

RAPPORT

2018

SYSTEMATISK OVERSIKT

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

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

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

English title Tapering from buprenorphine or methadone for pregnant women in opioid maintenance treatment (OMT)

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Hege Kornør, prosjektleder, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*
Gerd M. Flodgren, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*
Annhild Mosdøl, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*
Hilde Strømme, *seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet*
Hilde H. Holte, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*

ISBN 978-82-8082-979-5

Prosjektnummer RL023

Publikasjonstype Systematisk oversikt

Antall sider 35 (58 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Helsedirektoratet

Emneord(MeSH) Opiate substitution treatment, methadone, buprenorphine, pregnancy, pregnant women, fetus

Sitering Kornør H, Flodgren GM, Mosdøl A, Strømme H, Holte HH. Nedtrapping av buprenorfin eller metadon for gravide i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). [Tapering from buprenorphine or methadone for pregnant women in opioid maintenance treatment (OMT)] Rapport – 2018. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2018.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	10
FORORD	13
INNLEDNING	15
METODE	17
Problemstillinger	17
Inklusjonskriterier	17
Litteratursøk	19
Artikkelutvelging	19
Kvalitetsvurdering av inkluderte studier	19
Dataauthenting	20
Analyser	20
Vurdering av tillit til effektestimater	21
Etikk	21
RESULTATER	22
Inkluderte studier	23
Effekter av nedtrapping	24
DISKUSJON	28
Hovedfunn	28
Kvaliteten på forskningsresultatene	28
Styrker og svakheter	28
Hvor generaliserbare er resultatene?	29
Overensstemmelse med andre oversikter	30
Resultatenes betydning for praksis	30
Kunnskapshull	31
KONKLUSJON	32
REFERANSER	33

VEDLEGG	36
Vedlegg 1. Søkestrategi	37
Vedlegg 2. Prosjektplan	41
Vedlegg 3. Ekskluderte studier	51
Vedlegg 4. Beskrivelser av inkluderte studier	56
Vedlegg 5. Metodisk kvalitet ved de inkluderte studiene	59

Hovedbudskap

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 har oppsummert forskning om effekter for mor og barn av nedtrapping sammenliknet med fortsatt vedlikeholdsbehandling under svangerskapet.

- Vi fant tre små (total N=292), kontrollerte kohortstudier av lav metodisk kvalitet
- Studiene inkluderte utfall hos de nyfødte barna (forekomst av NAS-behandling, NAS og for tidlig født, behandlingsvarighet, Finnegan-skåre, Apgar-skåre, fødselsvekt, lengde, hodeomkrets og gestasjonsalder) og hos kvinnene (stoffbruk og røyking)
- For hvert utfall fant vi et effektestimert som innebar flere sannsynlige muligheter: både en fordelaktig effekt av nedtrapping, en skadelig effekt av nedtrapping eller ingen effekt sammenliknet med uendret eller økt dose
- Ingen av de inkluderte studiene fulgte mødrene og barna over tid.

Konklusjon: Det forskningsbaserte kunnskapsgrunnlaget er for usikkert til å si om det er noen forskjell i effekt mellom nedtrapping sammenliknet med uendret dose eller doseøkning på neonatale utfall hos barn eller på rusmiddelbruk og røyking blant gravide kvinner i LAR. Framtidige studier bør både ha store nok utvalg, kontrollerte og prospektive design, oppfølging av kvinner og barn over flere år og relevante utfall.

Tittel:

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

Publikasjonstype:

Systematisk oversikt

En systematisk oversikt er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte

relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Svarer ikke på alt:

Denne oversikten fokuserer kun på kvinner som allerede er i LAR når de blir gravide.

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet mai 2018.

Eksterne fagfeller:

Fatemeh Chalabianloo (Haukeland universitetssjukehus), Krister Moström (Aline barnevernsenter), Yngvar Thorjussen (Borgestadklinikken), Gabrielle Welle-Strand (Helsedirektoratet)

Intern fagfelle:

Marte Handal (Folkehelseinstituttet)

Sammendrag

Innledning

Vedlikeholdsbehandling med langtidsvirkende opioider (enten metadon eller buprenorfin) er et viktig deltiltak i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Hensikten med tiltaket er å skape et helhetlig rehabiliteringsløp for mennesker med opiatavhengighetssyndrom.

Rundt 30 av Norges ca. 2300 kvinnelige LAR-pasienter føder barn hvert år. Bruk av LAR-legemidler under svangerskapet fører til abstinenssymptomer hos rundt halvparten av de nyfødte. Abstinenssymptomene er forbigående, og langtidsvirkningene hos barnet er uklare. Nedtrapping av LAR-legemidlene innebærer en risiko for økt stress både hos kvinnene og fosteret, rusmiddelbruk og overdoser hos kvinnene, og potensielt alvorlige abstinenssymptomer hos fosteret.

Den eksisterende nasjonale faglige retningslinjen for gravide i LAR kom ut i 2011 og anbefaler, i likhet med internasjonale retningslinjer, å opprettholde vedlikeholdsdoseringen av buprenorfin eller metadon. 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 mulige ulemper for barnet.

Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag av Helsedirektoratet å lage en systematisk oversikt om 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 (prognose)?

Metode

Vi søkte i mai 2018 etter systematiske oversikter og primærstudier i følgende databaser: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, PycINFO, CINAHL, Cochrane Database of Systematic Reviews og Epistemonikos. I tillegg gikk vi gjennom listen over inkluderte studier i en tematisk liknende norsk rapport fra 2017.

To forskere gikk gjennom søketreff, selekterte studier og vurderte metodisk kvalitet (risiko for systematiske skjevheter) ved alle inkluderte studier. Vi hentet ut data fra

alle relevante studier og presenterte dem i tabeller. Der det var mulig slo vi sammen resultater fra flere studier i metaanalyser. Vi vurderte vår tillit til hvert effektestimater ved hjelp av «Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation» - GRADE.

Resultat

Litteratursøket ga 1358 treff etter fjerning av dubletter. Av disse ekskluderte vi 1294 studier som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Vi bestilte og vurderte 80 artikler i fulltekst, hvorav vi ekskluderte 77.

Vi inkluderte tre studier, som kunne brukes til å undersøke effekt av nedtrapping versus uendret eller økt dose blant kvinner som var i LAR da de ble gravide. Vi fant ingen studier som kunne besvare spørsmålet om prognose.

Alle de tre inkluderte studiene var kohortstudier; én prospektiv, én retrospektiv og én med både prospektivt og retrospektivt design. Studiene fant sted i henholdsvis Irland, USA og Norge. Deltakerne i de tre studiene var til sammen 292 kvinner som var i LAR under hele svangerskapet, og deres eksponerte barn. Ingen av studiene undersøkte langtidseffekter av nedtrapping på barnet.

Vi vurderte den metodiske kvaliteten ved samtlige tre studier som lav. Dette, samt svakt studiedesign, små utvalg og stor usikkerhet rundt effektestimaterne, bidro til at vår tillit til resultatene gjennomgående var svært lav. Vi gjengir derfor ingen tall for resultatene i dette sammendraget.

Studiene inkluderte utfall hos de nyfødte barna (forekomst av NAS-behandling, NAS og for tidlig fødte, behandlingsvarighet, Finnegan-skåre, Apgar-skåre, fødselsvekt, lengde, hodeomkrets og gestasjonsalder) og hos kvinnene (stoffbruk og røyking). For samtlige utfall, bortsett fra ett, viste effektestimaterne med konfidensintervaller flere sannsynlige muligheter: effekten av nedtrapping kan være fordelaktig, skadelig eller den samme, sammenliknet med effekten ved uendret eller økt dose. Effektestimateret for røyking på slutten av svangerskapet innebar både at en mindre andel kvinner i nedtrappingsgruppen, eller at en tilnærmet like stor andel kvinner i de to gruppene, vil oppgi at de røyker.

Diskusjon

Det er en styrke ved denne oversikten at våre inklusjonskriterier omfattet studier som ikke er designet for å svare på effektspørsmål. Likevel er det viktig å understreke begrensningene ved slike studier. Små, metodisk svake observasjonsstudier gir en betydelig risiko for systematiske skjevheter i resultatene. Dette gjør det vanskelig å konkludere om hva slags effekt man kan forvente av å trappe ned LAR-legemidler under svangerskapet versus å fortsette behandlingen med uendret eller økt dose. Det er derfor nødvendig å se funnene i en sammenheng med den erfaringsbaserte kunnskapen, brukerkunnskapen og konteksten før en beslutning om endring i retningslinjen bør tas.

Ingen av de inkluderte studiene undersøkte tiltak som lave versus høye vedlikeholdsdoser blant gravide kvinner i LAR, nedtrapping helt til avslutning av den medikamentelle behandlingen (seponering), eller tvangstiltak. Vi fant ingen studier som inkluderte utfall hos foster, eller hos mor og barn på lang sikt, og en rekke av de enkeltutfallene vi

var interessert i, inngikk ikke de inkluderte studiene. Vi fant heller ingen studier av forløpet til gravide kvinner som trapper ned metadon- eller buprenorfindosen.

For å kunne gi gode forskningsbaserte svar på spørsmål om effekt av nedtrapping, bør framtidige studier både ha store nok utvalg, gode, kontrollerte og prospektive design, langtidsoppfølging av både mor og barn, og relevante utfall.

Konklusjon

Det forskningsbaserte kunnskapsgrunnlaget er så usikkert at vi ikke kan svare på spørsmålet om det er noen forskjell i effekt på utfall hos nyfødte barn når vi sammenlikner nedtrapping med uendret dose eller doseøkning. Det er også usikkert om nedtrapping kan føre til mer eller mindre rusmiddelbruk og røyking blant gravide kvinner i LAR enn uendret eller økt dose. Svært lav tillit til effektestimater betyr ikke at det er en forskjell mellom tiltakene er usannsynlig, men at det er åpent i hvilken retning eventuelle forskjeller peker. Man kan altså hverken utelukke eller konkludere med at nedtrapping gir bedre, dårligere eller lik effekt sammenliknet med uendret eller økt dose når det gjelder noen av utfallene i de inkluderte studiene.

Key Messages

Norwegian health professionals disagree on whether pregnant women in opiate maintenance treatment (OMT) should have the OMT drug (methadone or buprenorphine) tapered or whether they should continue with OMT. We have summarised the evidence on effects for mother and child of tapering compared with continued maintenance treatment during pregnancy.

- We found three small (total N = 292) controlled cohort studies of low-methodological quality.
- The studies included outcomes for the new-born children (occurrence of neonatal abstinence syndrome (NAS), NAS treatment and premature births, duration of treatment, Finnegan score, Apgar score, birth weight, length, head circumference and gestational age), and for the pregnant women (drug use and smoking) .
- For each outcome, the effect estimate indicated more than one possible effect of tapering: benefit, harm or no effect compared to unchanged or increased dose.
- None of the included studies carried out long-term follow-ups mothers and children over time.

