia and comorbid alcohol dependence. *J Dual Diagn*. 2006;2(4):53-69.
86. Sök räntor och valutakurser. Stockholm: Sveriges Riksbank. [accessed Dec 20 2023]. Available from: <https://www.riksbank.se/sv/statistik/rantor-och-valutakurser/sok-rantor-och-valutakurser/>.
87. Pris- och beslutsdatabasen. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV). [accessed Nov 22 2023]. Available from: <https://www.tlv.se/beslut/sok-priser-och-beslut-i-databasen.html>.
88. Gralén K, Hjalte F, Persson U. Hälso- och sjukvårdsuppgifternas utveckling i Sverige. Lund: Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi (IHE). IHE Rapport 5. [accessed Sep 12 2023]. Available from: [https://ihe.se/app/uploads/2019/09/IHE-Rapport-2019\\_5\\_.pdf](https://ihe.se/app/uploads/2019/09/IHE-Rapport-2019_5_.pdf).
89. Lafeuille MH, Dean J, Fastenau J, Panish J, Olson W, Markowitz M, et al. Burden of schizophrenia on selected comorbidity costs. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(2):259-67. Available from: <https://doi.org/10.1586/14737167.2014.894463>.
90. Ding K, Yang J, Cheng G, Schiltz T, Summers KM, Skinstad AH. Hospitalizations and hospital charges for co-occurring substance use and mental disorders. *J Subst Abuse Treat*. 2011;40(4):366-75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2010.12.005>.

91. Dickey B, Azeni H. Persons with dual diagnoses of substance abuse and major mental illness: their excess costs of psychiatric care. *Am J Public Health*. 1996;86(7):973-7.
92. Clark RE, Samnaliev M, McGovern MP. Impact of substance disorders on medical expenditures for medicaid beneficiaries with behavioral health disorders. *Psychiatr Serv*. 2009;60(1):35-42. Available from: <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.1.35>.
93. Utbytarhetslista. Uppsala: Läkemedelsverket. [updated Dec 15 2023; accessed Dec 20 2023]. Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/utbytbara-lakemedel/utbytbarhetslista#contactInformation>.
94. Läkemedel vid adhd – behandlings-rekommendation. Uppsala: Läkemedelsverket. [updated Aug 21 2020; accessed Dec 20 2023]. Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-adhd--behandlingsrekommendation#hmainbody3>.
95. Läkemedel vid depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna - behandlings-rekommendation. Uppsala: Läkemedelsverket. [updated Dec 8 2016; accessed Dec 20 2023]. Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-depression-angestsyndrom-och-tvangssyndrom-hos-barn-och-vuxna---behandlingsrekommendation>.
96. Adler M, Häggström L. Bipolär sjukdom: kliniska riktlinjer för utredning och behandling. Sundsvall: Svenska psykiatriska föreningen; 2014.
97. Läkemedelsbehandling vid alkoholberoende. Stockholm: Nationella vård- och insatsprogram. [accessed Nov 22 2023]. Available from: <https://www.vardochinsats.se/missbruk-och-beroende/behandling-och-stoed/laekemedelsbehandling-vid-alkoholberoende/>.
98. Läkemedelsbehandling vid opioidberoende, LARO. Nationella vård- och insatsprogram. [accessed Nov 22 2023]. Available from: <https://www.vardochinsats.se/missbruk-och-beroende/behandling-och-stoed/laekemedelsbehandling-vid-opioidberoende-laro/>.
99. Schramm E, Klein DN, Elsaesser M, Furukawa TA, Domschke K. Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(9):801-12. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30099-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30099-7).
100. Agabio R, Trogu E, Pani PP. Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD008581. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008581.pub2>.
101. Temmingh HS, Williams T, Siegfried N, Stein DJ. Risperidone versus other antipsychotics for people with severe mental illness and co-occurring substance misuse. *Cochrane Database*

- Syst Rev. 2018;1(1):CD011057. Available from:  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011057.pub2>.
102. Ipser JC, Wilson D, Akindipe TO, Sager C, Stein DJ. Pharmacotherapy for anxiety and comorbid alcohol use disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1(1):CD007505. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007505.pub2>.
103. Stokes PRA, Jokinen T, Amawi S, Qureshi M, Husain MI, Yatham LN, et al. Pharmacological Treatment of Mood Disorders and Comorbid Addictions: A Systematic Review and Meta-Analysis: Traitement Pharmacologique des Troubles de L'humeur et des Dependances Comorbides: Une Revue Systematique et une Meta-Analyse. *Can J Psychiatry.* 2020;65(11):749-69. Available from: <https://doi.org/10.1177/0706743720915420>.
104. Karnik NS, Marsden J, McCluskey C, Boley RA, Bradley KA, Campbell CI, et al. The opioid use disorder core outcomes set (OUD-COS) for treatment research: findings from a Delphi consensus study. *Addiction.* 2022;117(9):2438-47. Available from: <https://doi.org/10.1111/add.15875>.
105. The COMET Initiative database Liverpool: The COMET Initiative. [accessed Jan 13 2022]. Available from: <https://www.comet-initiative.org/Resources/Database>.
106. Retzer A, Sayers R, Pinfold V, Gibson J, Keeley T, Taylor G, et al. Development of a core outcome set for use in community-based bipolar trials-A qualitative study and modified Delphi. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240518. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240518>.
107. Dyer A, Bohnke JR, Curran D, McGrath K, Toner P. A systematic review of quality of life and health-related quality of life as outcomes in substance and behavioural addictions. *Drug Alcohol Rev.* 2023;42(7):1680-700. Available from: <https://doi.org/10.1111/dar.13717>.