

Prosjektplan for Nedtrapping av buprenorfin eller metadon for gravide i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)

Prosjektnummer: RL 023

Plan utarbeidet: April 2018

Kort tittel

Nedtrapping for gravide i LAR

Kort ingress

Vi har fått i oppdrag av Helsedirektoratet å utarbeide en systematisk oversikt om effekter for mor og barn av nedtrapping av vedlikeholdsbehandling med metadon eller buprenorfin under svangerskapet.

Kort beskrivelse/sammendrag

Norske fagfolk er uenige i spørsmålet om hvorvidt kvinner som blir gravide mens de er i legemiddelassistert rehabilitering (LAR), bør få trappet ned vedlikeholdsmedikamentet (metadon eller buprenorfin), eller om de bør fortsette med vedlikeholdsbehandlingen. Vi skal oppsummere forskning om effekter for mor og barn av nedtrapping sammenliknet med fortsatt vedlikeholdsbehandling under svangerskapet.

English:

Title: Tapering from buprenorphine or methadone for pregnant women in opioid maintenance treatment (OMT)

Short title: Tapering for pregnant women in opioid maintenance treatment (OMT)

Norwegian Institute of Public Health has been commissioned by the Norwegian Directorate of Health to carry out a systematic review of effects of methadone or buprenorphine tapering during pregnancy.

Norwegian experts disagree in the question of whether women who become pregnant during opioid maintenance treatment (OMT), should have their OMT drug (methadone or buprenorphine) tapered, or whether they should continue maintenance treatment. We will systematically summarise research of effects for mother and child of tapering compared to continued maintenance treatment during pregnancy.

Prosjektkategori og oppdragsgiver

Produkt (programområde): Systematisk oversikt

Tematisk område: Opiatavhengighet

Oppdragsgiver: Helsedirektoratet v/Caroline Hodt-Billington

Prosjektledelse og medarbeidere

Prosjektleder: Hege Kornør

**Prosjektansvarlig
(gruppeleder):** Kjetil Brurberg

Interne medarbeidere: Gerd Flodgren, Annhild Mosdøl, Hilde Strømme, Hilde Holte

**Eksterne medarbeidere
og fagfeller:**

- Det er ikke planlagt å involvere eksterne prosjektmedarbeidere
 - Eksterne fagfeller oppnevnt av Helsedirektoratet: Gabrielle Welle-Strand (Helsedirektoratet), Fatemeh Chalabianloo (Haukeland universitetssjukehus), Yngvar Thorjussen (Borgestadklinikken)
 - Intern fagfelle: Marte Handal (område for psykisk og fysisk helse, FHI)
-

**Plan for erstatning ved
prosjektdeltakers fravær:** Prosjektet har et tilstrekkelig antall deltakere.

Oppdraget

Helsedirektoratet skal revidere «Nasjonal faglig retningslinje for gravide i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)». I den forbindelse har vi fått i oppdrag å utarbeide en systematisk oversikt om effekter av nedtrapping av vedlikeholdsbehandling med metadon eller buprenorfin under svangerskapet. Den systematiske oversikten skal inngå i kunnskapsgrunnlaget for den reviderte retningslinjen.

Mål

Hensikten med dette prosjektet er å besvare følgende problemstillinger:

1. Hva er effektene for mor og barn av nedtrapping av metadon eller buprenorfin sammenliknet med fortsatt vedlikeholdsbehandling under svangerskapet?
2. Hvordan går det med mor og barn når vedlikeholdsbehandlingen trappes ned under svangerskapet?

Bakgrunn

Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er et tiltak for mennesker med opiatavhengighetssyndrom (kode F11.2 i det internasjonale klassifiseringssystemet ICD-10). Hensikten med tiltaket er å skape et helhetlig rehabiliteringsløp der vedlikeholdsbehandling i form av stabilisering med hjelp av langtidsvirkende opioider (enten metadon eller buprenorfin) er et viktig deltiltak. Vedlikeholdsbehandlingen reduserer bruk av illegale rusmidler og holder pasientene i behandling lenger enn ikke-medikamentell behandling (1;2). Behandlingen kan også redusere overdosedødelighet, kriminalitet og HIV-smitte (1;3;4). Et viktig mål med LAR er dessuten å øke pasientenes evne til å nyttiggjøre seg andre nødvendige tiltak, for eksempel annen helsehjelp og sosiale tjenester rettet mot bolig, utdanning og arbeid. For gravide er særlig bedret ernæringsstatus, mindre prostitusjon, misbruk og vold, og færre infeksjoner viktige mål med tiltaket. I de aller fleste tilfeller varer vedlikeholdsbehandlingen livet ut fordi risikoen for tilbakefall til heroinbruk og relaterte livsvansker er stor hvis behandlingen avsluttes (5).