Conclusion: The evidence is too uncertain to determine whether there is a difference in effect between tapering and unchanged or increased dose on neonatal outcomes, or on drug use and smoking in pregnant women in OMT. Future studies should have sufficiently large sample sizes, use controlled and prospective study designs, report all relevant outcomes, and also report long-term follow-up of women and children.

Title:

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

Type of publication:

Systematic review

A review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyse data from the studies that are included in the review. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyse and summarise the results of the included studies.

Doesn't answer everything:

This systematic review exclusively focus on women who were already in OMT when they became pregnant.

Publisher:

Norwegian Institute for Public Health

Updated:

Last search for studies:
May 2018.

Peer review:

Fatemeh Chalabianloo (Haukeland universitetssjukehus), Marte Handal (Norwegian Institute of Public Health), (Kristen Moström (Aline barnevernsenter), Yngvar Thorjussen (Borgestadklinikken), Gabrielle Welle-Strand (Helsedirektoratet)

Executive summary (English)

Background

Maintenance therapy with long-acting opioids (either methadone or buprenorphine) is an important part of opioid maintenance treatment (OMT). The purpose of OMT is to compose a comprehensive rehabilitation course for people with opiate dependence syndrome.

In Norway, approximately 30 out of 2300 female OMT patients give birth to children every year. The use of OMT drugs during pregnancy leads to withdrawal symptoms in about half of the new-borns. The withdrawal symptoms are transient, and long-term effects on the child are unclear. Tapering of OMT drugs implies a risk of increased stress in both women and foetuses, substance use and overdose in women, and potentially severe withdrawal symptoms in the foetus.

Published in 2011, existing national clinical guidelines for pregnant women in OMT recommend, like the international guidelines, continued maintenance doses of buprenorphine or methadone. The recommendations for continued maintenance treatment are among those to be reviewed in the pending revision of Norwegian guidelines. The revision is largely based on a disagreement among Norwegian health-professionals about whether there are benefits of maintenance treatment for pregnant women that outweigh possible harms to the child.

Objective

The Norwegian Directorate of Health has commissioned the Norwegian Institute of Public Health to conduct a systematic review with the following research questions:

1. What are the effects on mother and child of tapering from methadone or buprenorphine compared to continued OMT during pregnancy?
2. What is the prognosis for mother and child when the OMT drug is tapered during pregnancy?

Method

In May 2018, we searched for systematic reviews and primary studies in the following databases: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, PycINFO, CINAHL, Cochrane Database of Systematic Reviews and Epistemonikos. In addition, we reviewed the list of included studies in a Norwegian report from 2017 with a similar topic.

Two researchers screened search hits, selected studies and assessed methodical quality (risk of systematic bias) in all included studies. We extracted data from all included studies and presented them in tables. Wherever possible, we pooled results from several studies in meta-analyses. We assessed our confidence in each effect estimate using the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) tool.

Results

The literature search yielded in 1,358 hits after de-duplication. Of these, we directly excluded 1294 irrelevant studies that clearly did not meet our inclusion criteria. We assessed 80 articles in full text, of which we excluded 77.

We included three studies that compared the effect of tapering versus unchanged or increased dose in women who were in OMT when they became pregnant. We did not identify any studies that could answer our prognostic question.

The three included studies were cohort studies; one prospective, one retrospective and one with both prospective and retrospective design. The studies took place in Ireland, the United States and Norway, respectively. A total of 292 pregnant women in OMT, and their exposed children, participated in the three studies. None of the studies examined long-term effects of tapering on the children.

We assessed the methodological quality of all three studies as low. This, as well as weak study design, small sample sizes, and great uncertainty around the effect estimates, contributed to our consistently very low confidence in the results. Consequently, we do not report numerical results in this summary.

The studies included outcomes in new-borns (prevalence of neonatal abstinence syndrome (NAS), NAS treatment and premature birth, and treatment duration, Finnegan score, Apgar score, birth weight, length, head circumference and gestational age) and in women (substance use and smoking). For all outcomes, apart from one, the effect estimates and confidence intervals showed more than one possible effect of tapering: beneficial, harmful or the no difference as compared to unchanged or increased dose. The effect estimate for smoking at the end of pregnancy implied that a smaller proportion of women in the tapering group, or that a similar proportion of women in the two groups, report smoking.

Discussion

One of the strengths with this systematic review is that our inclusion criteria embraced studies that are not designed for research questions of effects. It is nevertheless important to emphasise the limitations with such study designs. Small, methodically weak observational studies provide a significant risk of systematic biases in the results. This makes it difficult to conclude about the effect one can expect from tapering of OMT drugs during pregnancy versus continuing treatment with unchanged or increased dose. It is therefore necessary to see the findings in conjunction with experience-based clinical knowledge, user knowledge and context before a decision to change the policy.

None of the included studies examined measures such as low versus high maintenance doses, tapering until discontinuation of drug treatment, or compulsive interventions

among pregnant women in OMT. We found no studies that included foetal outcomes or any long-term outcomes for mother and child. The included studies failed to report a number of the individual outcomes that we were interested. Nor did we find any studies of the prognosis for pregnant women who taper the methadone or buprenorphine dose.

In order to provide useful, evidence-based conclusions about the effects of tapering, future studies should have a sufficiently large sample sizes, well-performed controlled, prospective studies, long-term follow-up of mother and child, and relevant outcomes.

Conclusion

The evidence is too uncertain to determine whether there are any differences in the effects on neonatal outcomes between tapering and unchanged or increased dose. It is also uncertain whether tapering lead to more or less substance use and smoking among pregnant women in OMT, compared to unchanged or increased dose. Very low confidence in the effect estimates does not imply that a difference in effect between the interventions is unlikely, but that the direction of a possible effect is very uncertain. Thus, we can neither rule out nor conclude that tapering lead to better, worse or similar effects compared to unchanged or increased doses in any of the outcomes of the included studies.

Forord

Helsedirektoratet skal revidere «Nasjonal faglig retningslinje for gravide i legeomiddelassistert rehabilitering (LAR)». I den forbindelse bestilte direktoratet i april 2018 en systematisk oversikt fra Folkehelseinstituttet. Den systematiske oversikten skulle handle om effekter av nedtrapping av vedlikeholdsbehandling med metadon eller buprenorfin under svangerskapet. Formålet var at den skulle inngå i kunnskapsgrunnlaget for den reviderte retningslinjen.

Helsedirektoratet har i samarbeid med område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet en egen prosess for å få raskere tilgang på relevante og oppdaterte systematiske oversikter til retningslinjearbeidet. I henhold til dette samarbeidet skriver vi ikke omfattende innledningskapittel, diskusjonskapittel eller omfattende definisjonslister for den systematiske oversikten. Vi innhenter og sammenstiller kun forskning som omhandler det spesifikke spørsmålet Helsedirektoratet formulerte for oppdraget.

I forbindelse med publiseringsplanlegging av denne kunnskapsoppsummeringen tok Helsedirektoratet kontakt vedrørende våre formuleringer i omtalen av deres nåværende retningslinjer og norsk praksis på fagfeltet. Arbeidet med revideringen av retningslinjen har vært preget av sterk faglig uenighet, og Helsedirektoratet fryktet at formuleringene kunne misforstås og bidra til å opprettholde uenigheten. Vi har derfor valgt å justere formuleringene noe ved å utdype en setning, og å forkorte en annen setning. Begge setningene i siste avsnitt i Innledning, s 15. Vi har også korrigert referansestilen for referansen til den eksisterende retningslinjen.

Forskere i område for helsetjenester ved instituttet arbeider for tiden med en relatert systematisk oversikt. Den sammenlikner effekter av buprenorfin versus metadon for gravide i LAR.

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

Vi vil gjerne takke Gabrielle Welle-Strand, Fatemeh Chalabianloo, Yngvar Thorjussen og Krister Moström, som har vært eksterne fagfeller for den systematiske oversikten. En stor takk også til Marte Handal, som har vært intern fagfelle, og til våre interne «nøyelesere», Kjetil G. Brurberg og Lene K. Juvet.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Gunn E. Vist
fung. avdelingsdirektør

Hege Kornør
prosjektleder

Innledning

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. Et viktig deltiltak i LAR er vedlikeholdsbehandling i form av stabilisering ved hjelp av langtidsvirkende opioider (enten metadon eller buprenorfin). Vedlikeholdsbehandlingen reduserer bruk av illegale rusmidler og holder pasientene i behandling lenger enn ikke-medikamentell behandling (1;2). Behandlingen kan også redusere risikoen for 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 svangerskapsoppfølging, ernæringsstatus, mindre prostitusjon, misbruk, 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. I følge tall fra Medisinsk fødselsregister varierte antall barn født av kvinner i LAR mellom 30 og 60 per år de siste 10 årene. I 2016 ble det født 32 barn av kvinner i LAR. Vi har ikke lyktes i å innhente tilsvarende tall fra 2017.

Den eksisterende nasjonale faglige retningslinjen for gravide i LAR (7) kom ut i 2011 og anbefaler, i likhet med internasjonale retningslinjer (8-10), å opprettholde vedlikeholdsdoseringen av buprenorfin eller metadon for gravide LAR-pasienter. Verdens helseorganisasjon har følgende begrunnelse for sin sterke anbefaling, på tross av et svakt kunnskapsgrunnlag, om fortsatt vedlikeholdsbehandling for gravide kvinner i LAR: «... the rate of relapse to opioid use following detoxification is high and the risks of harm from failed detoxification are catastrophic compared to the small risks of harm from opioid maintenance treatment” (s. 103; 10). Retningslinjene anbefaler eventuelt å øke metadon- eller buprenorfindosen fordi halveringstiden til medikamentene er kortere hos gravide (8). Den norske retningslinjen inneholder også en anbefaling om å trappe ned og hvordan nedtrapping kan gjennomføres for kvinner som ønsker det. Norge utpeker seg i verdenssammenheng ved at nedtrappingen kan understøttes av institusjonsbehandling.

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 mulige ulemper for barnet.

Den best kjente, uønskete effekten av buprenorfin og metadon hos barnet er neonatalt abstinenssyndrom (NAS). Rundt halvparten av nyfødte som har vært eksponert for buprenorfin eller metadon i fosterlivet får abstinenssymptomer når tilførselen av LAR-medikamentet brått stopper opp ved fødsel (11). Nyfødte med NAS er urolige, skriker mye og er vanskelig å trøste. De er overfølsomme for lys, lyd og berøring. Disse symptomene avtar over tid og kan behandles (12). Andre kjente virkninger på barnet er økt risiko for prematur fødsel, 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 får hjelp 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 for eksempel øker stress, rusmiddelbruk og overdoserisiko hos mor, kan dette få uønskete konsekvenser for barnet, både før og etter fødsel. For eksempel kan nedtrapping innebære en risiko for intrauterint abstinenssyndrom (IAS), med potensielt svært skadelige effekter for fosteret (16). Det vil altså være en viktig, men vanskelig avveining om barnet er bedre tjent med at mor fortsetter vedlikeholdsbehandlingen med opprettholdt dose.

