

Behandling och sociala stödinsatser vid  
samsjuklighet mellan beroende och andra  
psykiatriska tillstånd/Interventions for adults with  
co-occurring addictive and psychiatric disorders: A  
systematic review, report 372 (2025)

## Bilaga 7 Analyser läkemedelsbehandling

### Innehåll

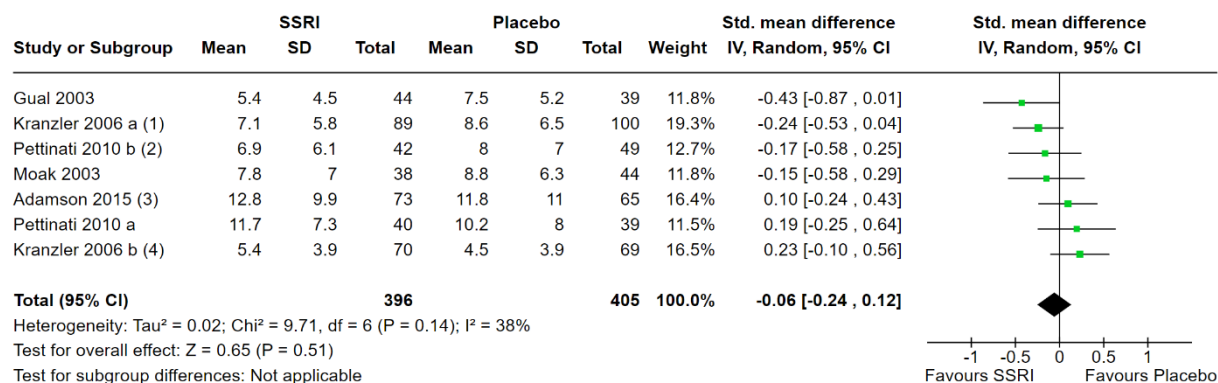
|                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Metaanalyser .....                                                                                                                               | 2  |
| Metod .....                                                                                                                                      | 2  |
| Depression och alkoholberoende, SSRI jämfört med placebo – <i>depression</i> .....                                                               | 2  |
| ADHD och kokain- eller amfetaminberoende, Metylfenidat eller Amfetaminsalt jämfört med placebo – <i>klinisk förbättring av ADHD-symtom</i> ..... | 4  |
| Syntes utan metaanalys – SWiM, med skogsdiagram .....                                                                                            | 6  |
| Metod .....                                                                                                                                      | 6  |
| Depression och opioidberoende, SSRI jämfört med placebo – <i>depression</i> .....                                                                | 6  |
| Bipolär sjukdom och alkoholberoende, Quetiapin jämfört med placebo – <i>depression</i> .....                                                     | 7  |
| Bipolär sjukdom och alkoholberoende, Quetiapin jämfört med placebo – <i>ångest</i> .....                                                         | 9  |
| Bipolär sjukdom och alkoholberoende, Quetiapin jämfört med Placebo – <i>livskvalitet</i> .....                                                   | 11 |
| Syntes utan metaanalys – SWiM, med pil-tabeller .....                                                                                            | 13 |
| Metod .....                                                                                                                                      | 13 |
| Depression och alkoholberoende, SSRI vs placebo – <i>alkoholkonsumtion</i> .....                                                                 | 13 |
| Depression och kokainberoende, SNRI/SSRI vs placebo – <i>kokainbruk</i> .....                                                                    | 16 |
| Depression och kokainberoende, SNRI/SSRI vs placebo – <i>depression</i> .....                                                                    | 18 |
| Depression och opioidberoende, SSRI vs placebo – <i>substansbruk</i> .....                                                                       | 21 |
| Depression och opioidberoende, TCA jämfört med placebo – <i>depression</i> .....                                                                 | 23 |
| Depression och opioidberoende, TCA jämfört med placebo – <i>substansbruk</i> .....                                                               | 25 |
| Bipolär sjukdom och alkoholberoende, Quetiapin jämfört med Placebo – <i>alkoholkonsumtion</i> .....                                              | 27 |
| ADHD och kokain- eller amfetaminberoende, Metylfenidat jämfört med Placebo – <i>amfetamin- eller kokainbruk</i> .....                            | 29 |
| PTSD och alkoholberoende, Alfa1-antagonist jämfört med Placebo – <i>alkoholkonsumtion</i> .....                                                  | 32 |
| PTSD och alkoholberoende, Alfa1-antagonist jämfört med placebo – <i>PTSD-symtom</i> .....                                                        | 34 |
| Alkoholberoende och psykisk sjukdom, Naltrexon jämfört med placebo – <i>alkoholkonsumtion</i> .....                                              | 36 |
| Alkoholberoende och psykisk sjukdom, Naltrexon jämfört med placebo – <i>psykiatriska symtom</i> ...                                              | 39 |
| Referenser .....                                                                                                                                 | 44 |

## Metaanalyser

### Metod

Vi genomförde metaanalyser när resultat som kunde läggas samman fanns för tre eller fler studier.

### Depression och alkoholberoende, SSRI jämfört med placebo – *depression*



#### Footnotes

- (1) Baseline depression HAM-D  $\geq 17$   
 (2) Plus Naltrexone  
 (3) Plus open label Naltrexone  
 (4) Baseline depression HAM-D  $\leq 16$

Översatt till skalsteg på MADRS: MD: -0,4 (95 % KI, -1,6 till 0,8)

Översatt till skalsteg på HAMD-17: MD: -0,2 (95 % KI, -0,8 till 0,4)

### Risk för Bias

| Studie                | Referens | D1      | D2      | D3      | D4      | D5      | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|-----------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------|
| Adamson et al. 2015   | [1]      | Måttlig | Låg     | Låg     | Låg     | Låg     | Låg     | Måttlig | 25 %            |
| Gual et al. 2003      | [2]      | Måttlig | Låg     | Måttlig | Låg     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 45 %            |
| Kranzler et al. 2006  | [3]      | Låg     | Låg     | Måttlig | Låg     | Måttlig | Hög     | Måttlig | 39 %            |
| Moak et al. 2003      | [4]      | Låg     | Låg     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 28 %            |
| Pettinati et al. 2010 | [5]      | Låg     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 43 %            |

D1 = Randomisering

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

*Evidensgradering enligt GRADE*

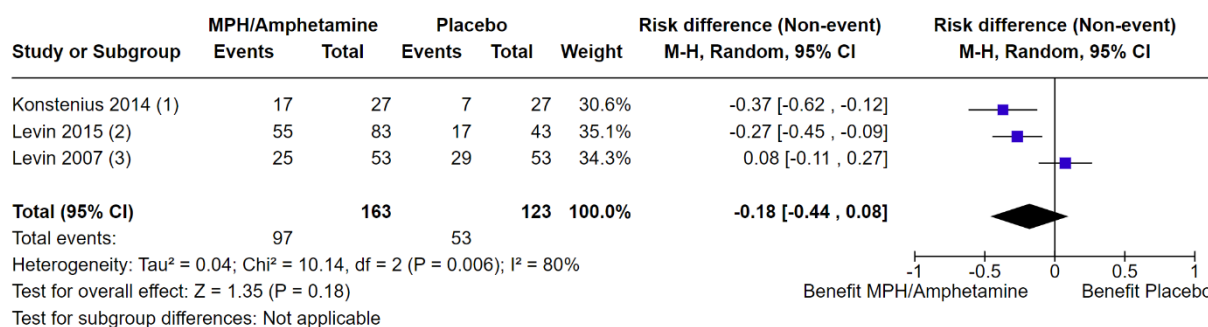
Effektmåttet: Minskning av depressionssymtom vid behandlingsslut jämfört med placebo

Jämförelse: SSRI jämfört med placebo, Depression och AUD

| Design                                                                                                                  | Alternativ                                                                                                             | Antal           | Kommentar                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studiedesign</b>                                                                                                     | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                             | <b>6 RCT</b>    | 6 studier, 8 jämförelser. Totalt 852 deltagare. Två jämförelser har naltrexon som grundbehandling. En studie delar analyserar deltagarna i 4 grupper (två jämförelser) [3]. En studie har 4 armar [5]. |
| Kriterier                                                                                                               | Alternativ                                                                                                             | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                                                                                                              |
| <b>Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)</b> | Inga brister (inget avdrag)<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2) | <b>–1</b>       | Risk för bias, bortfall. Endast en studie har bortfall under 20 %. 2 studier har bortfall mellan 20–30 % och 3 studier har bortfall >30 %.                                                             |
| <b>Bristande överförbarhet (indirekt evidens)</b>                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)                |                 |                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2)           | <b>0</b>        | Fem jämförelser visar på fördel SSRI och tre jämförelser visar på fördel placebo. Inga enskilda resultat är signifikanta.                                                                              |
| <b>Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2)                          | <b>–2</b>       | SMD: 0,06 (95 % KI, –0,24 till 0,12)<br>Resultatet innefattar noll-effekt.                                                                                                                             |
| <b>Hög sannolikhet för publikationsbias</b>                                                                             | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                                                   | <b>0</b>        |                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Räcker summan av smärre brister till nedgradering?</b>                                                               | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                                          | <b>0</b>        |                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Övriga kommentarer</b>                                                                                               |                                                                                                                        |                 |                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet</b>                                                      | <b>Hög (⊕⊕⊕⊕)</b><br><b>Måttlig (⊕⊕⊕○)</b><br><b>Låg (⊕⊕○○)</b><br><b>Mycket låg (⊕○○○)</b>                            | <b>–3</b>       | <b>Det går inte att bedöma om SSRI-behandling vid depression och samtidigt alkoholberoende minskar depressionssymtom, jämfört med placebo.</b>                                                         |

RCT = Randomised Controlled Trial; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

## ADHD och kokain- eller amfetaminberoende, Metylfenidat eller Amfetaminsalt jämfört med placebo – *klinisk förbättring 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

### Risk för Bias

| Studie                 | Referens | D1      | D2  | D3      | D4  | D5      | D6  | Totalt  | Studie-bortfall |
|------------------------|----------|---------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|-----------------|
| Konstenius et al. 2014 | [6]      | Låg     | Låg | Måttlig | Låg | Låg     | Låg | Måttlig | 74 %            |
| Levin et al. 2007      | [7]      | Måttlig | Låg | Måttlig | Låg | Måttlig | Hög | Måttlig | 56 %            |
| Levin et al. 2015      | [8]      | Låg     | Låg | Måttlig | Låg | Låg     | Hög | Måttlig | 26 %            |