Ved utgangen av 2016 fikk 7554 personer LAR i Norge (6). Pasientenes gjennomsnittsalder var 44 år, og 30 prosent (2266) var kvinner. De siste ti årene har antallet barn født av kvinner i LAR ifølge tall fra Medisinsk fødselsregistervariert mellom 30 og 60 per år. I 2015 ble det født 25 barn av kvinner i LAR.

Den eksisterende nasjonale faglige retningslinjen for gravide i LAR (7) anbefaler, i likhet med internasjonale retningslinjer (8-10), å opprettholde vedlikeholdsdoseringen av buprenorfin eller metadon for gravide LAR-pasienter. Eventuelt anbefaler retningslinjene å øke dosen fordi halveringstiden til medikamentene øker hos gravide (11). Når den norske retningslinjen nå skal revideres, er anbefalingene om fortsatt vedlikeholdsbehandling blant dem som skal vurderes på nytt. Mye av bakgrunnen for revideringen er uenighet blant norske fagfolk om hvorvidt fordelene ved vedlikeholdsbehandling for gravide kvinner oppveier ulempene for barnet.

Den vanligste uønskete effekten av buprenorfin og metadon hos barnet er neonatalt abstinenssyndrom (NAS). Mellom 40 prosent og 90 prosent av nyfødte som har vært eksponert for buprenorfin eller metadon i fosterlivet får abstinenssymptomer når tilførselen av LAR-medikamentet brått stopper opp ved fødsel (12). Nyfødte med NAS er urolige, skriker mye og er vanskelig å trøste. De er overfølsomme for lys, lyd og berøring. Disse symptomene er forbigående, og kan behandles. Andre mulige virkninger på barnet er økt risiko for prematur fødsel, og lavere fødselsvekt og hodeomkrets (13).

Når det gjelder mulige kognitive og psykomotoriske skadevirkninger hos barna på lang sikt, gir forskningen et utydelig bilde (14;15). Noen studier viser skjevheter i den kognitive og psykomotoriske utviklingen hos eksponerte barn, mens andre studier viser normal utvikling. Mye av problemet med denne forskningen er å identifisere årsaksfaktorer, da en rekke forskjellige faktorer påvirker fosteret under graviditeten og barnet etter fødsel. Kvinner med opiatavhengighet har ofte store psykososiale utfordringer selv om de er i LAR, og mange bruker andre, ikke-opioide stoffer som også kan ha en betydning for fosterets og barnets utvikling. Det er derfor viktig at studiene kontrollerer for slike forhold.

Selv om langtidsvirkningene for barn som har vært utsatt for metadon eller buprenorfin i fosterlivet er uklare, ville det ideelle for barnet være å unngå en slik eksponering. Uten

eksponering for opioider ville barnet åpenbart ikke kunne få opioidrelaterte skader. Men dette betyr ikke nødvendigvis at det beste for barnet ville være å redusere mors metadon- eller buprenorfindoser, eller å avslutte vedlikeholdsbehandlingen helt under svangerskapet. Vi mangler kunnskap om hvilken risiko nedtrapping innebærer for mor og barn. Hvis nedtrapping f.eks. øker stress, rusmiddelbruk og overdoserisiko hos mor, kan dette få uønskete konsekvenser for barnet, både før og etter fødsel. Dessuten kan nedtrapping innebære en risiko for intrauterint abstinenssyndrom (IAS), med potensielt svært skadelige effekter for fosteret (16). Det vil altså være en viktig avveining om barnet er bedre tjent med at mor fortsetter vedlikeholdsbehandlingen med opprettholdt dose. Denne systematiske oversikten har som hensikt å sammenlikne effekter av nedtrapping med effekter av fortsatt vedlikeholdsbehandling.