Helsedirektoratet arrangerte en konsensuskonferanse om LAR og svangerskap i 2017. I den forbindelse fikk seniorforsker Jørgen Bramness ved Nasjonal kompetansetjeneste for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse (ROP) i oppdrag å oppsummere kunnskapsgrunnlaget for nedtrapping av metadon og buprenorfin under svangerskapet. Bramness konkluderte i sin rapport med at kunnskapsgrunnlaget var begrenset (17). Rapporten hadde i seg selv noen metodiske begrensninger som gjorde at den ikke kunne karakteriseres som en systematisk oversikt. Blant annet manglet den systematiske og eksplisitte metoder for å identifisere, velge ut og kritisk vurdere relevant forskning, samt for å innsamle og analysere data fra de inkluderte studiene. Det var derfor behov for en systematisk oversikt om nedtrapping av metadon eller buprenorfin under svangerskapet.

Metode

Problemstillinger

Hensikten med denne systematiske oversikten 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 (prognose)?

Problemstillingene presiseres i avsnittet om inklusjonskriterier nedenfor.

Inklusjonskriterier

Problemstilling 1

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 hadde funnet flere systematiske oversikter som dekket én og samme problemstilling, ville vi inkludert den mest oppdaterte av høyest kvalitet. Ettersom vi ikke fant noen systematiske oversikter var planen å inkludere følgende studiedesign:
 - Randomiserte kontrollerte studier
 - Ikke-randomiserte kontrollerte studier
 - Kontrollerte kohort-/før-og-etter-studier
 - Kasus-kontrollstudier

Populasjon:	Kvinner som blir gravide mens de er i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)
Tiltak:	Dosereduksjon (metadon eller buprenorfin), lav dose, seponering (avslutning av den medikamentelle behandlingen)
Sammenlikning:	Uendret eller økt dose, høy dose
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 (GA), prematuritet, kognitiv/nevropsykologisk utvikling, psykososial fungering, Apgar-skår, medfødte misdannelser, lengde på sykehusopphold, sykелighet, død
Språk:	Ingen begrensning

Problemstilling 2

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 hadde funnet flere systematiske oversikter som dekket én og samme problemstilling, ville vi inkludert den mest oppdaterte av høyest kvalitet. Ettersom vi ikke fant noen systematiske oversikter var planen å inkludere følgende studiedesign:
 - Kohortstudier uten kontrollgruppe
 - Kasusserier med minst to kasus

Populasjon:	Kvinner som blir gravide mens de er i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)
Tiltak:	Dosereduksjon (metadon eller buprenorfin), lav dose, seponering (avslutning av den medikamentelle behandlingen)
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 (GA), prematuritet, kognitiv/nevropsykologisk utvikling, psykososial fungering, Apgar-skår, medfødte misdannelser, lengde på sykehusopphold, sykелighet, død
Språk:	Ingen begrensning

Ekksklusjonskriterier (begge problemstillinger)

- Nedtrapping under narkose
- Avgiftning fra illegale opioider ved hjelp av metadon eller buprenorfin

- Kommentarer, ledere, debattinnlegg, konferansesammendrag, protokoller og andre korte formidlingsformer som ikke inneholder forskningsresultater i fulltekst

Vi gjorde et unntak fra eksklusjonskriteriet om konferansesammendrag fordi søket fanget opp et sammendrag som inneholdt tilstrekkelig informasjon om studien til å vurdere om det oppfylte inklusjonskriteriene våre, og resultater som kunne bidra til å svare på problemstilling 1 (18).

Litteratursøk

En forskningsbibliotekar (HS) utviklet søkestrategien med innspill fra prosjektgruppen (Vedlegg 1). En annen forskningsbibliotekar fagfellevurderte søkestrategien. Litteratursøket hadde ingen begrensninger med hensyn til publiseringsår eller språk. Datoen for litteratursøket var 27. mai 2018.

Vi søkte 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 brukte vi Bramness' 2017-rapport (17) som kilde for å identifisere relevante studier.

Artikkelutvelging

Prosjektmedarbeiderne (AM, HHH, HK) gikk, parvist og uavhengig av hverandre, gjennom tittel og sammendrag fra litteratursøket og vurderte dem opp mot inklusjonskriteriene. Vi bestilte potensielt relevante referanser i fulltekst, og gjentok prosessen med dem. Uenighet om inklusjon løste vi ved diskusjon. Vi brukte de elektroniske verktøyene Covidence (19) og Rayyan (20) i utvelgelsesprosessen.

Kvalitetsvurdering av inkluderte studier

Vi vurderte den metodiske kvaliteten til de inkluderte enkeltstudiene ved hjelp av sjekklister i håndboka Slik oppsummerer vi forskning (21). Valg av sjekklister fulgte studiedesign. To prosjektmedarbeidere (GMF, HK) gjorde denne kvalitetsvurderingen for intern validitet, uavhengig av hverandre. Ved uenighet diskuterte de seg fram til enighet.

Dataauthenting

Prosjektleder (HK) hentet 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, behandlingens varighet før graviditet, nedtrappingsregime, setting, gestasjonsuke/trimester)
- Kun for problemstilling 1 (*effekt*): Vedlikeholdsbehandling (legemiddel, dose, behandlingens varighet, setting)
- Samtidige tiltak, f.eks. psykoterapi, psykososiale tjenester
- Utfall (målemetode, måletidspunkt(er), utfallsmål, frafall)

En av prosjektmedarbeiderne (GMF) sjekket at dataauthenting stemte.

Analyser

For problemstilling 1 (*effekt*) hadde vi planlagt å sammenstille resultatene fra inkluderte studier i metaanalyser og subgruppeanalyser der studiene måtte være tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon, sammenlikning og utfallsmål (Vedlegg 2). Det var kun ett utfall det lot seg gjøre å sammenstille i en metaanalyse: andel nyfødte som fikk NAS-behandling. Ettersom vi inkluderte en studie som kun var formidlet i form av et konferansesammendrag, gjorde vi en sensitivitetsanalyse uten denne studien for å undersøke om det påvirket effektestimater. Datagrunnlaget var for mangelfullt til å kunne gjøre subgruppeanalyser.

Vi brukte random effekt-modellen og beregnet relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervall (KI) i metaanalysen. Ettersom ingen av studiene rapporterte justerte effektestimater, har vi kun brukt ujusterte effektestimater. For å vurdere statistisk heterogenitet beregnet vi I^2 . Vi beregnet også RR med 95 % KI for enkeltstudier der forskerne ikke hadde oppgitt disse selv. For kontinuerlige utfall, som hodeomkrets, beregnet vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference; MD) med 95 % KI. Vi har ikke beregnet p-verdier eller tatt stilling til statistisk signifikans, da dette er fenomener som er hyppige gjenstander for feiltolkning (22;23). Alle analyser og beregninger ble utført i programvaren Review Manager (RevMan; 24).

Vi slo sammen gjennomsnitt og standardavvik fra to grupper i én av studiene. Kvinnene i begge grupper fikk nedtrapping, men den ene gruppen trappet ned mer enn den andre. Dette gjorde vi i henhold til formelen i Cochrane-håndboken (23; Kap. 7.7.3.8).

Vi fant ingen studier som undersøkte problemstilling 2: Hvordan *går* det med mor og barn når vedlikeholdsbehandlingen trappes ned under svangerskapet (*prognose*)?.

Vurdering av tillit til effektestimater

Vi vurderte vår tillit til resultatene for alle utfall vi kunne beregne effektestimater for, ved hjelp av Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Vurderingen ble gjort av to prosjektmedarbeidere (GMF, HK), uavhengig av hverandre. Vi brukte det elektroniske verktøyet [Guideline Development Tool \(GDT\)](#) (25).

GRADE hjelper oss å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimatene for hvert utfallsmål (Tabell 1). Metoden inkluderer vurdering av risiko for skjevhet («Risk of Bias»), samsvarende (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 effektestimatet og hvorvidt eventuelle forvekslingsfaktorer er plausible, for observasjonsstudier med kontrollgrupper.

Tabell 1. GRADE-kategoriens betydning for påliteligheten av effektestimater

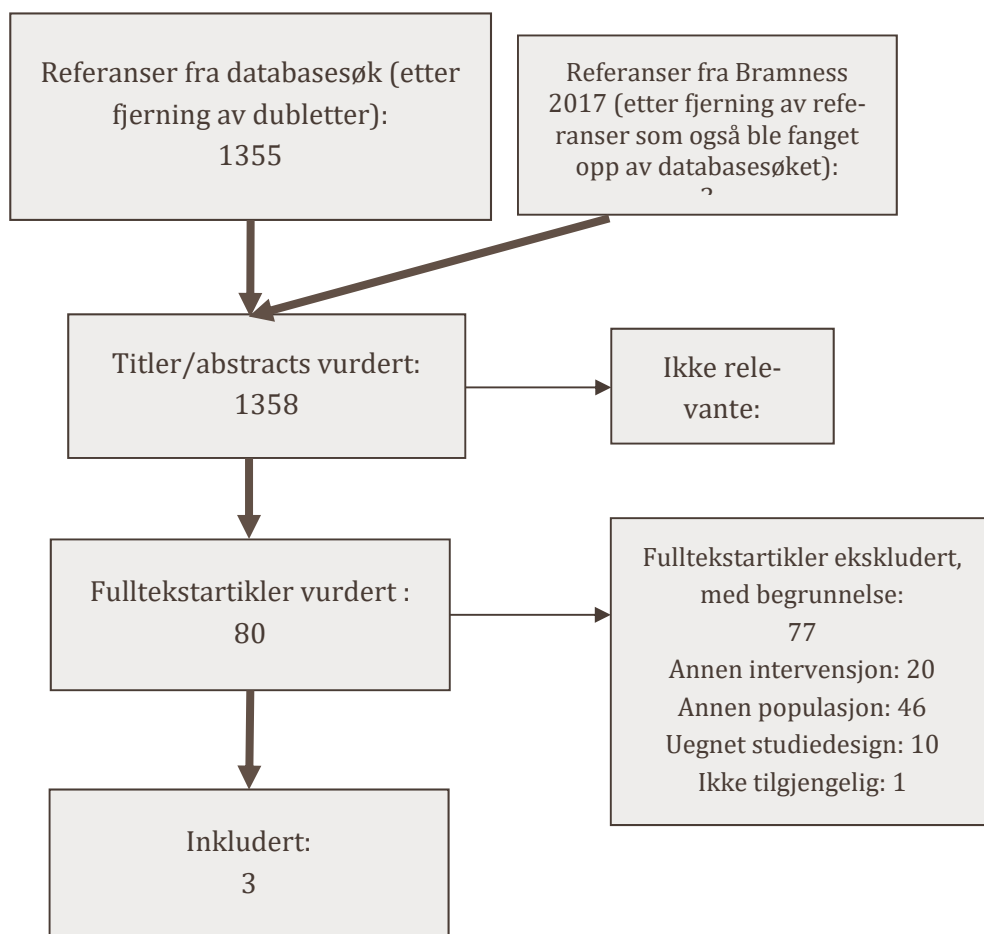
Kategori	Symbol	Betydning
Høy	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.
Middels	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimatet. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig
Lav	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit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

Etikk

Problemstillingen i denne systematiske oversikten reiser mange etiske og juridiske spørsmål. Disse spørsmålene er en viktig del av arbeidet med retningslinjen, og drøftes derfor ikke innenfor rammen av dette prosjektet.