D1 = Randomisering

D2 = Avvikelse från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jämv

### Evidensgradering enligt GRADE

#### 1.1.1.1.1 Effektmåttet: Klinisk förbättring av ADHD-symtom jämfört med placebo

Jämförelse: Metylfenidat eller amfetaminsalt jämfört med placebo, ADHD och kokain- eller amfetaminberoende

| Design                                                                                                           | Alternativ                                                                                              | Antal           | Kommentar                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------|
| Studiedesign                                                                                                     | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                              | 3 RCT           | Totalt 286 deltagare                                |
| Kriterier                                                                                                        | Alternativ                                                                                              | Ange ev. avdrag | Kommentar                                           |
| Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias) | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (-1)<br>Mycket allvarliga brister (-2) | -2              | Risk för bias, bortfall över 50 % i 2 av 3 studier. |

|                                                                        |                                                                                                              |    |                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bristande överförbarhet (indirekt evidens)</b>                      | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      |    |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)</b> | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) | –1 | Två studier visar på fördel för behandling jämfört med placebo. En studie visar på fördel placebo.                                                                                                                              |
| <b>Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)</b> | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2)                | –1 | Riskskillnad: -0,18 (95 % KI, -0,44 till 0,08)<br><br>Konfidensintervall innefattar nolleffekt                                                                                                                                  |
| <b>Hög sannolikhet för publikationsbias</b>                            | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                                         | 0  |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Räcker summan av smärre brister till nedgradering?</b>              | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                                | 0  |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Övriga kommentarer</b>                                              |                                                                                                              |    |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet</b>     | <b>Hög (⊕⊕⊕⊕)</b><br><b>Måttlig (⊕⊕⊕○)</b><br><b>Låg (⊕⊕○○)</b><br><b>Mycket låg (⊕○○○)</b>                  | –4 | <b>Det går inte 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.</b> |

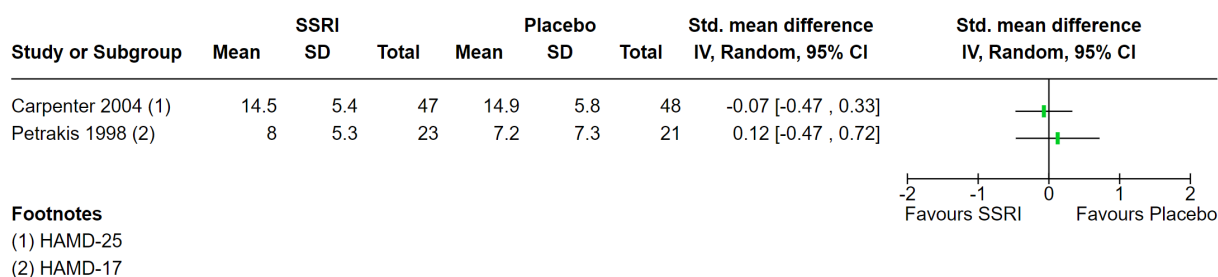
*ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; RCT = Randomised Controlled Trial.*

# Syntes utan metaanalys – SWiM, med skogsdiagram

## Metod

För färre än tre studier, eller i de fall det rapporterade utfallsmåttet inte kunde läggas samman matematiskt illustrerar vi data med skogsdiagram (engelska: *forest plot*) utan sammanvägt resultat. I dessa fall utgör grunden för tillförlitlighetsbedömningen en syntes utan metaanalys.

## Depression och opioidberoende, SSRI jämfört med placebo – *depression*



## Risk för Bias

| Studie                | Referens | D1      | D2  | D3  | D4  | D5      | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|-----------------------|----------|---------|-----|-----|-----|---------|---------|---------|-----------------|
| Carpenter et al. 2004 | [9]      | Låg     | Låg | Låg | Låg | Oklart  | Måttlig | Låg     | 25 %            |
| Petrakis et al. 1998  | [10]     | Måttlig | Låg | Låg | Låg | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 16 %            |

D1 = Randomisering

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

## Evidensgradering enligt GRADE

Effektmåttet: Minskning av depressionssymtom vid behandlingsslut jämfört med placebo

Jämförelse: SSRI jämfört med placebo, Depression och opioidberoende

| Design                                                                                                           | Alternativ                                                                                              | Antal           | Kommentar                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studiedesign                                                                                                     | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                              | 2 RCT           | Totalt 139 deltagare                                                                      |
| Kriterier                                                                                                        | Alternativ                                                                                              | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                 |
| Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias) | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2) | –1              | Risk för bias, bortfall mellan 16–25 %, samt brister i ytterligare risk för bias-domäner. |



*Risk för Bias*

| Studie              | Referens | D1      | D2      | D3      | D4      | D5                          | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|---------------------|----------|---------|---------|---------|---------|-----------------------------|---------|---------|-----------------|
| Brown et al. 2014   | [19]     | Låg     | Låg     | Måttlig | Låg     | Osäker / Information saknas | Måttlig | Måttlig | 42 %            |
| Brown et al. 2008   | [11]     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Låg     | Måttlig                     | Hög     | Måttlig | NR              |
| Stedman et al. 2010 | [12]     | Låg     | Måttlig | Måttlig | Låg     | Låg                         | Hög     | Måttlig | 57 %            |
| Gao et al. 2017     | [13]     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig                     | Hög     | Måttlig | 47 %            |

D1 = Randomisering

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jämv

*Evidensgradering enligt GRADE*

1.1.1.1.2 Effektmåttet: Minskning av depressionssymtom vid behandlingsslut

1.1.1.1.3 Jämförelse: Quetiapin jämfört med placebo, Bipolär sjukdom och alkoholberoende

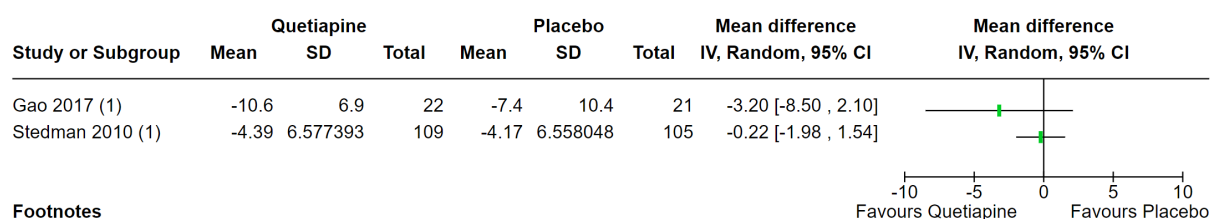
| Design                                                                                                                  | Alternativ                                                                                                   | Antal           | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studiedesign</b>                                                                                                     | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | <b>4 RCT</b>    | Totalt 560 deltagare (I skogsdiagram: 472 deltagare).<br>En studie utanför skogsdiagrammet visar på liknande resultat: HAMD: F (1, 69) = 2,5; p=0,12 (justerat för etnicitet, typ av bipolär sjukdom, antal standarddrinkar per dag vid baslinjen) – ingen statistisk skillnad, trend visar på fördel Quetiapin. |
| Kriterier                                                                                                               | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)</b> | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | <b>–2</b>       | Risk för bias, bortfall mellan 47–57 % i tre studier och oklart bortfall i en tredje, samt brister i ytterligare risk för bias-domäner.                                                                                                                                                                          |
| <b>Bristande överförbarhet (indirekt evidens)</b>                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | <b>0</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) | <b>0</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



|                                                                        |                                                                                               |           |                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)</b> | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2) | <b>–1</b> | Ingen matematisk sammanslagning.<br>Effektmått och spridningsmått räknas inte ut. Oklart om effekten är helt skild från nolleffekt.                       |
| <b>Hög sannolikhet för publikationsbias</b>                            | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                          | <b>0</b>  |                                                                                                                                                           |
| <b>Räcker summan av smärre brister till nedgradering?</b>              | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                 | <b>0</b>  |                                                                                                                                                           |
| <b>Övriga kommentarer</b>                                              |                                                                                               |           |                                                                                                                                                           |
| <b>Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet</b>     | <b>Hög (⊕⊕⊕⊕)</b><br><b>Måttlig (⊕⊕⊕○)</b><br><b>Låg (⊕⊕○○)</b><br><b>Mycket låg (⊕○○○)</b>   | <b>–3</b> | <b>Det går inte att bedöma om quetiapin-behandling vid bipolär sjukdom och samtidigt alkoholberoende minskar despressionssymtom, jämfört med placebo.</b> |

*RCT = Randomized Controlled Trial.*

## Bipolär sjukdom och alkoholberoende, Quetiapin jämfört med placebo – *ångest*



### Footnotes

(1) HAM-A

## Risk för Bias

| Studie              | Referens | D1      | D2      | D3      | D4      | D5      | D6  | Totalt  | Studie-bortfall |
|---------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|-----|---------|-----------------|
| Stedman et al. 2010 | [12]     | Låg     | Måttlig | Måttlig | Låg     | Låg     | Hög | Måttlig | 57 %            |
| Gao et al. 2017     | [13]     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Hög | Måttlig | 47 %            |

*D1 = Randomisering*

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

## Evidensgradering enligt GRADE

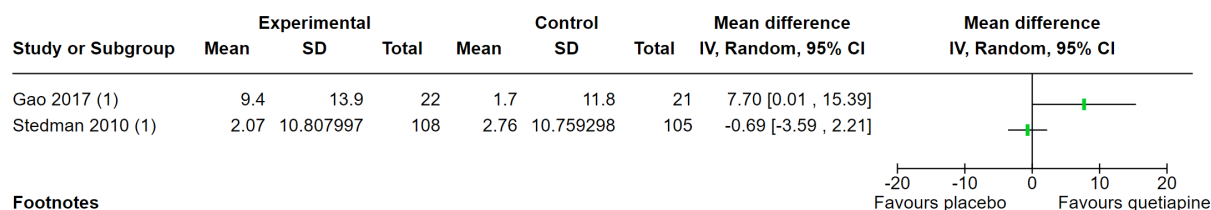
### 1.1.1.1.4 Effektmåttet: Minskning av ångestsymtom vid behandlingsslut

Jämförelse: Quetiapin jämfört med placebo, Bipolär sjukdom och alkoholberoende

| Design                                                                                                                  | Alternativ                                                                                                   | Antal           | Kommentar                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studiedesign                                                                                                            | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | 2 RCT           | Totalt 257 deltagare.                                                                                                                                                                                                     |
| Kriterier                                                                                                               | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)</b> | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | –2              | Risk för bias, högt bortfall i båda studierna, 47–57 %. För utfallet ångest används inte hela ITT-populationen för resultatberäkning, utan endast tillgängliga data (engelska: <i>observed cases</i> ) i en studie [492]. |
| <b>Bristande överförbarhet (indirekt evidens)</b>                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | 0               |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) | 0               |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2)                | –2              | Endast två studier med totalt få deltagare. Effektmått och spridningsmått räknas inte ut. Oklart om effekten är helt skild från nolleffekt.                                                                               |
| <b>Hög sannolikhet för publikationsbias</b>                                                                             | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                                         | 0               |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Räcker summan av smärre brister till nedgradering?</b>                                                               | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                                | 0               |                                                                                                                                                                                                                           |
| Övriga kommentarer                                                                                                      |                                                                                                              |                 |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet</b>                                                      | <b>Hög</b> (⊕⊕⊕⊕)<br><b>Måttlig</b> (⊕⊕⊕○)<br><b>Låg</b> (⊕⊕○○)<br><b>Mycket låg</b> (⊕○○○)                  | –3              | Det går inte att bedöma om quetiapin-behandling vid bipolär sjukdom och alkoholberoende minskar ångestsymtom, jämfört med placebo.                                                                                        |

RCT = Randomized Controlled Trial.