Metoder og arbeidsform

Litteratursøk

En forskningsbibliotekar utvikler søkestrategien med innspill fra prosjektgruppen. En annen forskningsbibliotekar fagfelleverderer søkestrategien. Endelig søkestrategi publiseres som vedlegg til ferdig rapport. Litteratursøket vil ikke avgrenses med hensyn til publiseringsår eller språk.

Vi vil søke systematisk i følgende databaser:

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

I tillegg vil vi bruke Helsedirektoratets rapport *What is the knowledge base for tapering from methadone or buprenorphine during pregnancy?* som kilde for å identifisere relevante studier.

Inklusjonskriterier

Populasjon:	Kvinner som blir gravide mens de er i vedlikeholdsbehandling med metadon eller buprenorfin for opiatavhengighet
Behandling:	Reduksjon i metadon- eller buprenorfindose, lav vedlikeholdsdose, seponering
Sammenlikning:	Uendret eller økt metadon- eller buprenorfindose, høy vedlikeholdsdose
Utfall hos kvinnen:	Stoff-, alkohol- og tobakksbruk, ikke-foreskrevet medikamentbruk, abstinenssymptomer, overdose/død, psykososial fungering, stress, retensjon, livskvalitet, somatiske og psykiatriske symptomer og sykdommer (inkl. mottatt behandling for disse), provosert abort, omsorgsrett for barn, ernæring, oppfølging av svangerskapsomsorg
Utfall hos fosteret:	Intrauterint abstinenssyndrom (IAS), stressymptomer, vekst, død

- Utfall hos barnet: Neonatalt abstinenssyndrom (NAS), fødselsvekt/-lengde, hodeomkrets, gestasjonsalder, prematuritet, kognitiv/nevropsykologisk utvikling, psykososial fungering, APGAR-skår, medfødte misdannelser, lengde på sykehusopphold, sykелighet, død
- Setting: Døgninstitusjon eller poliklinikk (inkl. primærhelsetjenesten), frivillig eller tvangstiltak
- Studiedesign: Systematiske oversikter av høy kvalitet. For å betegnes som en systematisk oversikt må oversikten ha brukt systematiske og eksplisitte metoder for å identifisere, velge ut og kritisk vurdere relevant forskning, samt for å innsamle og analysere data fra studiene som er inkludert i oversikten. Hvis vi finner flere systematiske oversikter som dekker én og samme problemstilling, inkluderer vi den mest oppdaterte av høyest kvalitet. Hvis vi ikke finner systematiske oversikter som dekker våre inklusjonskriterier, inkluderer vi primærstudier med følgende studiedesign for problemstilling 1:
- Randomiserte kontrollerte studier
 - Ikke-randomiserte kontrollerte studier
 - Kontrollerte før-og-etter-studier
 - Kasus-kontrollstudier.

For problemstilling 2 inkluderer vi:

- Kohortstudier
- Kasusserier med minst to kasus.

Eksklusjonskriterier:

- Nedtrapping under narkose
- Avgiftning fra illegale opioider vha metadon eller buprenorfin
- Kommentarer, editorials, letters, konferanseabstracts, protokoller og andre korte formidlingsformer som ikke inneholder resultater i fulltekst

Utvelgelse av studier

To medarbeidere fra prosjektgruppen gjør uavhengige vurderinger av tittel og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Vi bestiller potensielt relevante referanser i fulltekst, og gjør uavhengige vurderinger av hvorvidt studiene skal inkluderes. Ved uenighet trekker vi en tredje prosjektmedarbeider inn for om mulig å bidra til konsensus. Vi bruker et elektronisk verktøy (Covidence eller Rayyan) i utvelgelsesprosessen.