Resultater

Databasesøket ga 1355 treff etter fjerning av dubletter (Figur 1). Av de 20 inkluderte studiene i Bramness' 2017-rapport (17), fanget databasesøket opp 17. De resterende tre studiene (26-28) la vi til treffene fra databasesøket, slik at antallet titler og sammendrag vi gikk gjennom, var 1358. Av disse ekskluderte vi 1294 studier som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Vi bestilte og vurderte 80 artikler i fulltekst, hvorav vi ekskluderte 77. Eksklusjonsårsaken var annen intervensjon for 20 studier, annen populasjon for 46 studier, uegnet studiedesign for 10 studier og én studie var ikke tilgjengelig i fulltekst og manglet informasjon i sammendraget for å kunne vurdere inklusjon (Vedlegg 3). De tre studiene fra Bramness 2017 var blant de ekskluderte studiene fordi de hadde avgiftning utenfor LAR som intervensjon.



Figur 1. Flytdiagram for inklusjonsprosessen

Sytten studier som handlet om sammenhenger mellom lave metadon- eller buprenorfindoser og utfall hos kvinner og barn (29-45) var også blant de ekskluderte studiene. Disse studiene var vi først usikre på om vi skulle inkludere fordi de manglet opplysninger om rekkefølgen for unnfangelse og LAR. Noen av studiene inkluderte både kvinner som var gravide da de begynte i LAR og kvinner som ble gravide *etter* at de begynte i LAR, men skilte ikke mellom dem i resultatrapporteringen. Andre studier hadde ingen informasjon om rekkefølgen i det hele tatt. Etter å ha konsultert vår oppdragsgiver valgte vi å ikke inkludere disse studiene fordi det var uklart om de oppfylte inklusjonskriteriene våre (se metodekapittelet), og fordi vi kom over en systematisk oversikt om sammenhenger mellom metadondose under svangerskapet og NAS (46). Oversikten omfatter 67 studier, hvorav ti var blant dem vi var usikre på.

Vi inkluderte tre studier, som alle kunne brukes til å svare på problemstilling 1 om effekt av nedtrapping versus uendret eller økt dose (18;47;48). Vi fant ingen studier som kunne brukes til å svare på problemstilling 2 om prognose.

Inkluderte studier

Alle de tre inkluderte studiene var kohortstudier; én prospektiv, én retrospektiv og én med både prospektivt og retrospektivt design (Tabell 2). Studiene fant sted i henholdsvis Irland, USA og Norge. Deltakerne i de tre studiene var til sammen 292 kvinner som var i LAR under svangerskapet, og deres eksponerte barn.

Til sammen 153 (52 %) av kvinnene trappet ned LAR-legemiddelet i løpet av svangerskapet, mens 147 (48 %) sto på uendret eller økt dose (Tabell 2). I den ene studien var LAR-legemiddelet metadon (47), i den andre var det buprenorfin (18) og i den tredje enten metadon eller buprenorfin (48). Gjennomsnittlig metadondose ved fødsel blant kvinnene som trappet ned varierte fra 20 mg til 93 mg. Tilsvarende buprenorfindose varierte fra 2,3 mg til 12,3 mg. Blant kvinnene som *ikke* trappet ned varierte gjennomsnittlig metadon- og buprenorfindose ved fødsel fra henholdsvis 71 mg til 107 mg, og 15 mg til 17,8 mg. Ingen av studiene spesifiserte hvorvidt nedtrappingen var frivillig eller under tvang, og ingen av studiene hadde som mål å sammenlikne seponering (nedtrapping helt til ingen bruk av LAR-legemiddel). I én av studiene var inntil halvparten av de gravide kvinnene innlagt i over 20 dager i løpet av svangerskapet (48). Det framgikk ikke av de øvrige studiene hvorvidt kvinnene var innlagt.

To studier inkluderte rusmiddelbruk på slutten av svangerskapet som utfall hos mor (47;48). Én studie inkluderte også røyking på slutten av svangerskapet (48). Utover dette inngikk ingen utfall hos mor i noen av de tre studiene. Alle de tre inkluderte studiene inkluderte det neonatale utfallet NAS-behandling (andel nyfødte som fikk behandling for NAS-symptomer). Blant de neonatale utfallene vi var interessert i inngikk NAS-behandlingens varighet, fødselsvekt, lengde, hodeomkrets og gestasjonsalder i to av studiene (18). Én studie rapporterte dessuten forekomst av NAS-diagnose, Finnegan-skåre og Apgar-skåre (18;48), og én studie rapporterte forekomst av for tidlig fødsel (48). Utover dette inngikk ingen utfall hos eksponerte barn i noen av de tre studiene. Ingen av studiene inkluderte utfall i fosterlivet. Se Vedlegg 4 for flere detaljer om de inkluderte studiene.

Vi vurderte den metodiske kvaliteten ved samtlige tre studier som lav med tanke på å sammenlikne effekter av forskjellige tiltak (Vedlegg 5).

Tabell 2. Inkluderte studier

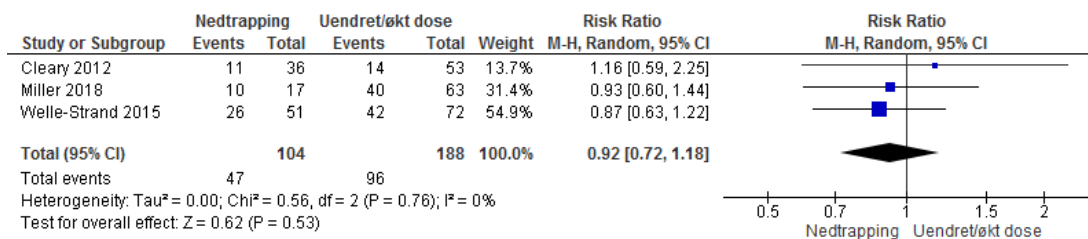
Referanse Land	Design Kvalitet	Nedtrapping	Uendret/økt dose	Utfall
Cleary 2013 Irland	Prospektiv kohortstudie Lav kvalitet	n=36; gj.snitt MET-dose: 73 mg før graviditet; 58 mg siste trimester	Uendret: n=22; gj.snitt MET-dose: 72 mg Økt: n=31; gj.snitt METdose: 71 mg før graviditet; 90 mg siste trimester	Hos mor: rusmiddelbruk siste 4 uker før fødsel Hos nyfødt: NAS-behandling, rusmidler i urin
Miller 2018 USA	Retrospektiv kohortstudie Lav kvalitet	n=17; median BUP-dose v/fødsel: 6 mg; gj. snitt dosereduksjon: 7 mg;	Uendret: n=43; median BUP-dose v/fødsel: 16 mg Økt: n=20; median BUP-dose v/fødsel: 15 mg; Gj. snitt doseøkning: 4 mg	Hos nyfødt: NAS-forekomst, NAS-behandling, Finnegan NAS-skåre, varighet NAS-behandling, mengde opiater NAS-behandling, fødselsvekt, hodeomkrets, lengde, GA, Apgar-skåre 1 + 5 minutter
Welle-Strand 2015 Norge	Prospektiv/retrospektiv kohort Lav kvalitet	>50 % reduksjon: n=21; gj. snittsdose v/fødsel: MET 20 mg/BUP 2,3 mg; 11-50 % reduksjon: n=30; gj. snittsdose v/fødsel: MET 93 mg/BUP 12,3 mg v/fødsel	n=31; gj. snittsdose v/fødsel: MET 107 mg/BUP 17,8 mg	Hos mor: røyking og rusmiddelbruk siste måned før fødsel Hos nyfødt: Keisersnitt, GA, for tidlig fødsel, NAS-behandling, varighet NAS-behandling, fødselsvekt, hodeomkrets, lengde

NAS=neonatal abstinenssyndrom; GA=gestasjonsalder (svangerskapsuke ved fødsel); MET=metadon; BUP=buprenorfin

Effekter av nedtrapping

Neonatale utfall

Det eneste utfallet som kunne inngå i en metaanalyse, var andel nyfødte som fikk behandling for NAS-symptomer (NAS-behandling). Fra de tre studiene som sammenlignet kvinner som trappet ned under svangerskapet med kvinner som sto på uendret eller økt dose fant vi at det sammenlagte effektestimater (RR 0,92) med konfidensintervall (0,72 til 1,18) inkluderer flere sannsynlige muligheter: både at en større, en mindre eller en like stor andel nyfødte vil trenge NAS-behandling (Figur 2). Denne usikkerheten, samt studienes svake studiedesign, lave metodiske kvalitet og små utvalg, gjør at vi har svært lav tillit til effektestimater.



Figur 2. Nedtrapping sammenliknet med uendret eller økt dose: NAS-behandling

En sensitivitetsanalyse hvor vi ekskluderte Miller 2018, som kun var publisert som et konferansesammendrag, (konferanseabstraktet) førte ikke til noen vesentlig endring i effektestimater (RR 0,92; 95% KI 0,69 til 1,24).

Selv om en rekke andre neonatale utfall inngikk i to studier var det ikke mulig å slå sammen resultatene for kontinuerlige utfallsmål fordi den ene studien oppga medianverdier og den andre oppga gjennomsnitt og standardavvik. Vi kunne heller ikke beregne effektestimater for studien som rapporterte medianverdier fordi den manglet data om variasjonen rundt medianene (Tabell 3).

Welle-Strand 2015 sammenlignet kvinner som trappet ned under svangerskapet med kvinner som sto på uendret eller økt dose når det gjaldt de kontinuerlige nyfødttutfallene NAS-behandlingsvarighet, fødselsvekt, hodeomkrets, lengde og gestasjonsalder. Fra denne studien fant vi at effektestimaterne med konfidensintervall innebærer flere sannsynlige muligheter: de kan være både større, mindre eller den samme om mødrene har trappet ned under svangerskapet eller om de har stått på uendret eller økt dose (Tabell 3). Denne usikkerheten, samt studiens svake studiedesign, lave metodiske kvalitet og begrensede utvalgsstørrelse, gjør at vi har svært lav tillit til effektestimater.