## Bipolär sjukdom och alkoholberoende, Quetiapin jämfört med Placebo – livskvalitet



### Risk för Bias

| Studie              | Referens | D1      | D2      | D3      | D4      | D5      | D6  | Totalt  | Studie-bortfall |
|---------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|-----|---------|-----------------|
| Stedman et al. 2010 | [12]     | Låg     | Måttlig | Måttlig | Låg     | Låg     | Hög | Måttlig | 57 %            |
| Gao et al. 2017     | [13]     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Hög | Måttlig | 47 %            |

D1 = Randomisering

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

### Evidensgradering enligt GRADE

#### 1.1.1.1.5 Effektmåttet: Ökad livskvalitet vid behandlingsslut

Jämförelse: Quetiapin jämfört med placebo, Bipolär sjukdom och alkoholberoende

| Design                                                                                                                  | Alternativ                                                                                              | Antal           | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studiedesign                                                                                                            | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                              | 2 RCT           | Totalt 256 deltagare.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Kriterier                                                                                                               | Alternativ                                                                                              | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)</b> | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2) | –2              | Tre studier har bortfall över 40 %, en studie har oklar rapportering kring bortfall, samt brister i andra risk för bias-domäner. För utfallet livskvalitet används inte hela ITT-populationen för resultatberäkning, utan endast tillgängliga data (engelska: <i>observed cases</i> ) i en studie [492]. |
| <b>Bristande överförbarhet (indirekt evidens)</b>                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2) | 0               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                                                        |                                                                                                              |           |                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)</b> | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) | <b>0</b>  |                                                                                                                                             |
| <b>Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)</b> | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2)                | <b>–1</b> | Endast två studier med totalt få deltagare. Effektmått och spridningsmått räknas inte ut. Oklart om effekten är helt skild från nolleffekt. |
| <b>Hög sannolikhet för publikationsbias</b>                            | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                                         | <b>0</b>  |                                                                                                                                             |
| <b>Räcker summan av smärre brister till nedgradering?</b>              | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                                | <b>0</b>  |                                                                                                                                             |
| <b>Övriga kommentarer</b>                                              |                                                                                                              |           |                                                                                                                                             |
| <b>Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet</b>     | <b>Hög (⊕⊕⊕⊕)</b><br><b>Måttlig (⊕⊕⊕○)</b><br><b>Låg (⊕⊕○○)</b><br><b>Mycket låg (⊕○○○)</b>                  | <b>–3</b> | <b>Det går inte att bedöma om quetiapin-behandling vid bipolär sjukdom och alkoholberoende ökar livskvalitet, jämfört med placebo.</b>      |

## Syntes utan metaanalys – SWiM, med pil-tabeller

### Metod

Vi rapporterar enskilda utfall i SWiM-tabellen som positiv effekt av behandling (pil upp), negativ effekt av behandling (pil ner) samt oklar effekt av behandling (pilar åt sidan). Anledningen till oklar effekt kan vara att enbart statistisk signifikans och ingen riktning på effekten angivits i studien, eller att riktning saknades på grund av att utfallsmåttens uppmätta medelvärden var exakt lika i både interventions- och kontrollgrupp. Vi illustrerar utfallens statistiska signifikans med färg, där blåa pilar indikerar icke-signifikanta resultat och svarta pilar indikerar statistiskt signifikanta resultat. Pilar med endast kontur indikerar att statistiska beräkningar saknades eller inte kunde utföras utifrån rapporterade data.

I ett första steg sammanfattade vi varje studies enskilda mått i en **total effekt** i form av ett pil-mått per studie. I de fall flera uppmätta utfall från samma studie indikerade både positiv och negativ effekt av behandlingen så sammanfattade vi det totala resultatet med pilar åt sidan.

### Depression och alkoholberoende, SSRI vs placebo – *alkoholkonsumtion*

| Studie                                          | Antal deltagare | Utfallsmått                                                                                                                                                                                                                                       | Riktning på effekt                                                                                                                                                                                                     | Total effekt                                        |
|-------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Jämförelse                                      |                 |                                                                                                                                                                                                                                                   | ▲▲▲: positiv effekt<br>▼▼▼: negativ effekt<br>◀▶: ingen effektskillnad<br>Svart fyllning: statistiskt signifikant effekt<br>Blå fyllning: statistiskt icke-signifikant effekt<br>Utan fyllning: signifikans ej angiven | Projektgruppens bedömning av total effekt i studien |
| Referens                                        |                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |                                                     |
| Adamson et al. 2015                             | n=138           | Per cent days abstinent, Drinks per drinking day, Percentage days heavy drinking                                                                                                                                                                  | ▲▲▲                                                                                                                                                                                                                    | ▲                                                   |
| Citalopram + naltrexone vs placebo + naltrexone |                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |                                                     |
| [1]                                             |                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |                                                     |
| Cornelius et al. 1997                           | n=51            | Cumulative drinks, Cumulative no. of drinking days, Drinks per drinking day, Cumulative no. of days of heavy drinking, No. of weeks until first drink, No. of weeks until first heavy drinking, No. of patients abstinent throughout entire trial | ▲▲▲▲▲▲▲                                                                                                                                                                                                                | ▲                                                   |
| Fluoxetin vs placebo                            |                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |                                                     |
| [14]                                            |                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |                                                     |
| Gual et al. 2003                                | n=83            | Relapse rate, mean time to relapse, Cumulative abstinence duration (%)                                                                                                                                                                            | ▼▼▼                                                                                                                                                                                                                    | ▼                                                   |
| Sertralinv vs placebo                           |                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |                                                     |
| [2]                                             |                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |                                                     |
| Kranzler et al. 2006 Jämförelse a: (HAMD≥17)    | n=189           | Percent of days abstinent from alcohol                                                                                                                                                                                                            | ▼                                                                                                                                                                                                                      | ▼                                                   |

|                                                 |       |                                                                                                                                                  |        |                 |
|-------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------|
| Sertralin vs placebo                            |       |                                                                                                                                                  |        |                 |
| [3]                                             |       |                                                                                                                                                  |        |                 |
| Kranzler et al. 2006 Jämförelse b: (HAMD≤16)    | n=139 | Percent of days abstinent from alcohol                                                                                                           | ▼      | ▼               |
| Sertralin vs placebo                            |       |                                                                                                                                                  |        |                 |
| [3]                                             |       |                                                                                                                                                  |        |                 |
| Moak et al. 2003                                | n=82  | Time to first heavy drinking day, Time to first drink, drinks per drinking day while in study, Percent days abstinent while in study, CDT levels | ◀◀◀▲▲◀ | ◀◀              |
| Sertralin vs placebo                            |       |                                                                                                                                                  |        |                 |
| [4]                                             |       |                                                                                                                                                  |        |                 |
| Pettinati et al. 2010 Jämförelse a:             | n=79  | Total abstinence from alcohol during treatment, Time (days) to Relapse to Heavy Drinking                                                         | ▲▼     | ◀◀ <sup>1</sup> |
| Sertraline vs placebo                           |       |                                                                                                                                                  |        |                 |
| [5]                                             |       |                                                                                                                                                  |        |                 |
| Pettinati et al. 2010 Jämförelse b:             | n=91  | Total abstinence from alcohol during treatment, Time (days) to Relapse to Heavy Drinking                                                         | ▲▲     | ▲ <sup>1</sup>  |
| Sertraline + naltrexone vs placebo + naltrexone |       |                                                                                                                                                  |        |                 |
| [5]                                             |       |                                                                                                                                                  |        |                 |

*CDT = Carbohydrate deficient transferrin; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.*

<sup>1</sup> Signifikansberäkning för parvis jämförelse saknas i originalstudien, utförd av SBU

#### 1.1.1.1.6 Sammanfattning:

För två jämförelser i två studier visade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt signifikant positiv effekt av behandling [14] [5] (5b). I en studie visade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant positiv effekt av behandling [1]. 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 [2, 3]

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 [4, 5] (5a).

*Risk för Bias*

| Studie                | Referens | D1      | D2      | D3      | D4      | D5      | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|-----------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------|
| Adamson et al. 2015   | [1]      | Måttlig | Låg     | Låg     | Låg     | Låg     | Låg     | Måttlig | 25 %            |
| Cornelius et al. 1997 | [14]     | Oklart  | Måttlig | Måttlig | Låg     | Oklart  | Måttlig | Måttlig | 10 %            |
| Gual et al. 2003      | [2]      | Måttlig | Låg     | Måttlig | Låg     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 45 %            |
| Kranzler et al. 2006  | [3]      | Låg     | Låg     | Måttlig | Låg     | Måttlig | Hög     | Måttlig | 39 %            |
| Moak et al. 2003      | [4]      | Låg     | Låg     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 28 %            |
| Pettinati et al. 2010 | [5]      | Låg     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 43 %            |

D1 = Randomisering

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

*Evidensgradering enligt GRADE*

Effektmåttet: Minskad alkoholkonsumtion

Jämförelse: SSRI jämfört med placebo, Depression och alkoholberoende

| Design                                                                                                                  | Alternativ                                                                                                   | Antal           | Kommentar                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studiedesign</b>                                                                                                     | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | <b>6 RCT</b>    | 6 studier, 8 jämförelser. Totalt 852 deltagare. Två jämförelser har naltrexon som grundbehandling. En studie delar analyserar deltagarna i 4 grupper (två jämförelser) [3]. En studie har 4 armar [5].  |
| Kriterier                                                                                                               | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                                                                                                               |
| <b>Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)</b> | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | <b>–1</b>       | Endast en studie har bortfall mindre än 20 %. 2 studier har bortfall mellan 20–30 % och 3 studier har bortfall >30 %. Samtliga studier har även brister i fler risker för bias-domäner utöver bortfall. |
| <b>Bristande överförbarhet (indirekt evidens)</b>                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | <b>0</b>        |                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) | <b>–1</b>       | Tre studier visar på positiva effekter av SSRI-behandling (två har signifikanta resultat). Tre studier visar på negativa effekter (inga har signifikanta resultat) av SSRI-behandling.                  |

|                                                                        |                                                                                               |           |                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)</b> | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2) | <b>–1</b> | Oklart om effekten är helt skild från nolleffekt.                                                                                                |
| <b>Hög sannolikhet för publikationsbias</b>                            | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                          | <b>0</b>  |                                                                                                                                                  |
| <b>Räcker summan av smärre brister till nedgradering?</b>              | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                 | <b>0</b>  |                                                                                                                                                  |
| <b>Övriga kommentarer</b>                                              |                                                                                               |           |                                                                                                                                                  |
| <b>Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet</b>     | <b>Hög (⊕⊕⊕⊕)</b><br><b>Måttlig (⊕⊕⊕○)</b><br><b>Låg (⊕⊕○○)</b><br><b>Mycket låg (⊕○○○)</b>   | <b>–3</b> | <b>Det går inte att bedöma om SSRI-behandling vid depression och samtidigt alkoholberoende minskar alkoholkonsumtionen, jämfört med placebo.</b> |