Dataauthenting

Én av prosjektmedarbeiderne henter ut følgende data fra de inkluderte studiene:

- Studien (design, referanse, land og årstall når studien ble gjennomført)
- Deltakerne
 - Kvinner (antall, alder, utdanning, yrkesstatus, sivilstatus, opiatavhengighetens varighet, bruk av rusmidler og tobakk, bruk av andre legemidler enn metadon/buprenorfin, komorbiditet, livssituasjon)
 - Barn (antall, alder ved måletidspunkt, kjønn, bosituasjon)

- Nedtrapping (legemiddel, vedlikeholdsdose, vedlikeholdsbehandlingens varighet før graviditet, nedtrappingsregime, setting, gestasjonsuke/trimester)
- Kun for problemstilling 1: Vedlikeholdsbehandling (legemiddel, vedlikeholdsdose, vedlikeholdsbehandlingens varighet, setting)
- Samtidige tiltak, f.eks. psykoterapi, psykososiale tjenester
- Utfall (målemetode, måletidspunkt(er), utfallsmål, frafall)

En annen prosjektmedarbeider sjekker at dataauthenticeringen stemmer.

Kvalitetsvurdering av studier

Vi vurderer den metodiske kvaliteten av oversiktene og enkeltstudiene ved hjelp av sjekklister i håndboka Slik oppsummerer vi forskning (17). Valg av sjekklister vil følge studiedesign. To medarbeidere gjør denne kvalitetsvurderingen for intern validitet, uavhengig av hverandre. Ved uenighet trekker vi en tredje prosjektmedarbeider inn for å bidra til enighet.

Analysar

For å svare på problemstilling 1 bruker vi resultater fra systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte studier og ikke-randomiserte kontrollerte studier. Vi bruker ikke-kontrollerte studier for å svare på problemstilling 2.

Dersom vi finner relevante systematiske oversikter av høy kvalitet vil vi viderefremde resultatene i dem uten å utføre egne analyser. Dersom resultater for problemstilling 1 allerede er gradert ved bruk av GRADE vil vi vurdere deres gradering, ellers vil vi gradere selv slik beskrevet under.

For problemstilling 1 sammenstiller resultatene fra inkluderte studier i metaanalyser der det er mulig. Det vil si at studiene må være tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon, sammenlikning og utfallsmål. Der vi finner tilstrekkelig datagrunnlag, utfører vi subgruppeanalyser basert på behandlingssetting (døgninstitusjon/poliklinikk, tvang/frivillig nedtrapping), LAR-legemiddel (metadon/buprenorfin), yrkesstatus (sysselsatt/ikke sysselsatt), vedlikeholdsbehandlingens varighet før graviditet (+/- 6 måneder), rusmiddelbruk (ja/nei), tobakksbruk (ja/nei) og kontrollbetingelse. For dikotome utfall, som overdosedødsfall, beregner vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For dikotome utfall i kasus-kontrollstudier beregner vi odds ratio (OR) med 95 % KI. For kontinuerlige utfall, som hodeomkrets, beregner vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference; MD) der utfallsmålene er målt på samme skala, og standardiserte gjennomsnittsforskjeller (standardised mean difference; SMD) der utfallsmålene er målt på ulik skala. Også for kontinuerlige utfall vil vi beregne 95 % KI. Vi bruker random effekt-modellen i analysene. Hvis ikke-randomiserte kontrollerte studier oppgir både justerte og ujusterte effektestimater, velger vi å bruke de justerte estimatene. Vi beregner også RR, OR, MD og SMD med 95 % KI for enkeltstudier der forskerne ikke har oppgitt disse selv. Alle analyser utføres i programvaren Review Manager (RevMan).

For problemstilling 2 gjengir vi resultatene fra inkluderte studier narrativt i tekst og tabeller.

Vurdering av tillit til effektestimater

Vi vurderer vår tillit til resultatene for problemstilling 1 ved hjelp av Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Vurderingen gjøres av to personer, uavhengig av hverandre. Vi bruker dataverktøyet [Guideline Development Tool \(GDT\)](#).