Tabell 3. Andre neonatale utfall (kontinuerlige)

Utfall	Miller 2018 ¹		Welle-Strand 2015 ²		MD (95 % KI)
	Nedtrapping (n=17)	Uendret/økning (n=63)	Nedtrapping (n=51)	Uendret/økning (n=72)	
Finnegan-skåre (mod.)	12	12/12,2			
Sykehusopphold (dager)	9,6	14/14,4			
NAS-behandling (dager)	9	13,7/15*	29,4 (19,2)	36,8 (22,1)	-7,37 (-17,33 til 2,59)
Fødselsvekt (gram)	3199	3018/3196	3090 (2186)	3037 (673)	53,3 (-567 til 673)
Hodeomkrets (cm)	34,2	33,4/34	33,7 (23,1)	34,2 (2,4)	-0,5 (-6,9 til 5,9)
Lengde (cm)	51,1	49,9/50,5	48,0 (33,2)	47,6 (3,8)	0,4 (-8,8 til 9,5)
GA (dager)	273,7	270,2/272,3	273,5 (192,2)	271 (19)	2,5 (-50,5 til 55,4)
Apgar-skåre 1 minutt	8,2	8			
Apgar-skåre 5 minutter	8,9	8,8/8,9			

¹ Medianer; ² Gjennomsnitt (standardavvik); *p < 0,05; NAS: neonatal abstinenssyndrom; GA: gestasjonsalder; MD: gjennomsnittsforskjell (mean difference); KI: konfidensintervall

Det var heller ikke mulig å slå sammen resultater for øvrige dikotome nyfødttutfall, fordi det kun var én studie som inkluderte hvert av utfallene (Tabell 4). Fra Miller 2018 fant vi at effektestimater med konfidensintervall innebærer flere sannsynlige muligheter: både at en større, en mindre eller en like stor andel nyfødte vil ha NAS-diagnose. Fra Welle-Strand 2015 fant vi også at effektestimater med konfidensintervall innebærer

flere sannsynlige muligheter: både at en større, en mindre eller en like stor andel barn vil bli født for tidlig. Denne usikkerheten, samt studiens svake studiedesign, lave metodiske kvalitet og små utvalg, gjør at vi har svært lav tillit til effektestimaterne.

Tabell 4. Andre neonatale utfall (dikotome)

Utfall	Nedtrapping	Uendret/økning	RR (95 % KI)
NAS-diagnose ¹	16/17 (94 %)	51/63 (81 %)	1,16 (0,98 til 1,38)
Født for tidlig (< 37 uker) ²	6/51 (12 %)	15/72 (21 %)	0,56 (0,24 til 1,36)

¹ Miller 2018; ² Welle-Strand 2015; NAS: neonatalt abstinenssyndrom; RR: relativ risiko; KI: konfidensintervall

Utfall hos mor: rusmiddelbruk og røyking på slutten av svangerskapet

Cleary 2013 målte rusmiddelbruk ved hjelp av urinanalyser og rapporterte forekomst av minst én positiv urinprøve de siste fire ukene før fødsel (47). Welle-Strand 2015 rapporterte forekomst av selvrapportert rusmiddelbruk den siste måneden før fødsel (48). Vi har valgt å ikke sammenstille resultatene for rusmiddelbruk i metaanalyser både på grunn av ulikheten i hvordan rusmiddelbruken ble målt i de to studiene, og fordi pasientene fikk vanedannende legemidler som benzodiazepiner og opioider som en del av behandlingen i Cleary 2013 (47), mens det ikke var tilfelle i Welle-Strand 2015 (48). Dessuten var en viktig forskjell mellom studiene at inntil halvparten av de gravide kvinnene var innlagt og derfor underlagt strengere kontroll av rusmiddelbruk i over 20 dager i løpet av svangerskapet i Welle-Strand 2015 (48). Det så ikke ut til at Irland hadde en tilsvarende praksis. Det var kun Welle-Strand 2015 som inkluderte røyking som utfall (48). Røyking var også selvrapportert.

Når det gjelder opiat- og benzodiazepinbruk er det verdt å merke seg at de to studiene hadde store forskjeller i forekomst av opiat- og benzodiazepinbruk. For det første pekte den relative risikoen for bruk av andre opiater enn LAR-legemiddelet i Cleary 2013 (47) i motsatt retning (RR 1,13) av den i Welle-Strand 2015 (48) (RR 0,11). For det andre var den totale forekomsten av både opiat- og benzodiazepinbruk høyere i Cleary 2013-utvalget (47) enn i Welle-Strand 2015-utvalget (48). I Cleary 2013-utvalget hadde 31 av 87 kvinner (36 %) minst én urinprøve som var positiv på andre opiater enn metadon de siste fire ukene før fødselen (47), mens totalt 6 av 123 kvinner (4 %) i Welle-Strand 2015-utvalget (48) oppga opiatbruk på slutten av svangerskapet. Tilsvarende tall for benzodiazepinbruk var henholdsvis 40 av 87 (46 %) (47) og 9 av 123 (7 %) (48).

Det skal også tilføyes at Cleary 2013 rapporterte forekomst av legemiddelbruk blant de gravide kvinnene i LAR (47). Forekomstene var basert på elektroniske opplysninger om utlevering av legemidlene fra apotek gjennom hele svangerskapet. Den totale forekomsten av benzodiazepinutleveringer var 38 %. Forekomsten var 38 % også for utlevering av smertestillende legemidler, inkludert opiater.

Fra både Cleary 2013 og Welle-Strand 2015 fant vi at effektestimaterne innebærer flere sannsynlige muligheter: både at en større, en mindre eller en like stor andel kvinner bruker stoff på slutten av svangerskapet (Tabell 5). Denne usikkerheten, samt studienes svake studiedesign, lave metodiske kvalitet og små utvalg, gjør at vi har svært lav tillit til effektestimaterne.

Fra Welle-Strand 2015 fant vi at effektestimater for røyking på slutten av svangerskapet innebærer både at en mindre andel kvinner i nedtrappingsgruppen, eller at en tilnærmet like stor andel kvinner i de to gruppene vil oppgi at de røyker (Tabell 5). Denne usikkerheten, samt studiens svake studiedesign, lave metodiske kvalitet og begrensede utvalgsstørrelse, gjør at vi har svært lav tillit til effektestimater.

Tabell 5. Rusmiddelbruk og røyking

Rusmiddel	Cleary 2013			Welle-Strand 2015		
	Nedtrapping	Uendret/økning	RR (95 % KI)	Nedtrapping	Uendret/økning	RR (95 % KI)
Opiater	13/34 (38 %)	18/53 (34 %)	1,13 (0,64 - 1,99)	0/51	6/72 (9 %)	0,11 (0,01 til 1,88)
Benzodiazepiner	15/34 (44 %)	25/53 (48 %)	0,94 (0,58 - 1,5)	3/51 (6 %)	6/72 (9 %)	0,71 (0,19 til 2,69)
Kokain	0/34	4/53 (8 %)	0,17 (0,01 - 3,09)			
Andre opiatere, BZD, amfetamin og/eller cannabis				3/51 (6 %)	11/72 (15 %)	0,39 (0,11 til 1,31)
Røyking				39/51 (76 %)	66/72 (92 %)	0,83 (0,71 til 0,99)

BZD: benzodiazepiner; RR: relativ risiko; KI: konfidensintervall

Diskusjon

Hovedfunn

Vi fant tre små (total N=292), kontrollerte kohortstudier av lav metodisk kvalitet som sammenliknet nedtrapping av LAR-legemiddel under svangerskapet med uendret dose eller doseøkning. Studiene inkluderte utfall hos de nyfødte barna (forekomst av NAS-behandling, NAS og for tidlig fødte, behandlingsvarighet, Finnegan-skåre, Apgar-skåre, fødselsvekt, lengde, hodeomkrets og gestasjonsalder) og hos kvinnene (stoffbruk og røyking). Effektestimatene med konfidensintervaller for samtlige utfall, bortsett fra ett, innebar flere sannsynlige muligheter: en fordelaktig effekt av nedtrapping, en skadelig effekt av nedtrapping eller ingen effekt sammenliknet med uendret eller økt dose. Effektestimatet for røyking på slutten av svangerskapet innebar at både en mindre andel kvinner i nedtrappingsgruppen, eller at en tilnærmet like stor andel kvinner i de to gruppene, vil oppgi at de røyker.

Vi fant ingen studier som beskrev forløp for kvinner som trapper ned LAR-legemiddel under svangerskapet.

Kvaliteten på forskningsresultatene

Usikkerheten rundt effektestimatene, samt studiens svake studiedesign, lave metodiske kvalitet og begrensete utvalgsstørrelse, gjør at vi har svært lav tillit til samtlige effektestimater.

Styrker og svakheter

Denne systematiske oversikten er basert på et nylig og grundig litteratursøk ved hjelp av en eksplisitt søkestrategi og parvise, uavhengige vurderinger av studienes valgbarhet (Vedlegg 2). Det er lite sannsynlig at vi ikke har fanget opp relevante studier om effekt av nedtrapping sammenliknet med uendret dose eller doseøkning, eller om forløp for kvinner som trapper ned under svangerskapet. Vi har både vurdert den metodiske kvaliteten ved de inkluderte studiene og vår tillit til effektestimatene basert på GRADE-metodikk. Videre har vi kvalitetssikret den systematiske oversikten ved å inkludere fagfellevurderinger fra fire eksterne og en intern ekspert på LAR og gravide.

Det er en styrke ved denne oversikten at våre inklusjonskriterier omfattet studier som ikke er designet for å svare på effektspørsmål. Likevel er det viktig å understreke begrensningene ved slike studiedesign. Små, metodisk svake observasjonsstudier gir en

betydelig risiko for systematiske skjevheter i resultatene. For eksempel vil forvekslingsfaktorer, med mindre de er justert for, kunne påvirke effektestimater i betydelig større grad i observasjonsstudier enn i randomiserte kontrollerte studier. I de inkluderte studiene så det ut til at kvinnene var selvselektert til henholdsvis nedtrapping og uendret eller økt dose. Selvselektering kan medføre at eventuelle observerte forskjeller i effekt skyldes systematiske forskjeller mellom gruppene, snarere enn forskjeller i behandlingseffekt. Videre kan man spørre seg om det er rimelig å forvente en forskjell i effekt når nedtrappingen ender på et dosenivå som ikke så ut til å være særlig forskjellig fra uendret eller økt dose. Denne typen svakheter gjør det krevende å konkludere om hva slags effekt man kan forvente av å trappe ned LAR-legemidler under svangerskapet versus å fortsette behandlingen med uendret eller økt dose.

Til tross for vårt systematiske litteratursøk, fanget vi ikke opp en potensielt relevant systematisk oversikt om betydningen av metadondose for NAS gjennom litteratursøket (46). Årsaken til at den ikke ble fanget opp er trolig at vi vektla ord for nedtrapping i søkestrategien, selv om inklusjonskriteriene våre også åpnet for studier som sammenliknet lave og høye vedlikeholdsdoser. Tanken bak dette var at vi primært ønsket studier som sammenliknet nedtrapping med uendret eller økt dose, og sekundært studier som kunne belyse denne problemstillingen ved å sammenlikne lave og høye vedlikeholdsdoser. Vi vurderte hvorvidt den systematiske oversikten svarte på noen av våre problemstillinger, men den hadde en populasjon som i all hovedsak besto av kvinner som var gravide *før* de begynte i LAR, og ble derfor ikke tatt med.