*RCT = Randomised Controlled Trial; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.*

## Depression och kokainberoende, SNRI/SSRI vs placebo – *kokainbruk*

| Studie                                                             | Antal deltagare | Utfallsmått                                                                                                                                                                                            | Riktning på effekt                                                                                                                                                                                                                          | Total effekt                                        |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Jämförelse</b>                                                  |                 |                                                                                                                                                                                                        | ▲▲△: positiv effekt<br>▼▼▽: negativ effekt<br>◀▶: ingen effektskillnad<br><b>Svart fyllning:</b> statistiskt signifikant effekt<br><b>Blå fyllning:</b> statistiskt icke-signifikant effekt<br><b>Utan fyllning:</b> signifikans ej angiven | Projektgruppens bedömning av total effekt i studien |
| <b>[Referens]</b>                                                  |                 |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                     |
| <b>Raby et al. 2014</b><br><br>Venlafaxin vs placebo<br><br>[15]   | n=130           | Cocaine responder by clinician's global rating, CGI<br>cocaine severity, Days per week using cocaine,<br>Proportion of urines positive for cocaine, ≥3 consecutive weeks of urine confirmed abstinence | ▲▲▲▲▲                                                                                                                                                                                                                                       | ▲                                                   |
| <b>Schmitz et al. 2001</b><br><br>Fluoxetin vs placebo<br><br>[16] | n=68            | percent cocaine-positive urines                                                                                                                                                                        | ◀▶                                                                                                                                                                                                                                          | ◀▶                                                  |

**CGI** = Clinical Global Impression Scale; **SNRI/SSRI** = selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor/selective serotonin reuptake inhibitor

### 1.1.1.1.7 Sammanfattning:

I en studie visade resultaten för substansbruk, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant positiv effekt av behandling [15]

I en studie hade resultaten för substansbruk, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte statistiskt signifikant [16].



*Risk för Bias*

| Studie              | Referens | D1      | D2  | D3      | D4      | D5      | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|---------------------|----------|---------|-----|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------|
| Raby et al. 2014    | [15]     | Måttlig | Låg | Måttlig | Låg     | Oklart  | Låg     | Måttlig | 36 %            |
| Schmitz et al. 2001 | [16]     | Låg     | Låg | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 70 %            |

D1 = Randomisering

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

*Evidensgradering enligt GRADE*

## 1.1.1.1.8 Effektmåttet: Minskat kokainbruk

Jämförelse: SSRI/SNRI jämfört med placebo, Depression och kokainberoende

| Design                                                                                                                  | Alternativ                                                                                                   | Antal           | Kommentar                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studiedesign</b>                                                                                                     | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | <b>2 RCT</b>    | Totalt 198 deltagare                                                         |
| Kriterier                                                                                                               | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                    |
| <b>Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)</b> | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | <b>–1.5</b>     | Högt bortfall i båda studierna, samt brister i fler risker för bias-domäner. |
| <b>Bristande överförbarhet (indirekt evidens)</b>                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | <b>0</b>        |                                                                              |
| <b>Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) | <b>0</b>        |                                                                              |
| <b>Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2)                | <b>–2</b>       | Endast två studier med totalt få deltagare. Ingen tydlig effekt.             |
| <b>Hög sannolikhet för publikationsbias</b>                                                                             | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                                         | <b>0</b>        |                                                                              |
| <b>Räcker summan av smärre brister till nedgradering?</b>                                                               | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                                | <b>0</b>        |                                                                              |

|                                                             |                                                                 |    |                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Övriga kommentarer                                          |                                                                 |    | Vi rundar av till 3 eftersom inga ytterligare brister framkommit                                                                            |
| Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet | Hög (⊕⊕⊕⊕)<br>Måttlig (⊕⊕⊕○)<br>Låg (⊕⊕○○)<br>Mycket låg (⊕○○○) | –3 | Det går inte att bedöma om SSRI- eller SNRI-behandling vid depression och samtidigt kokainberoende minskar kokainbruk, jämfört med placebo. |

*RCT = Randomised Controlled Trial; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.*

## Depression och kokainberoende, SNRI/SSRI vs placebo – *depression*

| Studie                                                             | Antal deltagare | Utfallsmått                                                   | Riktning på effekt                                                                                                                                                                                                     | Total effekt                                        |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Jämförelse<br>[Referens]                                           |                 |                                                               | ▲▲△: positiv effekt<br>▼▼▽: negativ effekt<br>◀▶: ingen effektskillnad<br>Svart fyllning: statistiskt signifikant effekt<br>Blå fyllning: statistiskt icke-signifikant effekt<br>Utan fyllning: signifikans ej angiven | Projektgruppens bedömning av total effekt i studien |
| <b>Raby et al. 2014</b><br><br>Venlafaxin vs placebo<br><br>[15]   | n=130           | Mood responder by clinician's global rating, 50% drop in HAMD | ▲▲                                                                                                                                                                                                                     | ▲                                                   |
| <b>Schmitz et al. 2001</b><br><br>Fluoxetin vs placebo<br><br>[16] | n=68            | HRDS scores, BDI scores                                       | ◀▶ ◀▶                                                                                                                                                                                                                  | ◀▶                                                  |

**BDI** = Beck Depression Inventory; **HAMD** = Hamilton Depression Scale; **HRDS** = Hamilton Rating Scale for Depression;  
**SNRI/SSRI** = selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor/selective serotonin reuptake inhibitor.

### 1.1.1.1.9 Sammanfattning:

I en studie visade resultaten för depression, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant positiv effekt av behandling [15]

I en studie hade resultaten för depression, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte statistiskt signifikant [16].

*Risk för Bias*

| Studie              | Referens | D1      | D2  | D3      | D4      | D5      | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|---------------------|----------|---------|-----|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------|
| Raby et al. 2014    | [15]     | Måttlig | Låg | Måttlig | Låg     | Oklart  | Låg     | Måttlig | 36 %            |
| Schmitz et al. 2001 | [16]     | Låg     | Låg | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 70 %            |

D1 = Randomisering

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

*Evidensgradering enligt GRADE*

Effektmåttet: Minskning av depressionssymtom vid avslutad behandling

Jämförelse: SSRI/SNRI jämfört med placebo, Depression och kokainberoende

| Design                                                                                                                  | Alternativ                                                                                                   | Antal           | Kommentar                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studiedesign</b>                                                                                                     | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | <b>2 RCT</b>    | Totalt 198 deltagare.                                                         |
| Kriterier                                                                                                               | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                     |
| <b>Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)</b> | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | <b>–1.5</b>     | Högt bortfall i båda studierna, samt brister i flera risker för bias-domäner. |
| <b>Bristande överförbarhet (indirekt evidens)</b>                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | <b>0</b>        |                                                                               |
| <b>Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) | <b>0</b>        |                                                                               |
| <b>Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2)                | <b>–2</b>       | Endast två studier med totalt sett få deltagare. Ingen tydlig effekt.         |
| <b>Hög sannolikhet för publikationsbias</b>                                                                             | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                                         | <b>0</b>        |                                                                               |
| <b>Räcker summan av smärre brister till nedgradering?</b>                                                               | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                                | <b>0</b>        |                                                                               |

|                                                             |                                                                 |    |                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Övriga kommentarer                                          |                                                                 |    | Vi rundar av till 3 eftersom inga ytterligare brister framkommit                                                                                   |
| Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet | Hög (⊕⊕⊕⊕)<br>Måttlig (⊕⊕⊕○)<br>Låg (⊕⊕○○)<br>Mycket låg (⊕○○○) | –3 | Det går inte att bedöma om SSRI- eller SNRI-behandling vid depression och samtidigt kokainberoende minskar depressionssymtom, jämfört med placebo. |

RCT = Randomised Controlled Trial; SNRI/SSRI = selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor/selective serotonin reuptake inhibitor.

## Depression och opioidberoende, SSRI vs placebo – *substansbruk*

| Studie                       | Antal deltagare | Utfallsmått                                                                                                                                                                                                | Riktning på effekt                                                                                                                                                                                                     | Total effekt                                        |
|------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Jämförelse                   |                 |                                                                                                                                                                                                            | ▲▲△: positiv effekt<br>▼▼▽: negativ effekt<br>◀▶: ingen effektskillnad<br>Svart fyllning: statistiskt signifikant effekt<br>Blå fyllning: statistiskt icke-signifikant effekt<br>Utan fyllning: signifikans ej angiven | Projektgruppens bedömning av total effekt i studien |
| <b>Carpenter et al. 2004</b> | n=95            | Drug abuse responder (50% reduction in baseline Substance use measures),<br><br>Proportion of days that heroin or cocaine use was reported,<br><br>Proportion of days any drug or alcohol use was reported | ▼▲▲                                                                                                                                                                                                                    | ◀▶                                                  |
| Sertralin vs placebo<br>[9]  |                 |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                        |                                                     |
| <b>Petrakis et al. 1998</b>  | n=44            | Cocaine use (days),<br><br>Heroin use (days),<br><br>ASI composite score                                                                                                                                   | ▲▲▲                                                                                                                                                                                                                    | ▲                                                   |
| Fluoxetin vs placebo<br>[10] |                 |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                        |                                                     |

ASI = addiction severity index; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

### 1.1.1.1.10 Sammanfattning:

I en studie visade resultaten för substansbruk, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant positiv effekt av behandling [10]

I en studie hade resultaten för substansbruk, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte statistiskt signifikant [9].

### Risk för Bias

| Studie                | Referens | D1      | D2  | D3  | D4  | D5      | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|-----------------------|----------|---------|-----|-----|-----|---------|---------|---------|-----------------|
| Carpenter et al. 2004 | [9]      | Låg     | Låg | Låg | Låg | Oklart  | Måttlig | Låg     | 25 %            |
| Petrakis et al. 1998  | [10]     | Måttlig | Låg | Låg | Låg | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 16 %            |

D1 = Randomisering

D2 = Avvikelse från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

*Evidensgradering enligt GRADE*

Effektmåttet: Minskat substansbruk

Jämförelse: SSRI jämfört med placebo, Depression och opioidberoende

| Design                                                                                                           | Alternativ                                                                                                   | Antal           | Kommentar                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studiedesign                                                                                                     | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | 2 RCT           | Totalt 139 deltagare.                                                                                                                                |
| Kriterier                                                                                                        | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                                                            |
| Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias) | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | –1              | Bortfall mellan 16–25 %, samt brister i flera risker för bias-domäner.                                                                               |
| Bristande överförbarhet (indirekt evidens)                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | 0               |                                                                                                                                                      |
| Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) | 0               |                                                                                                                                                      |
| Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)                                                  | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2)                | –2              | Endast två studier med totalt sett få deltagare. Ingen tydlig effekt.                                                                                |
| Hög sannolikhet för publikationsbias                                                                             | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                                         | 0               |                                                                                                                                                      |
| Räcker summan av smärre brister till nedgradering?                                                               | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                                | 0               |                                                                                                                                                      |
| Övriga kommentarer                                                                                               |                                                                                                              |                 |                                                                                                                                                      |
| Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet                                                      | Hög (⊕⊕⊕⊕)<br>Måttlig (⊕⊕⊕○)<br>Låg (⊕⊕○○)<br>Mycket låg (⊕○○○)                                              | –3              | Det går inte att bedöma om SSRI-behandling vid depression och samtidigt opioidberoende minskar substansbruk (oavsett substans), jämfört med placebo. |