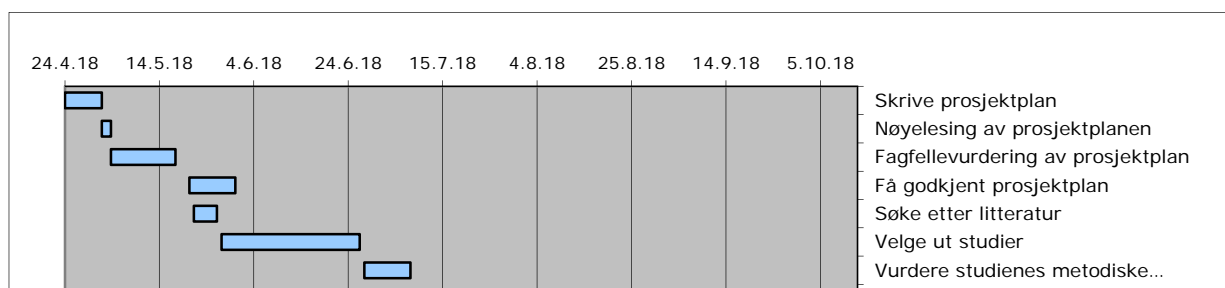
GRADE hjelper oss å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimaterne for hvert utfallsmål (Tabell 2). Metoden inkluderer vurdering av risiko for skjevhet («Risk of Bias»), samsvar (konsistens) i resultater mellom studier, sammenlignbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise resultatestimatene er, og om det er risiko for publiserings-skjevheter. I tillegg vurderer vi dose-respons, størrelsen på effektestimater og hvorvidt ev. «confoundere» er plausible, for observasjonsstudier med kontrollgrupper.

Tabell 2. GRADE-kategoriens betydning for påliteligheten av effektestimater

Kategori	Symbol	Betydning
Høy	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimateret ligger nær den sanne effekten.
Middels	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimateret. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig
Lav	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimateret. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimateret.
Svært lav	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimateret ligger nær den sanne effekten.

Aktiviteter, milepæler og tidsplan

Oppgave	Ansvarlig	Startdato	Kalender- tid i dager	Slutt dato	Reelt tidsforbruk i mnd-verk (overføres budsjettet)
Skrive prosjektplan	HK	24.04.2018	8	02.05.2018	2
Nøyelesing av prosjektplanen	KGB	02.05.2018	2	04.05.2018	0,5
Fagfelle-vurdering av prosjektplan	HK	04.05.2018	14	18.05.2018	3
Få godkjent prosjektplan	HK	21.05.2018	10	31.05.2018	3
Søke etter litteratur	HS	22.05.2018	5	27.05.2018	3
Velge ut studier	HK	28.05.2018	30	27.06.2018	15
Vurdere studienes metodiske kvalitet	HK	28.06.2018	10	08.07.2018	10
Hente ut data, sammenstille og gradere	HK	28.06.2018	20	18.07.2018	10
Skrive utkast rapport	HK	19.07.2018	5	24.07.2018	3
Nøyelesing av rapport	KGB	25.07.2018	10	04.08.2018	2
Fagfelle-vurdering av rapport	HK	07.08.2018	10	17.08.2018	3
Skrive ferdig rapport	HK	18.08.2018	10	28.08.2018	3
Godkjenne og publisere	KGB	29.08.2018	30	28.09.2018	3



Oppstartsdato: 16. april 2018

Sluttdato (dato for publisering): oktober 2018

Publikasjon/formidling

Godkjent prosjektplan registreres i databasene PROSPERO (Centre for Reviews and Dissemination University of York) og POP (EUnetHTA). Den blir deretter lagt ut på FHI's hjemmesider, og det lages en kort nettomtale av prosjektet.

Prosjektet vil resultere i en rapport som først og fremst er beregnet for oppdragsgivers retninglinjearbeid, men som også skal kunne leses av et bredt publikum. Rapporten skal skrives i klart språk. Vi vil publisere rapporten og en nyhetssak om den på FHI.no to uker etter oversendelse til oppdragsgiver. Vi åpner også for å publisere hele eller deler av rapportens innhold som en eller flere artikler i vitenskapelige tidsskrifter.

Risikoanalyse

RISIKOELEMENT	SANNSYNLIGHET	KONSEKVENS	RISIKOFAKTOR
Langvarig sykdom	liten		

Tiltak for å begrense risikoelementenes sannsynlighet og konsekvens:

– Vi har allerede stor prosjektgruppe slik at vi kan opprettholde tempo

Indeksering for hjemmesiden

Legemiddellassistert rehabilitering; metadon; buprenorfin; gravide; nedtrapping

Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier

Dalsbø TK, Steiro A, Strømme H, Reinart LM. Effekt av nedtrapping av metadon eller buprenorfin for personer med opiatavhengighet i legemiddellassistert rehabilitering: systematisk oversikt. Rapport – 2017. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2017.