Datagrunnlaget var for mangelfullt til å kunne gjennomføre de subgruppenanalysene vi hadde planlagt for å belyse betydningen av behandlingssetting, LAR-legemiddel, yrkesstatus, vedlikeholdsbehandlingens varighet før graviditet, rusmiddelbruk, tobakksbruk og kontrollbetingelse, for de ulike utfallene (Vedlegg 2).

Vi gjorde et unntak fra eksklusjonskriteriene og inkluderte en studie som kun var formidlet i et konferansesammendrag (18). Sammendraget inneholdt tilstrekkelig informasjon til at vi både kunne vurdere den i forhold til våre inklusjonskriterier, vurdere metodisk kvalitet og til at vi kunne hente ut relevante data. Det er kjent at mange studier som får ikke-signifikante statistiske funn ikke blir publisert. Vi ønsket derfor ikke å unndra funnene fra denne studien. Dessuten så vi ingen endring i effektestimater i en sensitivitetanalyse hvor vi kun brukte data fra de to studiene som var publisert i vitenskapelige tidsskrifter.

Hvor generaliserbare er resultatene?

De inkluderte studiene fant sted i henholdsvis Irland, USA og Norge. Det er uklart hvor representativt utvalget i den norske studien er, både fordi den går så langt tilbake i tid som 1996 og fordi den kun inkluderer 57 % av norske kvinner som ble gravide i LAR i løpet av observasjonsperiodene. Praksis og retningslinjer for norsk LAR har utviklet seg i løpet av perioden 1996 og fram til i dag, både når det gjelder inklusjons- og utskrivelseskriterier, doseringsnivået, legemiddelvalg og håndtering av rusmiddelbruk. Den norske studien er nok likevel mer representativ for norske forhold enn de andre to studiene, da mye av rammene rundt kvinnene og barna, som lovverk og sosiale forhold ikke er vesentlig endret. I den irske studien var kvinnene sammenliknbare med de

norske når det gjaldt alder, men de hadde lengre tid bak seg i LAR og lavere metadon-doser da de ble gravide. Dessuten var irsk praksis for forskrivning av vanedannende legemidler i tillegg til LAR-legemiddelet tilsynelatende mer liberal enn den norske, og det så ikke ut til at rusmiddelbruk ble sanksjonert på samme måte i irsk LAR som i norsk LAR. Det framgikk heller ikke av den irske studien hvorvidt bruk av innleggelser og tvang var aktuelt, slik det kan være for gravide kvinner i norsk LAR. Den amerikanske studien oppga ingen bakgrunnsopplysninger om kvinnene. Det var også vanskelig å sammenlikne den amerikanske doseringspraksisen med den norske på grunn av forskjeller i hvordan opplysningene ble rapportert.

Overensstemmelse med andre oversikter

Funnene i denne systematiske oversikten føyer seg til funn i andre forsøk på å oppsummere forskning om LAR, nedtrapping, gravide og barn: studiene er få, små og metodisk svake (5;17;46;49;50).

En sammenlikning av vår litteraturutvelgelse og den til Bramness 2017 viste at det elektroniske litteratursøket fant 17 av de 20 studiene som Bramness 2017 inkluderte (17). Av disse inkluderte vi kun én fordi de øvrige 16 ikke oppfylte våre inklusjonskriterier. Vi innhentet og vurderte tre studier som Bramness 2017 inkluderte, men som ikke ble identifisert i våre litteratursøk. Ingen av dem oppfylte heller våre inklusjonskriterier. I tillegg inkluderte vi to studier som Bramness 2017 ikke hadde identifisert. Selv om kunnskapsgrunnet ikke var det samme i de to rapportene, stemmer konklusjonene godt overens med hverandre: den forskningsbaserte kunnskapen er for svak til å kunne konkludere om effekten av nedtrapping versus fortsatt vedlikeholdsbehandling.

Resultatenes betydning for praksis

For å kunne tilby kunnskapsbaserte helse- og omsorgstjenester, bør forskningsbasert kunnskap integreres med erfaringskunnskap hos fagpersoner og brukere samt konteksten.

Å jobbe kunnskapsbasert vil dermed si at man bruker:

- **forskningsbasert kunnskap** der man systematisk innhenter forskning og kritisk vurderer funnene
- **erfaringsbasert kunnskap hos fagfolk**, som kan være ferdigheter og vurderingsevne, kommunikasjon og relasjoner utviklet i praksis
- **brukerkunnskap og brukermedvirkning**, som kan være kunnskap, erfaringer, verdier, ønsker og behov hos brukere, pasienter eller pårørende

Disse tre elementene vurderes så i en **kontekst**. Konteksten er det miljøet eller den settingen som man skal utøve kunnskapsbasert praksis i. Her kan geografisk beliggenhet, tilgjengelige ressurser, lovverk og retningslinjer spille inn på beslutningen.

Resultatene i denne systematiske oversikten gir et uklart bilde av hva som er sannsynlige effekter av nedtrapping av metadon eller buprenorfin blant kvinner som blir gra-

vide mens de er i LAR. Funnene fra denne systematiske oversikten må ses i en sammenheng med den erfaringsbaserte kunnskapen, brukerkunnskapen og konteksten før en beslutning om endring i retningslinjen bør tas.

Kunnskapshull

Ingen av de inkluderte studiene undersøkte tiltak som lave vs høye vedlikeholdsdoser blant gravide kvinner i LAR, nedtrapping helt til avslutning av den medikamentelle behandlingen (seponering), eller tvangstiltak. Vi fant ingen studier som inkluderte utfall hos foster, eller hos mor og barn på lang sikt. Følgende utfall hos kvinnen inngikk ikke i noen av de inkluderte studiene: abstinenssymptomer, overdose/død, psykososial fungering, stress, retensjon, livskvalitet, somatiske og psykiatriske symptomer og sykdommer, provosert abort, omsorgsrett for barn, ernæring og oppfølging av svangerskapsomsorg. Følgende barneutfall var heller ikke inkludert: kognitiv/nevropsykologisk utvikling, psykososial fungering, medfødte misdannelser, sykелighet og død. Vi fant heller ingen studier av forløpet til gravide kvinner som trapper ned metadon- eller buprenorfindosen.

Konklusjon

Det forskningsbaserte kunnskapsgrunnlaget er så usikkert at vi ikke kan svare på spørsmålet om det er noen forskjell i effekt på utfall hos nyfødte barn når vi sammenlikner nedtrapping med uendret dose eller doseøkning. Det er også usikkert om nedtrapping kan føre til mer eller mindre rusmiddelbruk og røyking blant gravide kvinner i LAR enn uendret eller økt dose. Svært lav tillit til effektestimaterne betyr ikke at det er en forskjell mellom tiltakene er usannsynlig, men at det er åpent i hvilken retning eventuelle forskjeller peker. Man kan altså hverken utelukke eller konkludere med at nedtrapping gir bedre, dårligere eller lik effekt sammenliknet med uendret eller økt dose når det gjelder noen av utfallene i de inkluderte studiene.

For å kunne gi gode forskningsbaserte svar på spørsmål om effekt av nedtrapping, bør framtidige studier både ha store nok utvalg, gode, kontrollerte og prospektive design, langtidsoppfølging av mor og barn, og relevante utfall.

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: Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF) og Nasjonal kompetansetjeneste for tverrfaglig spesialisert rusbehandling (TSB); 2018. SERAF rapport. 1/2018.
7. Nasjonal faglig retningslinje for gravide i legemiddelassistert 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. Nechanska B, Mravcik V, Skurtveit S, Lund IO, Gabrhelik R, Engeland A, et al. Neonatal outcomes after fetal exposure to methadone and buprenorphine: national registry studies from the Czech Republic and Norway. *Addiction* 2018;113(7):1286-94.
12. Hudak ML, Tan RC. Neonatal Drug Withdrawal. *Pediatrics* 2012.
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. Bramness JG. What is the knowledge base for tapering from methadone or buprenorphine during pregnancy? Oslo: HelseDirektoratet; 2017. Consensus Conference on OMT and Pregnancy. Report III.
18. Miller LA, Link H, Carey K, Seligman N. Reducing buprenorphine dose during pregnancy leads to improved neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218:S141-S2.
19. Barlow J, Johnston I, Kendrick D, Polnay L, Stewart-Brown S. Individual and group-based parenting programmes for the treatment of physical child abuse and neglect. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(3):CD005463.
20. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5(1):210.
21. 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/>
22. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *The American Statistician* 2016;70(2):129-33.
23. Higgins JPT, Green S, red. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 5.1.0 utg: The Cochrane Collaboration; 2011. Tilgjengelig fra: www.handbook.cochrane.org
24. Barnes Tia N, Smith Stephen W, Miller M. School-based cognitive-behavioral interventions in the treatment of aggression in the United States: A meta-analysis. *Aggression and Violent Behavior* 2014;19(4):311-21.
25. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94.
26. Haabrekke KJ, Slinning K, Walhovd KB, Wentzel-Larsen T, Moe V. The perinatal outcome of children born to women with substance dependence detoxified in residential treatment during pregnancy. *J Addict Dis* 2014;33(2):114-23.
27. Kyei-Aboagye K, Acker DB, MacBain D. The Effect of Postdetoxification Drug-Free Residential Living on Birth Outcome in the Pregnant Drug Abuser. *Substance abuse* 1998;19(3):123-8.
28. Walhovd KB, Bjornebekk A, Haabrekke K, Siqveland T, Slinning K, Nygaard E, et al. Child neuroanatomical, neurocognitive, and visual acuity outcomes with maternal opioid and polysubstance detoxification. *Pediatr Neurol* 2015;52(3):326-32 e1-3.
29. Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, Todd SJ, Jackson GL, Wendel GD. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstetrics & Gynecology* 2002;100(6):1244-9.
30. Doberczak TM, Kandall SR, Friedmann P. Relationships between maternal methadone dosage, maternal-neonatal methadone levels, and neonatal withdrawal. *Obstetrics and Gynecology* 1993;81(6):936-40.
31. Harper RG, Solish G, Feingold E, Gersten-Woolf NB, Sokal MM. Maternal ingested methadone, body fluid methadone, and the neonatal withdrawal syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1977;129(4):417-24.
32. Heimann K, Bartz C, Silvestri A, Merz U, Hornchen H, Kentrup H. Methadone substitution during pregnancy: Relationship between dose and effect in neonatal abstinence syndrome. [Tysk]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2006;66(3):277-83.
33. Kuschel CA, Austerberry L, Cornwell M, Couch R, Rowley RS. Can methadone concentrations predict the severity of withdrawal in infants at risk of neonatal abstinence syndrome? *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition* 2004;89(5):F390-3.