*RCT = Randomised Controlled Trial; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.*

## Depression och opioidberoende, TCA jämfört med placebo – *depression*

| Studie                                                     | Antal deltagare | Utfallsmått            | Riktning på effekt                                                                                                                                                                                                                          | Total effekt                                        |
|------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Jämförelse<br>[Referens]                                   |                 |                        | ▲▲△: positiv effekt<br>▼▼▽: negativ effekt<br>◀▶: ingen effektskillnad<br><b>Svart fyllning:</b> statistiskt signifikant effekt<br><b>Blå fyllning:</b> statistiskt icke-signifikant effekt<br><b>Utan fyllning:</b> signifikans ej angiven | Projektgruppens bedömning av total effekt i studien |
| Kleber et al. 2014<br><br>Imipramin vs placebo<br><br>[17] | n=46            | HAMD score at endpoint | ▲                                                                                                                                                                                                                                           | ▲                                                   |
| Nunes et al. 2001<br><br>Imipramin vs placebo<br><br>[18]  | n=137           | HAMD score at endpoint | ▲                                                                                                                                                                                                                                           | ▲                                                   |

**HAMD** = Hamilton Depression Scale; **TCA** = Tricykliska antidepressiva läkemedel.

### 1.1.1.1.11 Sammanfattning:

I en studie sågs en icke-signifikant positiv effekt av behandling på depressionssymtom (HAMD) vid avslutad behandling, jämfört med placebo. Medel: TCA: 10,1 Placebo: 11,2 [17]

I en studie sågs en signifikant positiv effekt av behandling på depressionssymtom (HAMD) vid avslutad behandling, jämfört med placebo. Medel (SD): TCA: 10,0 (6,9), Placebo: 14,4 (7,0),  $F[1134]=15,8$   $P<0,001$  [18].

### Risk för Bias

| Studie             | Referens | D1      | D2  | D3      | D4      | D5      | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|--------------------|----------|---------|-----|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------|
| Kleber et al. 1983 | [17]     | Måttlig | Låg | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Oklart  | Måttlig | 48 %            |
| Nunes et al. 1998  | [18]     | Låg     | Låg | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 72 %            |

D1 = Randomisering

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

*Evidensgradering enligt GRADE*

Effektmåttet: Minskning av depressionssymtom vid avslutad behandling

Jämförelse: TCA jämfört med placebo, Depression och opioidberoende

| Design                                                                                                           | Alternativ                                                                                                   | Antal           | Kommentar                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studiedesign                                                                                                     | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | 2 RCT           | Totalt 183 deltagare.                                                                                                                 |
| Kriterier                                                                                                        | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                                             |
| Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias) | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | –2              | Mycket stort bortfall, samt brister i flera risker för bias-domäner.                                                                  |
| Bristande överförbarhet (indirekt evidens)                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      |                 |                                                                                                                                       |
| Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) | 0               |                                                                                                                                       |
| Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)                                                  | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2)                | –2              | Endast två studier med totalt sett få deltagare. Oklart om effekten är helt skild från nolleffekt.                                    |
| Hög sannolikhet för publikationsbias                                                                             | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                                         | 0               |                                                                                                                                       |
| Räcker summan av smärre brister till nedgradering?                                                               | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                                | 0               |                                                                                                                                       |
| Övriga kommentarer                                                                                               |                                                                                                              |                 |                                                                                                                                       |
| Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet                                                      | Hög (⊕⊕⊕⊕)<br>Måttlig (⊕⊕⊕○)<br>Låg (⊕⊕○○)<br>Mycket låg (⊕○○○)                                              | –4              | Det går inte att bedöma om TCA-behandling vid depression och samtidigt opioidberoende minskar depressionssymtom, jämfört med placebo. |

*RCT = Randomized Controlled Trial; TCA = Tricykliska antidepressiva läkemedel.*



## Depression och opioidberoende, TCA jämfört med placebo – *substansbruk*

| Studie                                                            | Antal deltagare | Utfallsmått                                                                                     | Riktning på effekt                                                                                                                                                                                                                          | Total effekt                                        |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Jämförelse<br>[Referens]                                          |                 |                                                                                                 | ▲▲△: positiv effekt<br>▼▼▽: negativ effekt<br>◀▶: ingen effektskillnad<br><b>Svart fyllning:</b> statistiskt signifikant effekt<br><b>Blå fyllning:</b> statistiskt icke-signifikant effekt<br><b>Utan fyllning:</b> signifikans ej angiven | Projektgruppens bedömning av total effekt i studien |
| <b>Kleber et al. 1983</b><br><br>Imipramin vs placebo<br><br>[17] | n=46            | No. of urine specimens tested that contained illicit substances divided by No. of days in study | ▼                                                                                                                                                                                                                                           | ▼                                                   |
| <b>Nunes et al. 1998</b><br><br>Imipramin vs placebo<br><br>[18]  | n=137           | Days per week using any substance                                                               | ▲                                                                                                                                                                                                                                           | ▲                                                   |

*TCA = Tricykliska antidepressiva läkemedel.*

### 1.1.1.1.12 Sammanfattning:

I en studie sågs en icke-signifikant negativ effekt av behandling. Antal positiva urinprov delat på antal dagar i studien, Medel: TCA: 0,03 Placebo: 0,02 [17].

I en studie sågs en signifikant positiv effekt av behandling. Antal dagar per vecka med substansbruk, Medel (SD): TCA: 1,80 (2,03), Placebo: 2,97 (2,28),  $p < 0,004$  [18].

### Risk för Bias

| Studie             | Referens | D1      | D2  | D3      | D4      | D5      | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|--------------------|----------|---------|-----|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------|
| Kleber et al. 1983 | [17]     | Måttlig | Låg | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Oklart  | Måttlig | 48 %            |
| Nunes et al. 1998  | [18]     | Låg     | Låg | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 72 %            |

*D1 = Randomisering*

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

*Evidensgradering enligt GRADE*

Effektmåttet: Minskat substansbruk

Jämförelse: TCA jämfört med placebo, Depression och opioidberoende

| Design                                                                                                           | Alternativ                                                                                                   | Antal           | Kommentar                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studiedesign                                                                                                     | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | 2 RCT           | Totalt 183 deltagare.                                                                                                                               |
| Kriterier                                                                                                        | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                                                           |
| Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias) | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | –2              | Mycket stort bortfall i båda studier, samt brister i andra risk för bias-domäner                                                                    |
| Bristande överförbarhet (indirekt evidens)                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | 0               |                                                                                                                                                     |
| Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) | X               |                                                                                                                                                     |
| Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)                                                  | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2)                | –2              | Endast två studier med totalt sett få deltagare. Oklart om effekten är helt skild från nolleffekt.                                                  |
| Hög sannolikhet för publikationsbias                                                                             | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                                         | 0               |                                                                                                                                                     |
| Räcker summan av smärre brister till nedgradering?                                                               | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                                | 0               |                                                                                                                                                     |
| Övriga kommentarer                                                                                               |                                                                                                              |                 |                                                                                                                                                     |
| Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet                                                      | Hög (⊕⊕⊕⊕)<br>Måttlig (⊕⊕⊕○)<br>Låg (⊕⊕○○)<br>Mycket låg (⊕○○○)                                              | –4              | Det går inte att bedöma om TCA-behandling vid depression och samtidigt opioidberoende minskar substansbruk (oavsett substans), jämfört med placebo. |

RCT = Randomized Controlled Trial; TCA = Tricykliska antidepressiva läkemedel.

## Bipolär sjukdom och alkoholberoende, Quetiapin jämfört med Placebo – *alkoholkonsumtion*

| Studie                                                                                                                  | Antal deltagare | Utfallsmått                                                                                                                                    | Riktning på effekt                                                                                                                                                                                                                          | Total effekt                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Jämförelse<br>[Referens]                                                                                                |                 |                                                                                                                                                | ▲▲△: positiv effekt<br>▼▼▽: negativ effekt<br>◀▶: ingen effektskillnad<br><b>Svart fyllning:</b> statistiskt signifikant effekt<br><b>Blå fyllning:</b> statistiskt icke-signifikant effekt<br><b>Utan fyllning:</b> signifikans ej angiven | Projektgruppens bedömning av total effekt i studien |
| <b>Brown et al. 2014</b><br><br>Quetiapin vs placebo<br><br>(as adjunct therapy to mood stabilizers)<br><br>[19]        | n=88            | Drinks per day, Percent days of alcohol use, Mean drinks per drinking day, Percent heavy drinking days per week, Drinks per heavy drinking day | ◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶                                                                                                                                                                                                                                  | ◀▶                                                  |
| <b>Brown et al. 2008</b><br><br>Quetiapin vs placebo<br><br>(as adjunct therapy)<br><br>[11]                            | n=102           | Drinking days per week, Drinks per week, Heavy drinking days per week,                                                                         | ▼▼▼                                                                                                                                                                                                                                         | ▼                                                   |
| <b>Stedman et al. 2010</b><br><br>Quetiapin vs placebo<br><br>(as adjunct therapy to lithium or divalproex)<br><br>[12] | n=327           | Proportion of heavy drinking days, Proportion of non-drinking days, drinks per drinking day, GGT                                               | ◀▶▼▼▲▼                                                                                                                                                                                                                                      | ◀▶                                                  |
| <b>Gao et al. 2017</b><br><br>Quetiapin (extended release) vs placebo<br><br>[13]                                       | n=35            | Number of drinks/week, Number of heavy drinking days/week, Number of drinking days/week                                                        | ▲▲▲                                                                                                                                                                                                                                         | ▲                                                   |

*GGT = gamma glutamyl transferase.*

### 1.1.1.1.13 Sammanfattning:

I två studier hade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte signifikant [12, 19].

I en studie visade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant negativ effekt av behandling [11].