Hov L, Mosdøl A, Strømme H, Vist G. Ikke-overvåket inntak av legemidler for personer i legemiddellassistert rehabilitering. Rapport - 2016. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016.

Ding KY, Mosdøl A, Hov L, Staumann GH, Vist GE. The effects of concurrent prescription of benzodiazepines for people undergoing opioid maintenance treatment: A systematic review. Report 2016. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2016.

Hov L, Mosdøl A, Ding Y, Strømme H, Vist GE. Bruk av biologiske tester i oppfølgingen av personer som mottar legemiddellassistert rehabilitering for opiatavhengighet: en systematisk oversikt. Rapport – 2016. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016.

Berg R C, Winsvold A, Kornør H, Øverland S, Smedslund G, Hammerstrøm K H, Storetvedt K, Johnsen J, Hansen H, Tømmervik, K. Medikamentell vedlikeholdsbehandling av gravide med opiatavhengighet. Rapport nr 31, 2008 Oslo. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008

Referanser

1. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. The Cochrane database of systematic reviews 2009;(3):Cd002209.
2. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. The Cochrane database of systematic reviews 2014;(2):Cd002207.
3. Gibson A, Degenhardt L, Mattick RP, Ali R, White J, O'Brien S. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. *Addiction* 2008;103(3):462-8.
4. Gowing LR, Farrell M, Bornemann R, Sullivan LE, Ali RL. Brief report: Methadone treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Journal of general internal medicine* 2006;21(2):193-5.
5. Kornør H, Waal H. From opioid maintenance to abstinence: a literature review. *Drug and Alcohol Review* 2005;24(3):267-74.
6. Waal H, Bussesund K, Clausen T, Lillevold PH. Kjønn og alder i LAR. Oslo: (TSB) Sfr-
oaSoNkfts; 2018. SERAF rapport. 1/2018.
7. Welle-Strand GK, Bakstad B. Nasjonal faglig retningslinje for gravide i legemiddelasistert rehabilitering (LAR) og oppfølging av familiene til barnet når skolealder. Oslo: Helsedirektoratet; 2011.
8. Committee Opinion No. 711: Opioid Use and Opioid Use Disorder in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2017;130(2):e81-e94.
9. Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. *J Addict Med* 2015;9(5):358-67.
10. Verdens helseorganisasjon. Guidelines for the Identification and Management of Substance Use and Substance Use Disorders in Pregnancy. Geneva: WHO Press; 2014.
11. Klamon SL, Isaacs K, Leopold A, Perpich J, Hayashi S, Vender J, et al. Treating Women Who Are Pregnant and Parenting for Opioid Use Disorder and the Concurrent Care of Their Infants and Children: Literature Review to Support National Guidance. *J Addict Med* 2017;11(3):178-90.
12. Welle-Strand GK. Opioid maintenance treatment in pregnancy: Maternal and neonatal outcomes. Oslo: Universitetet i Oslo; 2015.
13. Ross EJ, Graham DL, Money KM, Stanwood GD. Developmental consequences of fetal exposure to drugs: what we know and what we still must learn. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2015;40(1):61-87.
14. Midtlyng L, Høiseth G. Langtidseffekter hos barnet ved bruk av metadon/buprenorfin (og andre opioider) i svangerskapet. Report II – Consensus Conference OMT and pregnancy. Oslo: Helsedirektoratet; 2016.
15. Zedler BK, Mann AL, Kim MM, Amick HR, Joyce AR, Murrelle EL, et al. Buprenorphine compared with methadone to treat pregnant women with opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis of safety in the mother, fetus and child. *Addiction* 2016;111(12):2115-28.
16. McCarthy JJ. Intrauterine abstinence syndrome (IAS) during buprenorphine inductions and methadone tapers: Can we assure the safety of the fetus? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012;25(2):109-12.
17. Slik oppsummerer vi forskning. Metodebok. Folkehelseinstituttet. [lest 10. jan. 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/slik-oppsummerer-vi-forskning/>