34. Mack G, Thomas D, Giles W, Buchanan N. Methadone levels and neonatal withdrawal. *Journal of Paediatrics & Child Health* 1991;27(2):96-100.
35. Malpas TJ, Darlow BA, Lennox R, Horwood LJ. Maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1995;35(2):175-7.
36. Miller LA, Link H, Carey K, Seligman N. Lower dose of buprenorphine at delivery is associated with improved neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218(1):S142.
37. Newman RG, Bashkow S, Calko D. Results of 313 consecutive live births of infants delivered to patients in the New York City Methadone Maintenance Treatment Program. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1975;121(2):233-7.
38. Rosen TS, Pippenger CE. Neonatal methadone withdrawal syndrome: correlation with plasma methadone concentration and maternal methadone dosage. *Pediatric Research* 1974;8(4):366.
39. Rosen TS, Pippenger CE. Disposition of methadone and its relationship to severity of withdrawal in the newborn. *Addictive Diseases* 1975;2(1):169-78.
40. Seligman NS, Almario CV, Hayes EJ, Dysart KC, Berghella V, Baxter JK. Relationship between maternal methadone dose at delivery and neonatal abstinence syndrome. *Journal of Pediatrics* 2010;157(3):428-33, 33.e1.
41. Sell E, Bradley N, Kale K, Longwell B. Influence of maternal methadone and heroin use on neonatal withdrawal. *Pediatric Research* 1978;12(4):No. 268.
42. Strauss ME, Andresko M, Stryker JC, Wardell JN. Relationship of neonatal withdrawal to maternal methadone dose. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse* 1976;3(2):339-45.
43. Vance JC, Chant DC, Tudehope DI, Gray PH, Hayes AJ. Infants born to narcotic dependent mothers: physical growth patterns in the first 12 months of life. *Journal of Paediatrics & Child Health* 1997;33(6):504-8.
44. Wilder C, Lewis D, Winhusen T. Medication assisted treatment discontinuation in pregnant and postpartum women with opioid use disorder. *Drug & Alcohol Dependence* 2015;149:225-31.
45. Wouldes TA, Woodward LJ. Maternal methadone dose during pregnancy and infant clinical outcome. *Neurotoxicology and Teratology* 2010;32(3):406-13.
46. Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, Gallagher PJ, Fahey T, Clarke M, et al. Methadone dose and neonatal abstinence syndrome-systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2010;105(12):2071-84.
47. Cleary BJ, Reynolds K, Eogan M, O'Connell MP, Fahey T, Gallagher PJ, et al. Methadone dosing and prescribed medication use in a prospective cohort of opioid-dependent pregnant women. *Addiction* 2013;108(4):762-70.
48. Welle-Strand GK, Skurtveit S, Tanum L, Waal H, Bakstad B, Bjarko L, et al. Tapering from Methadone or Buprenorphine during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes in Norway 1996-2009. *European Addiction Research* 2015;21(5):253-61.
49. 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.
50. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Methadone agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(12).

Vedlegg

Vedlegg 1. Søkestrategi

Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Library, Wiley)

Dato for søk: 27. mai 2018

#1	((([mh "Opiate substitution treatment"] or [mh Methadone] or [mh Buprenorphine] or [mh Naloxone]) or ((opiate or opioid) near/3 (replacement or substitution or agonist or maintenance) next (therap* or treatment* or program*):ti,ab,kw) or (Adadon* or Algidon* or Algolysin* or Algoxale* or Amidon* or Anorfin* or Antioplaz* or Biodon* or Bunavail* or Buprenex* or Buprenorp* or Buprex* or Buprine* or Butalgin* or Butrans* or Dolophin* or Evzio* or Finibron* or Lepetan* or Maloxon* or Mapin* or Metado* or Metasedin* or Methado* or Methaforte* or Methex* or Miadon* or Nalaxon* or Nalone* or Naloxon* or Narcan* or Narcon* or Narvcam* or Norphin* or Pentorel* or Phenadon* or Phymet* or Physepton* or Pinadon* or Pefin* or Probuphin* or Suboxon* or Subutex* or Symoron* or Temgesic* or Transtec* or Zubsolv* or Zynox*):ti,ab,kw)	6182
#2	((([mh "Pregnancy Trimesters"] or [mh Pregnancy] or [mh ^"Pregnant Women"] or [mh "Pregnancy Complications"] or [mh ^Fetus] or [mh "Perinatal Care"]]) or (pregnan* or prenatal* or pre-natal* or "ante natal" or antenatal or peri-natal or perinatal or gravidity or fetus* or foetus* or faetus* or fetal or foetal or faetal or maternal or maternity or maternities or "in utero" or embryo* or offspring*):ti,ab,kw)	48739
#3	(detox* or withdraw* or discontinu* or decreas* or cessation or taper* or terminat*):ti,ab,kw	222902
#4	#1 and #2 and #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	6
#5	#1 and #2 and #3 in Trials	63

MEDLINE, Embase, PsycINFO (OVID)

Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

Embase 1974 to 2018 May 25

PsycINFO 1987 to May Week 3 2018

Dato for søk: 27. mai 2018

1	("Opiate substitution treatment"/ or exp "Methadone"/ or exp "Buprenorphine"/ or exp "Naloxone"/) use ppez	38484
2	("Opiate substitution treatment"/ or "Methadone treatment"/ or "Methadone"/ or "Buprenorphine"/ or "buprenorphine plus naloxone"/ or "Naloxone"/) use oomezd	76990
3	("Methadone maintenance"/ or "Methadone"/ or "Buprenorphine"/ or "Naloxone"/) use psyf	6682
4	((((opiate or opioid) adj3 (replacement or substitution or agonist or maintenance) adj (therap* or treatment* or program*)) or (Adadon* or Algidon* or Algolysin* or Algoxale* or Amidon* or Anorfin* or Antioplaz* or Biodon* or Bunavail* or Buprenex* or Buprenorp* or Buprex* or Buprine* or Butalgin* or Butrans* or Dolophin* or Evzio* or Finibron* or Lepetan* or Maloxon* or Mapin* or Metado* or Metasedin* or Methado* or Methaforte* or Methex* or Miadon* or Nalaxon* or Nalone* or Naloxon* or Narcan* or Narcon* or Narvcam* or Norphin* or Pentorel* or Phenadon* or Phymet* or Physepton* or Pinadon* or Prefin* or Probuphin* or Suboxon* or Subutex* or Symoron* or Temgesic* or Transtec* or Zubsolv* or Zynox*)).ti,ab,kf,kw,id,tn.	102068
5	or/1-4	145306
6	(exp Pregnancy Trimesters/ or exp Pregnancy/ or Pregnant Women/ or exp Pregnancy Complications/ or Fetus/ or exp Perinatal Care/) use ppez	893398
7	(exp pregnancy/ or pregnant woman/ or exp pregnancy complication/ or fetus/ or exp perinatal care/) use oomezd	891319
8	(Pregnancy/ or Adolescent Pregnancy/ or Prenatal Care/ or Fetus/) use psyf	22456
9	(pregnan* or prenatal* or "pre natal" or "ante natal" or antenatal or perinatal or "peri natal" or gravidity or fetus* or foetus* or faetus* or fetal or foetal or faetal or maternal or maternity or maternities or "in utero" or embryo* or offspring*).ti,ab,kf,kw,id.	2608383
10	or/6-9	3205091
11	drug dose reduction/ use oomezd	66609

12	(detox* or withdraw* or discontinu* or decreas* or cessation or taper* or terminat*).ti,ab,kf,kw,id.	6170597
13	or/11-12	6220195
14	5 and 10 and 13	2152
15	(exp "Animals"/ not (exp "Animals"/ and "Humans"/)) use ppez	4464699
16	("animal"/ not "human"/) use oomezd	1407692
17	exp animals/ use psyf	253155
18	14 not (or/15-17)	1856
19	remove duplicates from 18	1310

CINAHL (EBSCO)

Dato for søk: 27. mai 2018

S1	((MH Methadone OR MH Buprenorphine OR MH Naloxone+) OR (((opiate OR opioid) N2 (replacement OR substitution OR agonist OR maintenance) N0 (therap* OR treatment* OR program*)) OR (Adadon* OR Algidon* OR Algolysin* OR Algoxale* OR Amidon* OR Anorfin* OR Antioplaz* OR Biodon* OR Bunavail* OR Buprenex* OR Buprenorpin* OR Buprex* OR Buprine* OR Butalgin* OR Butrans* OR Dolophin* OR Evzio* OR Finibron* OR Lepetan* OR Maloxon* OR Mapin* OR Metado* OR Metasedin* OR Methaddict* OR Methado* OR Methaforte* OR Methex* OR Miadon* OR Nalaxon* OR Nalone* OR Naloxon* OR Narcan* OR Narcon* OR Narvcam* OR Norphin* OR Pentorel* OR Phenadon* OR Phymet* OR Physepton* OR Pinadon* OR Prefin* OR Probuphin* OR Suboxon* OR Subutex* OR Symoron* OR Temgesic* OR Transtec* OR Zubsolv* OR Zynox*)))	7360
S2	((MH Pregnancy+ OR MH "Pregnancy in Adolescence+" OR MH "Pregnancy Trimesters+" OR MH "Pregnancy, Multiple+" OR MH "Pregnancy, Unplanned" OR MH "Pregnancy, Unwanted" OR MH "Expectant Mothers" OR MH "Pregnancy Complications+" OR MH fetus OR MH Perinatal Care) OR (pregnan* OR prenatal* OR "pre natal" OR "ante natal" OR antenatal OR perinatal OR "peri natal" OR gravidity OR fetus* OR foetus* OR faetus* OR fetal OR foetal OR faetal OR maternal OR maternity OR maternities OR "in utero" OR embryo* OR offspring*))	181860
S3	(detox* OR withdraw* OR discontinu* OR decreas* OR cessation OR taper* OR terminat*)	195193
S4	S1 AND S2 AND S3 [Limiters - Exclude MEDLINE records]	56

Epistemonikos

Dato for søk: 27. mai 2018

Søk i title/abstract:

((Adadon* OR Algidon* OR Algolysin* OR Algoxale* OR Amidon* OR Anorfin* OR Antioplaz* OR Biodon* OR Bunavail* OR Buprenex* OR Buprenorp* OR Buprex* OR Buprine* OR Butalgin* OR Butrans* OR Dolophin* OR Evzio* OR Finibron* OR Lepetan* OR Maloxon* OR Mapin* OR Metado* OR Metasedin* OR Methado* OR Methaforte* OR Methex* OR Miadon* OR Nalaxon* OR Nalone* OR Naloxon* OR Narcan* OR Narcon* OR Narvcam* OR Norphin* OR opioid* OR opiat* OR Pentorel* OR Phenadon* OR Phymet* OR Physepton* OR Pinadon* OR Prefin* OR Probuphin* OR Suboxon* OR Subutex* OR Symoron* OR Temgesic* OR Transtec* OR Zubsolv* OR Zynox*) AND (pregnan* OR prenatal* OR pre-natal OR "pre natal" OR "ante natal" OR ante-natal OR ante-natal OR perinatal OR peri-natal OR "peri natal" OR gravidity OR fetus* OR foetus* OR faetus* OR fetal OR foetal OR faetal OR maternal OR maternity OR maternities OR "in utero" OR embryo OR offspring*) AND (detox* OR withdraw* OR discontinu* OR decreas* OR cessation OR taper* OR terminat*))

Antall treff:

Broad synthesis / Overview of systematic reviews: 1

Systematic review: 22

(Primærstudier ble ikke tatt med)

Vedlegg 2. Prosjektplan

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 prosjektdeltakeres 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 kunnskapsgrunnet for den reviderte retningslinjen.