I en studie visade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant positiv effekt av behandling [13]

### *Risk för Bias*

| Studie              | Referens | D1      | D2      | D3      | D4      | D5      | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|---------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------|
| Brown et al. 2014   | [19]     | Låg     | Låg     | Måttlig | Låg     | Oklart  | Måttlig | Måttlig | 42 %            |
| Brown et al. 2008   | [11]     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Låg     | Måttlig | Hög     | Måttlig | NR              |
| Stedman et al. 2010 | [12]     | Låg     | Måttlig | Måttlig | Låg     | Låg     | Hög     | Måttlig | 57 %            |
| Gao et al. 2017     | [13]     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Hög     | Måttlig | 47 %            |

D1 = Randomisering

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

### *Evidensgradering enligt GRADE*

#### 1.1.1.1.14 Effektmåttet: Minskad alkoholkonsumtion

Jämförelse: Quetiapin jämfört med Placebo, Bipolär sjukdom och alkoholberoende

| Design                                                                                                                  | Alternativ                                                                                                   |                 | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studiedesign                                                                                                            | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | 4 RCT           | Totalt 552 deltagare.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Kriterier                                                                                                               | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)</b> | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | –2              | Tre studier har bortfall över 40 %, en studie har oklar rapportering kring bortfall, samt brister i andra risk för bias-domäner. För utfallet alkoholkonsumtion används inte hela ITT-populationen för resultatberäkning, utan endast tillgängliga data (engelska: <i>observed cases</i> ) i en studie [769] |
| <b>Bristande överförbarhet (indirekt evidens)</b>                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | 0               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) | 0               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                        |                                                                                               |           |                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)</b> | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2) | <b>–1</b> | Ingen tydlig effekt.                                                                                                                           |
| <b>Hög sannolikhet för publikationsbias</b>                            | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                          | <b>0</b>  |                                                                                                                                                |
| <b>Räcker summan av smärre brister till nedgradering?</b>              | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                 | <b>0</b>  |                                                                                                                                                |
| <b>Övriga kommentarer</b>                                              |                                                                                               |           |                                                                                                                                                |
| <b>Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet</b>     | <b>Hög (⊕⊕⊕⊕)</b><br><b>Måttlig (⊕⊕⊕○)</b><br><b>Låg (⊕⊕○○)</b><br><b>Mycket låg (⊕○○○)</b>   | <b>–3</b> | <b>Det går inte att bedöma om quetiapin-behandling vid bipolär sjukdom och alkoholberoende minskar alkoholkonsumtion, jämfört med placebo.</b> |

RCT = Randomized Controlled Trial.

## ADHD och kokain- eller amfetaminberoende, Metylfenidat jämfört med Placebo – amfetamin- eller kokainbruk

| Studie                                       | Antal deltagare | Utfallsmått                                                                                                                                                                       | Riktning på effekt                                                                                                                                                                                                                             | Total effekt                                        |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Jämförelse</b>                            |                 |                                                                                                                                                                                   | ▲▲△ : positiv effekt<br>▼▼▽ : negativ effekt<br>◀▶ : ingen effektskillnad<br><b>Svart fyllning:</b> statistiskt signifikant effekt<br><b>Blå fyllning:</b> statistiskt icke-signifikant effekt<br><b>Utan fyllning:</b> signifikans ej angiven | Projektgruppens bedömning av total effekt i studien |
| <b>[Referens]</b>                            |                 |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |
| <b>Konstenius et al. 2014</b>                | n=54            | Proportion of amphetamine-negative urines, Time to first positive urine (amphetamine)                                                                                             | ▲▲                                                                                                                                                                                                                                             | ▲                                                   |
| Metylfenidat vs placebo                      |                 |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |
| [6]                                          |                 |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |
| <b>Levin et al. 2007</b>                     | n=106           | Proportion of weeks with positive urines (cocaine), percentage of individuals achieving 2 weeks of continuous abstinence (cocaine), CGI cocaine improvement score of less than 3, | ◀▶▶▶▲                                                                                                                                                                                                                                          | ◀▶                                                  |
| Metylfenidat (60 eller 80 mg/dag) vs placebo |                 |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |
| [7]                                          |                 |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |
| <b>Levin et al. 2015</b>                     | n=126           | Cocaine negative weeks, proportion with abstinence in the last 3 weeks                                                                                                            | ▲▲                                                                                                                                                                                                                                             | ▲                                                   |
| Blandade amfetaminsalter vs placebo          |                 |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |

[8]

|                              |      |                                                                                                                                                                                                          |        |    |
|------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----|
| <b>Schubiner et al. 2002</b> | n=48 | No. days using cocaine in past 30 days, Urine samples tested negative for cocaine over the study, Amount (dollars) spent on cocaine in past 30 days, Longest continuous abstinence (days) over the study | ▼▲▲▲◀▶ | ◀▶ |
| Metylfenidat vs placebo      |      |                                                                                                                                                                                                          |        |    |
| [20]                         |      |                                                                                                                                                                                                          |        |    |

*ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; CGI = Clinical Global Improvement scale.*

#### 1.1.1.15 Sammanfattning:

I två studier visade resultaten för substansbruk, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt signifikant positiv effekt av behandling [6, 8].

I två studier hade resultaten för substansbruk, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte statistiskt signifikant [7, 20].

#### Risk för Bias

| Studie                 | Referens | D1      | D2  | D3      | D4  | D5      | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|------------------------|----------|---------|-----|---------|-----|---------|---------|---------|-----------------|
| Konstenius et al. 2014 | [6]      | Låg     | Låg | Måttlig | Låg | Låg     | Låg     | Måttlig | 74 %            |
| Levin et al. 2007      | [7]      | Måttlig | Låg | Måttlig | Låg | Måttlig | Hög     | Måttlig | 56 %            |
| Levin et al. 2015      | [8]      | Låg     | Låg | Måttlig | Låg | Låg     | Hög     | Måttlig | 26 %            |
| Schubiner et al. 2002  | [20]     | Måttlig | Låg | Måttlig | Låg | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 48 %            |

*D1 = Randomisering*

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

### Evidensgradering enligt GRADE

#### 1.1.1.1.16 Effektmåttet: Minskat kokain- eller amfetaminbruk

Jämförelse: Metylfenidat eller amfetaminsalt jämfört med placebo, ADHD och amfetamin- eller kokainberoende

| Design                                                                                                                  | Alternativ                                                                                                   | Antal           | Kommentar                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studiedesign                                                                                                            | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | 4 RCT           | Totalt 334 deltagare.                                                                                                                                                                       |
| Kriterier                                                                                                               | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                                                                                                   |
| <b>Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)</b> | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | –2              | Stort bortfall i 3 av 4 studier, över 50 % i två studier och över 40 % i en studie, samt brister i andra risk för bias-domäner                                                              |
| <b>Bristande överförbarhet (indirekt evidens)</b>                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | 0               |                                                                                                                                                                                             |
| <b>Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) | 0               |                                                                                                                                                                                             |
| <b>Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2)                | –1              | Oklart om effekten är helt skild från nolleffekt.                                                                                                                                           |
| <b>Hög sannolikhet för publikationsbias</b>                                                                             | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                                         | 0               |                                                                                                                                                                                             |
| <b>Räcker summan av smärre brister till nedgradering?</b>                                                               | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                                | 0               |                                                                                                                                                                                             |
| Övriga kommentarer                                                                                                      |                                                                                                              |                 |                                                                                                                                                                                             |
| <b>Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet</b>                                                      | <b>Hög</b> (⊕⊕⊕⊕)<br><b>Måttlig</b> (⊕⊕⊕○)<br><b>Låg</b> (⊕⊕○○)<br><b>Mycket låg</b> (⊕○○○)                  | –3              | 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. |

RCT = Randomized Controlled Trial.

## PTSD och alkoholberoende, Alfa1-antagonist jämfört med Placebo – *alkoholkonsumtion*

| Studie                                                     | Antal deltagare | Utfallsmått                                                                                            | Riktning på effekt                                                                                                                                                                                                                          | Total effekt                                        |
|------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Jämförelse</b><br><b>[Referens]</b>                     |                 |                                                                                                        | ▲▲△: positiv effekt<br>▼▼▽: negativ effekt<br>◀▶: ingen effektskillnad<br><b>Svart fyllning:</b> statistiskt signifikant effekt<br><b>Blå fyllning:</b> statistiskt icke-signifikant effekt<br><b>Utan fyllning:</b> signifikans ej angiven | Projektgruppens bedömning av total effekt i studien |
| <b>Petrakis et al. 2013</b><br>Prazosin vs placebo<br>[21] | n=96            | Number of drinking days, Heavy drinking days, Drinks per drinking day, Consecutive days abstinence     | ▼▼▲▲                                                                                                                                                                                                                                        | ◀▶                                                  |
| <b>Simpson et al. 2015</b><br>Prazosin vs placebo<br>[22]  | n=30            | Percent Drinking Days per Week, Percent Heavy Drinking Days per Week, Drinks per Week                  | ▲▲▲                                                                                                                                                                                                                                         | ▲                                                   |
| <b>Back et al. 2023</b><br>Doxazosin vs placebo<br>[23]    | n=141           | Percent Drinking Days, Percent Heavy Drinking Days, No. of patients abstinent, drinks per drinking day | ▲▼▲▼                                                                                                                                                                                                                                        | ◀▶                                                  |

*PTSD = Posttraumatic stress disorder.*

### 1.1.1.17 Sammanfattning:

I en studie visade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt signifikant positiv effekt av behandling [22].

I två studier hade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte statistiskt signifikant [21, 23].

### Risk för Bias

| Studie               | Referens | D1  | D2  | D3      | D4      | D5      | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|----------------------|----------|-----|-----|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------|
| Petrakis et al. 2016 | [21]     | Låg | Låg | Låg     | Måttlig | Måttlig | Hög     | Måttlig | 22 %            |
| Simpson et al. 2015  | [22]     | Låg | Låg | Måttlig | Låg     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 30 %            |
| Back et al. 2023     | [23]     | Låg | Låg | Låg     | Låg     | Låg     | Låg     | Låg     | 31 %            |

*D1 = Randomisering*

D2 = Avvikelse från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv



*Evidensgradering enligt GRADE*

Effektmåttet: Minskad alkoholkonsumtion

Jämförelse: Alfa-1-antagonist vs placebo, PTSD och alkoholberoende

| Design                                                                                                           | Alternativ                                                                                                   | Antal           | Kommentar                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studiedesign                                                                                                     | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | 3 RCT           | Totalt 267 deltagare                                                                                                                               |
| Kriterier                                                                                                        | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                                                          |
| Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias) | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | –1              | Risk för bias, bortfall över 30 % i två studier och över 20 % i en studie.                                                                         |
| Bristande överförbarhet (indirekt evidens)                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | –1              | I två av tre studier utgörs populationen av militärveteraner och har dessutom en låg andel kvinnor (#413, #617).                                   |
| Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) | 0               |                                                                                                                                                    |
| Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)                                                  | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2)                | –1              | Oklart om effekten är helt skild från nolleffekt.                                                                                                  |
| Hög sannolikhet för publikationsbias                                                                             | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                                         | 0               |                                                                                                                                                    |
| Räcker summan av smärre brister till nedgradering?                                                               | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                                | 0               |                                                                                                                                                    |
| Övriga kommentarer                                                                                               |                                                                                                              |                 |                                                                                                                                                    |
| Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet                                                      | Hög (⊕⊕⊕⊕)<br>Måttlig (⊕⊕⊕○)<br>Låg (⊕⊕○○)<br>Mycket låg (⊕○○○)                                              | –3              | Det går inte att bedöma om behandling med alfa-1-antagonist vid PTSD och samtidigt alkoholberoende minskar alkoholkonsumtion, jämfört med placebo. |

## PTSD och alkoholberoende, Alfa1-antagonist jämfört med placebo – *PTSD-symtom*

| Studie                      | Antal deltagare | Utfallsmått                                  | Riktning på effekt                                                                                                                                                                                                                          | Total effekt                                        |
|-----------------------------|-----------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Jämförelse</b>           |                 |                                              | ▲▲△: positiv effekt<br>▼▼▽: negativ effekt<br>◀▶: ingen effektskillnad<br><b>Svart fyllning:</b> statistiskt signifikant effekt<br><b>Blå fyllning:</b> statistiskt icke-signifikant effekt<br><b>Utan fyllning:</b> signifikans ej angiven | Projektgruppens bedömning av total effekt i studien |
| <b>[Referens]</b>           |                 |                                              |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                     |
| <b>Petrakis et al. 2013</b> | n=96            | CAPS-IV, total score                         | ◀▶                                                                                                                                                                                                                                          | ◀▶                                                  |
| Prazosin vs placebo         |                 |                                              |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                     |
| [21]                        |                 |                                              |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                     |
| <b>Simpson et al. 2015</b>  | n=30            | PTSD Checklist-Civilian version, total score | ◀▶                                                                                                                                                                                                                                          | ◀▶                                                  |
| Prazosin vs placebo         |                 |                                              |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                     |
| [22]                        |                 |                                              |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                     |
| <b>Back et al. 2023</b>     | n=141           | CAPS-IV, total score                         | ◀▶                                                                                                                                                                                                                                          | ◀▶                                                  |
| Doxazosin vs placebo        |                 |                                              |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                     |
| [23]                        |                 |                                              |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                     |

**PTSD** = Posttraumatic stress disorder; **CAPS-IV** = Clinician Administered PTSD Scale IV; **PSS-I** = PTSD Symptom Scale-Interview Version.

### 1.1.1.1.18 Sammanfattning:

### 1.1.1.1.19 Tre studier visar ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupp och kontrollgrupp

**[21]:** CAPS-IV, medelvärde vid behandlingsslut (SD): I: 37,94 (37,62), C: 37,93 (41,13), Test för gruppskillnad:  $p=0,16$ . **[22]:** 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. **[23]:** CAPS-IV, medelvärde vid behandlingsslut (SD): I: 26,5 (1,72), C: 25,8 (1,70), Test för gruppskillnad:  $p=0,84$

### Risk för Bias

| Studie               | Referens | D1  | D2  | D3      | D4      | D5      | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|----------------------|----------|-----|-----|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------|
| Petrakis et al. 2016 | [21]     | Låg | Låg | Låg     | Måttlig | Måttlig | Hög     | Måttlig | 22 %            |
| Simpson et al. 2015  | [22]     | Låg | Låg | Måttlig | Låg     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 30 %            |
| Back et al. 2023     | [23]     | Låg | Låg | Låg     | Låg     | Låg     | Låg     | Låg     | 31 %            |

D1 = Randomisering

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

### Evidensgradering enligt GRADE

#### 1.1.1.1.20 Effektmåttet: Minskade PTSD-symtom vid behandlingsslut

Jämförelse: Alfa1-antagonist jämfört med placebo, PTSD och alkoholberoende

| Design                                                                                                                  | Alternativ                                                                                                   | Antal           | Kommentar                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studiedesign                                                                                                            | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | 3 RCT           | Totalt 267 deltagare                                                                                                                         |
| Kriterier                                                                                                               | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                                                    |
| <b>Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)</b> | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | –1              | Risk för bias, bortfall mellan 20–30 %.                                                                                                      |
| <b>Bristande överförbarhet (indirekt evidens)</b>                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | –1              | I två av tre studier utgörs populationen av militärveteraner och har dessutom en låg andel kvinnor [21, 23].                                 |
| <b>Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) |                 |                                                                                                                                              |
| <b>Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2)                | –1              | Ingen tydlig effekt.                                                                                                                         |
| <b>Hög sannolikhet för publikationsbias</b>                                                                             | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                                         | 0               |                                                                                                                                              |
| <b>Räcker summan av smärre brister till nedgradering?</b>                                                               | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                                | 0               |                                                                                                                                              |
| Övriga kommentarer                                                                                                      |                                                                                                              |                 |                                                                                                                                              |
| <b>Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet</b>                                                      | <b>Hög</b> (⊕⊕⊕⊕)<br><b>Måttlig</b> (⊕⊕⊕○)<br><b>Låg</b> (⊕⊕○○)<br><b>Mycket låg</b> (⊕○○○)                  | –3              | Det går inte att bedöma om behandling med alfa-1-antagonist vid PTSD och samtidigt alkoholberoende minskar PTSD-symtom, jämfört med placebo. |

PTSD = Posttraumatic stress disorder; RCT = Randomized Controlled Trial.

## Alkoholberoende och psykisk sjukdom, Naltrexon jämfört med placebo – *alkoholkonsumtion*

| Studie                                                                                                                           | Antal deltagare | Utfallsmått                                                                                           | Riktning på effekt                                                                                                                                                                                                                          | Total effekt                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Jämförelse</b><br><b>[Referens]</b>                                                                                           |                 |                                                                                                       | ▲▲△: positiv effekt<br>▼▼▽: negativ effekt<br>◀▶: ingen effektskillnad<br><b>Svart fyllning:</b> statistiskt signifikant effekt<br><b>Blå fyllning:</b> statistiskt icke-signifikant effekt<br><b>Utan fyllning:</b> signifikans ej angiven | Projektgruppens bedömning av total effekt i studien |
| <b>Foa et al. 2013</b><br><br>Naltrexon med eller utan exponeringsterapi vs placebo med eller utan exponeringsterapi<br><br>[24] | n=165           | Per cent of days drinking                                                                             | ▲                                                                                                                                                                                                                                           | ▲                                                   |
| <b>Petrakis et al. 2004</b><br><br>Naltrexon vs placebo<br><br>[25]                                                              | n=31            | Drinking days, Heavy drinking days, Number of drinks                                                  | ▲▲▲                                                                                                                                                                                                                                         | ▲                                                   |
| <b>Petrakis et al. 2005</b><br><br>Jämförelse a: Naltrexon vs placebo<br><br>[26]                                                | n=123           | Consecutive abstinent Days, % abstinent days, % heavy drinking days, Participants 100% abstinent, GGT | ▲▲▲▲▼                                                                                                                                                                                                                                       | ▲ <sup>1</sup>                                      |
| <b>Petrakis et al. 2005 Jämförelse b:</b><br><br>Naltrexon + oblidad disulfiram vs placebo + oblidad disulfiram<br><br>[26]      | n=131           | Consecutive abstinent Days, % abstinent days, % heavy drinking days, Participants 100% abstinent, GGT | ▲▲▼▼◀▶                                                                                                                                                                                                                                      | ◀▶ <sup>1</sup>                                     |
| <b>Pettinati et al. 2010 Jämförelse a:</b><br><br>Naltrexon vs placebo<br><br>[5]                                                | n=88            | Total abstinence from alcohol during treatment, Time (days) to Relapse to Heavy Drinking              | ▲▲                                                                                                                                                                                                                                          | ▲ <sup>1</sup>                                      |

|                                              |      |                                                                                          |     |                |
|----------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------|
| <b>Pettinati et al. 2010 Jämförelse b:</b>   | n=82 | Total abstinence from alcohol during treatment, Time (days) to Relapse to Heavy Drinking | ▲ ▲ | ▲ <sup>1</sup> |
| Naltrexon + sertralin vs placebo + sertralin |      |                                                                                          |     |                |
| [5]                                          |      |                                                                                          |     |                |

*GGT = gamma glutamyl transferase.*

<sup>1</sup> Signifikansberäkning för parvis jämförelse saknas i originalstudien, utförd av SBU

#### 1.1.1.1.21 Sammanfattning:

För tre jämförelser i tre studier visade resultaten för alkoholkonsumtion, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt signifikant positiv effekt av behandling [5, 24, 25] (5b).

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 [5, 26] (5a,26a).

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 [26] (26b).

#### *Risk för Bias*

| Studie                | Referens | D1      | D2      | D3      | D4      | D5      | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|-----------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------|
| Foa et al. 2013       | [24]     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Låg     | Låg     | Måttlig | Måttlig | 32 %            |
| Petrakis et al. 2004  | [25]     | Måttlig | Låg     | Låg     | Låg     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 16 %            |
| Petrakis et al. 2005  | [26]     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Låg     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 35 %            |
| Pettinati et al. 2010 | [5]      | Låg     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 43 %            |

*D1 = Randomisering*

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

## Evidensgradering enligt GRADE

### 1.1.1.1.22 Effektmåttet: Minskad alkoholkonsumtion

Jämförelse: Naltrexon jämfört med placebo, Alkoholberoende och psykisk sjukdom

| Design                                                                                                           | Alternativ                                                                                                   |                 | Kommentar                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studiedesign                                                                                                     | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | 4 RCT           | 4 studier, 6 jämförelser. Totalt 620 deltagare.                                                                         |
| Kriterier                                                                                                        | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                               |
| Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias) | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | –1              | Två studier har bortfall över 30 % och en studie har bortfall över 40 %, samt brister i andra risk för bias-domäner.    |
| Bristande överförbarhet (indirekt evidens)                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (–1)<br>Mycket allvarliga brister (–2)      | 0               | Veteraner ingår i en del studier men bedöms inte påverka överförbarheten                                                |
| Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (–1)<br>Mycket stor heterogenitet (–2) | 0               |                                                                                                                         |
| Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)                                                  | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (–1)<br>Mycket oprecisa data (–2)                | –1              | Oklart om effekten är helt skild från nolleffekt.                                                                       |
| Hög sannolikhet för publikationsbias                                                                             | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (–1)                                         | 0               |                                                                                                                         |
| Räcker summan av smärre brister till nedgradering?                                                               | Nej (inget avdrag)<br>Ja (–1)                                                                                | 0               |                                                                                                                         |
| Övriga kommentarer                                                                                               |                                                                                                              |                 |                                                                                                                         |
| Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet                                                      | Hög (⊕⊕⊕⊕)<br>Måttlig (⊕⊕⊕○)<br>Låg (⊕⊕○○)<br>Mycket låg (⊕○○○)                                              | –2              | Naltrexonbehandling vid alkoholberoende och samtidig psykisk sjukdom kan minska alkoholkonsumtion, jämfört med placebo. |

RCT = Randomized Controlled Trial.

## Alkoholberoende och psykisk sjukdom, Naltrexon jämfört med placebo – *psykiatriska symtom*

| Studie                                                                                                                       | Antal deltagare | Utfallsmått                                                                                                                                          | Riktning på effekt                                                                                                                                                                                                                          | Total effekt                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Jämförelse</b><br><b>[Referens]</b>                                                                                       |                 |                                                                                                                                                      | ▲▲▲: positiv effekt<br>▼▼▼: negativ effekt<br>◀▶: ingen effektskillnad<br><b>Svart fyllning:</b> statistiskt signifikant effekt<br><b>Blå fyllning:</b> statistiskt icke-signifikant effekt<br><b>Utan fyllning:</b> signifikans ej angiven | Projektgruppens bedömning av total effekt i studien                                                                          |
| <b>Foa et al. 2013</b><br><br>Naltrexon med eller utan exponeringsterapi vs placebo med eller utan exponeringsterapi<br>[24] | n=165           | PTSD severity (PSS-I)                                                                                                                                | ▲                                                                                                                                                                                                                                           | ▲ <sup>1</sup><br><br>Riktningen har fyra armar men huvudeffekten av naltrexon (oavsett annan behandling) beräknas i studien |
| <b>Petrakis et al. 2004</b><br><br>Naltrexon vs placebo<br>[25]                                                              | n=31            | PANSS: General psychopathology, positive symptoms, negative symptoms                                                                                 | ◀▶◀▶◀▶                                                                                                                                                                                                                                      | ◀▶ <sup>2</sup><br><br>Riktningen på slutvärden och förändringsvärden pekar åt olika mått för utfallen. Inga är signifikanta |
| <b>Petrakis et al. 2005 Jämförelse a:</b><br><br>Naltrexon vs placebo<br>[26]                                                | n=123           | BDI score: depression, anxiety, global severity index, interpersonal severity, somatization. Obsessive-Compulsive, phobic anxiety, paranoid ideation | ▼▼▼▼▼▼▼▼                                                                                                                                                                                                                                    | ▼ <sup>3</sup><br><br>Standardavvikelse saknas                                                                               |
| <b>Petrakis et al. 2005 Jämförelse b:</b><br><br>Naltrexon + oblidad disulfiram vs placebo + oblidad disulfiram              | n=131           | BDI score: depression, anxiety, global severity index, interpersonal severity, somatization. Obsessive-Compulsive, phobic anxiety,                   | △△△△△▼▼▼                                                                                                                                                                                                                                    | ◀▶ <sup>3</sup><br><br>Standardavvikelse saknas                                                                              |

| Studie                                                                                             | Antal deltagare | Utfallsmått                                                            | Riktning på effekt                                                                                                                                                                                                                          | Total effekt                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jämförelse<br>[Referens]                                                                           |                 |                                                                        | ▲▲△: positiv effekt<br>▼▼▽: negativ effekt<br>◀▶: ingen effektskillnad<br><b>Svart fyllning:</b> statistiskt signifikant effekt<br><b>Blå fyllning:</b> statistiskt icke-signifikant effekt<br><b>Utan fyllning:</b> signifikans ej angiven | Projektgruppens bedömning av total effekt i studien                                                      |
| [26]                                                                                               |                 | paranoid ideation                                                      |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |
| <b>Pettinati et al. 2010 Jämförelse a:</b><br>Naltrexon vs Placebo<br>[5]                          | n=88            | No depression at endpoint (remission), depressive symptoms at endpoint | ▲▲                                                                                                                                                                                                                                          | ▲ <sup>4</sup><br><br>Signifikansberäkning för parvis jämförelse saknas i originalstudien, utförd av SBU |
| <b>Pettinati et al. 2010 Jämförelse b:</b><br>Naltrexon + sertraline vs placebo + sertralin<br>[5] | n=82            | No depression at endpoint (remission), depressive symptoms at endpoint | ▲▲                                                                                                                                                                                                                                          | ▲ <sup>4</sup><br><br>Signifikansberäkning för parvis jämförelse saknas i originalstudien, utförd av SBU |

**PTSD** = Posttraumatic stress disorder; **PSS-I** = PTSD Symptom Scale-Interview Version; **PANSS** = PTSD Symptom Scale-Interview Version; **BDI** = Beck Depression Inventory.

<sup>1</sup> Riktningen har fyra armar men huvudeffekten av naltrexon (oavsett annan behandling) beräknas i studien

<sup>2</sup> Riktningen på slutvärden och förändringsvärden pekar åt olika mått för utfallen. Inga är signifikanta

<sup>3</sup> Standardavvikelser saknas

<sup>4</sup> Signifikansberäkning för parvis jämförelse saknas i originalstudien, utförd av SBU

#### 1.1.1.1.23 Sammanfattning:

För jämförelser i en studie visade resultaten för psykiatriska symtom, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt signifikant positiv effekt av behandling [5].

För två jämförelser i två studier visade resultaten för psykiatriska symtom, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant positiv effekt av behandling [5, 24].

För en jämförelse i en studie visade resultaten för psykiatriska symtom, mätt med olika mått, totalt sett på en statistiskt icke-signifikant negativ effekt av behandling [26].

För två jämförelser i två studier hade resultaten för psykiatriska symtom, mätt med olika mått, totalt sett ingen tydlig riktning och skillnaden var inte statistiskt signifikant [25, 26].



*Risk för Bias*

| Studie                | Referens | D1      | D2      | D3      | D4      | D5      | D6      | Totalt  | Studie-bortfall |
|-----------------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------|
| Foa et al. 2013       | [24]     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Låg     | Låg     | Måttlig | Måttlig | 32 %            |
| Petrakis et al. 2004  | [25]     | Måttlig | Låg     | Låg     | Låg     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 16 %            |
| Petrakis et al. 2005  | [26]     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Låg     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 35 %            |
| Pettinati et al. 2010 | [5]      | Låg     | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | Måttlig | 43 %            |

*D1 = Randomisering*

D2 = Avvikelser från planerade interventioner

D3 = Bortfall

D4 = Mätning av utfall

D5 = Rapportering

D6 = Jäv

### Evidensgradering enligt GRADE

#### 1.1.1.1.24 Effektmåttet: Minskade psykiatriska symtom vid behandlingsslut

Jämförelse: Naltrexon jämfört med placebo, Alkoholberoende och psykisk sjukdom

| Design                                                                                                                  | Alternativ                                                                                                   | Antal           | Kommentar                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studiedesign                                                                                                            | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | 4 RCT           | 4 studier, 6 jämförelser. Totalt 620 deltagare.                                                                                                  |
| Kriterier                                                                                                               | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                                                        |
| <b>Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)</b> | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (-1)<br>Mycket allvarliga brister (-2)      | -1              | Två studier har bortfall över 30 % och en studie har bortfall över 40 %, samt brister i andra risk för bias-domäner.                             |
| <b>Bristande överförbarhet (indirekt evidens)</b>                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (-1)<br>Mycket allvarliga brister (-2)      | 0               |                                                                                                                                                  |
| <b>Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (-1)<br>Mycket stor heterogenitet (-2) | 0               | Veteraner ingår i en del studier men bedöms inte påverka överförbarheten.                                                                        |
| <b>Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Oprecisa data (-1)<br>Mycket oprecisa data (-2)                | -2              | Ingen tydlig effekt.                                                                                                                             |
| <b>Hög sannolikhet för publikationsbias</b>                                                                             | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (-1)                                         | 0               |                                                                                                                                                  |
| <b>Räcker summan av smärre brister till nedgradering?</b>                                                               | Nej (inget avdrag)<br>Ja (-1)                                                                                | 0               |                                                                                                                                                  |
| Övriga kommentarer                                                                                                      |                                                                                                              |                 |                                                                                                                                                  |
| <b>Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet</b>                                                      | <b>Hög</b> (⊕⊕⊕⊕)<br><b>Måttlig</b> (⊕⊕⊕○)<br><b>Låg</b> (⊕⊕○○)<br><b>Mycket låg</b> (⊕○○○)                  | -3              | Det går inte att bedöma om naltrexonbehandling vid alkoholberoende och samtidig psykisk sjukdom minskar psykiatriska symtom jämfört med placebo. |

RCT = Randomized Controlled Trial.

**Evidensgradering enligt GRADE**

Effektmåttet: Ingen ökning av psykiatriska symtom vid behandlingsslut

Jämförelse: Naltrexon jämfört med placebo, Alkoholberoende och psykisk sjukdom

| Design                                                                                                                  | Alternativ                                                                                                   | Antal           | Kommentar                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studiedesign</b>                                                                                                     | RCT (⊕⊕⊕⊕)                                                                                                   | <b>4 RCT</b>    | 4 studier, 6 jämförelser. Totalt 620 deltagare.                                                                                         |
| Kriterier                                                                                                               | Alternativ                                                                                                   | Ange ev. avdrag | Kommentar                                                                                                                               |
| <b>Brister i studiernas tillförlitlighet (selektions-, exponerings-, bortfalls-, bedömnings- och rapporteringsbias)</b> | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (-1)<br>Mycket allvarliga brister (-2)      | <b>-1</b>       | Två studier har bortfall över 30 % och en studie har bortfall över 40 %, samt brister i andra risk för bias-domäner.                    |
| <b>Bristande överförbarhet (indirekt evidens)</b>                                                                       | Inget avdrag<br>Vissa brister (ev. avdrag)<br>Allvarliga brister (-1)<br>Mycket allvarliga brister (-2)      | <b>0</b>        |                                                                                                                                         |
| <b>Bristande överensstämmelse mellan studier (Heterogena resultat)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Viss heterogenitet (ev. avdrag)<br>Stor heterogenitet (-1)<br>Mycket stor heterogenitet (-2) | <b>0</b>        | Veteraner ingår i en del studier men bedöms inte påverka överförbarheten                                                                |
| <b>Bristande precision (Stor osäkerhetsmarginal runt effektmåttet)</b>                                                  | Inget avdrag<br>Vissa problem (ev. avdrag)<br>Opresisa data (-1)<br>Mycket opresisa data (-2)                | <b>-1</b>       | Kan inte helt utesluta att det hypotetiska konfidensintervallet av effekten korsar gränsen för negativ effekt.                          |
| <b>Hög sannolikhet för publikationsbias</b>                                                                             | Inget avdrag<br>Vissa risker (ev. avdrag)<br>Stor risk för bias (-1)                                         | <b>0</b>        |                                                                                                                                         |
| <b>Räcker summan av smärre brister till nedgradering?</b>                                                               | Nej (inget avdrag)<br>Ja (-1)                                                                                | <b>0</b>        |                                                                                                                                         |
| <b>Övriga kommentarer</b>                                                                                               |                                                                                                              |                 |                                                                                                                                         |
| <b>Summering av det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet</b>                                                      | <b>Hög</b> (⊕⊕⊕⊕)<br><b>Måttlig</b> (⊕⊕⊕○)<br><b>Låg</b> (⊕⊕○○)<br><b>Mycket låg</b> (⊕○○○)                  | <b>-2</b>       | <b>Naltrexonbehandling vid alkoholberoende och samtidig psykisk sjukdom verkar inte ha någon negativ effekt på psykiatriska symtom.</b> |

RCT = Randomised Controlled Trial.

## Referenser

1. 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.0000000000000287>.
2. 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>.
3. 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>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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': *Addiction*. 2014;109(3):440-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/add.12369>.
7. 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>.
8. 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>.
9. 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.
10. 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).
11. 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>.
12. 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.
13. 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>.
14. 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>.
  15. 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>.
  16. 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).
  17. Kleber HD, Weismann MM, Rounsaville BJ. Imipramine as treatment for depression in addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(6):649-53.
  18. 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>.
  19. 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>.
  20. 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>.
  21. 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>.
  22. 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>.
  23. 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. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2023;84(2):08. Available from: <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.4088/JCP.21m14367>.
  24. Foa EB, Yuskos 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>.
  25. 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>.
  26. 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>.