Mål

Hensikten med dette prosjektet er å besvare følgende problemstillinger:

3. Hva er effektene for mor og barn av nedtrapping av metadon eller buprenorfin sammenliknet med fortsatt vedlikeholdsbehandling under svangerskapet?
4. 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 (49). 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 neonatal 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 (51). 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 fagfellevurderer 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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.

Ekksklusjonskriterier:

- 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 (21). 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.

Analyser

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 videreformidle 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 \(GDT\)](#).

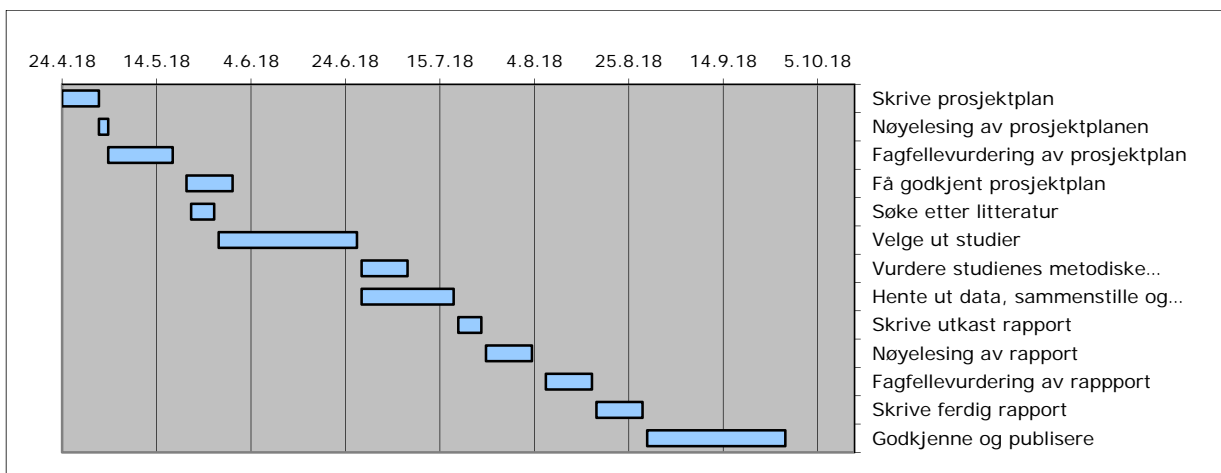
GRADE hjelper oss å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimaterne for hvert utfallsmål (Tabell 2). Metoden inkluderer vurdering av risiko for skjevhet («Risk of Bias»), samsvar (konsistens) i resultater mellom studier, sammenlignbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene 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 publiseringskjevheter. 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 effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Middels	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimater. 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 effektestimater. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.
Svært lav	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Aktiviteter, milepæler og tidsplan

Oppgave	Ansvarlig	Startdato	Kalender- tid i dager	Sluttdato	Reelt tids- forbruk 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 retningslinjearbeid, 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	KONSEKVENNS	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

Legemiddelassistert 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 legemiddelassistert rehabilitering: systematisk oversikt. Rapport – 2017. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2017.

Hov L, Mosdøl A, Strømme H, Vist G. Ikke-overvåket inntak av legemidler for personer i legemiddelassistert 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 legemiddelassistert 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, Støretvedt K, Johnsen J, Hansen H, Tømmervik, K. Medikamentell vedlikeholdsbehandling av gravide med opiatavhengighet. Rapport nr 31, 2008 Oslo. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008

Kornør H , Bjørndal A , Welle-Strand G. Medikamentell behandling av opiatavhengighet. Rapport nr 23, 2006 Oslo. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2006.

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); 2018. SERAF rapport. 1/2018.
7. Nasjonal faglig retningslinje for gravide i legemiddelassistert 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/>

Vedlegg 3. Ekskluderte studier

Eksklusjonsårsak: fulltekst utilgjengelig

Zalice KK, Perozzi KJ, Locasto LW. Opiate/opioid addiction in pregnancy: a comprehensive overview. *Women's Health Care: A Practical Journal for Nurse Practitioners* 2006;5(1):24-33.

Eksklusjonsårsak: intervensjon

Bakstad B, Sarfi M, Welle-Strand GK, Ravndal E. Opioid maintenance treatment during pregnancy: Occurrence and severity of neonatal abstinence syndrome. *European Addiction Research* 2009;15(3):128-34.

Brandt L, Fischberger S, Unger A, Jagsch R, Moser L, Fischer G. Neonatal abstinence syndrome after intrauterine opioid exposure: Standards, cost-effectiveness of treatment and maternal rights. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2015;17(2):35-44.

Chavan N, Ashford KB, Wiggins A, Critchfield A. Buprenorphine for medication assisted treatment (MAT) of opioid use disorders in pregnancy: Relationship to neonatal opioid withdrawal syndrome (NOWS). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017;216:S425.

Chavan NR, Ashford KB, Wiggins AT, Lofwall MR, Critchfield AS. Buprenorphine for Medication-Assisted Treatment of Opioid Use Disorder in Pregnancy: Relationship to Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome. *American journal of perinatology reports* 2017;7(4):e215-e22.

Hagopian GS, Wolfe HM, Sokol RJ, Ager JW, Wardell JN, Cepeda EE. Neonatal outcome following methadone exposure in utero. *Journal of Maternal-Fetal Medicine* 1996;5(6):348-54.

Holbrook AM, Nguyen VH. Medication-assisted treatment for pregnant women: A systematic review of the evidence and implications for social work practice. *Journal of the Society for Social Work and Research* 2015;6(1):1-19.

Keenan E, Dorman A, O'Connor J. Six year follow up of forty five pregnant opiate addicts. *Irish Journal of Medical Science* 1993;162(7):252-5.

Liu WF, Singh K, Faisal M, Li S. Maternal methadone treatment and neonatal abstinence syndrome. *American Journal of Perinatology* 2015;32(11):1078-86.

Lund IO, Fitzsimons H, Tuten M, Chisolm MS, O'Grady KE, Jones HE. Comparing methadone and buprenorphine maintenance with methadone-assisted withdrawal for the treatment of opioid dependence during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Substance Abuse & Rehabilitation* 2012;3:17-25.

McCarthy JJ, Leamon MH, Willits NH, Salo R. The effect of methadone dose regimen on neonatal abstinence syndrome. *Journal of Addiction Medicine* 2015;9(2):105-10.

Morgan JL, Turicchi P, Stewart RD, Dashe JS, Sheffield JS, Kleinschmidt K, et al. Cost-effectiveness of opioid tapering in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218:S379-S80.

Newman RG. Pregnancies of methadone patients. Findings in New York City methadone maintenance treatment program. *New York State Journal of Medicine* 1974;74(1):52-4.

Ordean A, Lauren Self D, Querengesser K, Chisamore BC. Developmental outcomes of children born to methadone-maintained mothers implications for primary care providers. *Canadian Family Physician* 2016;62:S26.

Ordean A, Self L, Querengesser K, Chisamore BC. Developmental outcomes of children born to mothers on methadone maintenance treatment. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology* 2014;21:e304.

Ostrea EM, Jr., Chavez CJ, Strauss ME. A study of factors that influence the severity of neonatal narcotic withdrawal. *Addictive Diseases* 1975;2(1):187-99.

Rosen TS, Pippenger CE. Pharmacologic observations on the neonatal withdrawal syndrome. *Journal of Pediatrics* 1976;88(6):1044-8.

Saftic V, Bilic N. What do we know about neonatal abstinence syndrome in neonates exposed to methadone. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2014;1:103.

Shiu JR, Ensom MH. Dosing and monitoring of methadone in pregnancy: literature review. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy* 2012;65(5):380-6.

Wilder CM, Hosta D, Winhusen T. Association of methadone dose with substance use and treatment retention in pregnant and postpartum women with opioid use disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2017;80:33-6.

Yacavone D, Scher J, Kim YR, Schwitz B, O'Connor H. Heroin addiction, methadone maintenance, and pregnancy. *Journal of the American Osteopathic Association* 1976;75(9):826-9.

Eksklusjonsårsak: populasjon

Berghella V, Lim PJ, Hill MK, Cherpes J, Chennat J, Kaltenbach K. Maternal methadone dose and neonatal withdrawal. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2003;189(2):312-7.

Boer K, Smit BJ, van Huis AM, Hogerzeil HV. Substance use in pregnancy: do we care? *Acta Paediatrica Supplement* 1994;404:65-71.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Suboxone versus Methadone for the Treatment of Opioid Dependence: A Review of the Clinical and Cost-effectiveness. *CADTH Rapid Response Reports* 2013;11:14.

Chasnoff IJ, Hatcher R, Burns WJ. Early growth patterns of methadone-addicted infants. *American Journal of Diseases of Children* 1980;134(11):1049-51.

Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, Todd SJ, Jackson GL, Wendel GD. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstetrics & Gynecology* 2002;100(6):1244-9.

Dawe S, Gerada C, Strang J. Establishment of a liaison service for pregnant opiate-dependent women. *British Journal of Addiction* 1992;87(6):867-71.

Doberczak TM, Kandall SR, Friedmann P. Relationships between maternal methadone dosage, maternal-neonatal methadone levels, and neonatal withdrawal. *Obstetrics and Gynecology* 1993;81(6):936-40.

Fullerton CA, Kim M, Thomas CP, Lyman DR, Montejano LB, Dougherty RH, et al. Medication-assisted treatment with methadone: assessing the evidence. *Psychiatric Services* 2014;65(2):146-57.

Gilfillan KV, Dannatt L, Stein DJ, Vythilingum B. Heroin detoxification during pregnancy: A systematic review and retrospective study of the management of heroin addiction in pregnancy. *South African Medical Journal Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde* 2018;108(2):111-7.

Gray TR, Choo RE, Concheiro M, Williams E, Elko A, Jansson LM, et al. Prenatal methadone exposure, meconium biomarker concentrations and neonatal abstinence syndrome. *Addiction* 2010;105(12):2151-9.

Green M, Silverman I, Suffet F, Taleporos E, Turkel WV. Outcomes of pregnancy for addicts receiving comprehensive care. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse* 1979;6(4):413-29.

Guan Q, Sproule B, Vigod SN, Cadarette SM, Martins D, Greaves S, et al. Patterns of methadone use and perinatal outcomes among pregnant women in Ontario. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2017;26:504-5.

Harper RG, Solish G, Feingold E, Gersten-Woolf NB, Sokal MM. Maternal ingested methadone, body fluid methadone, and the neonatal withdrawal syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1977;129(4):417-24.

Heimann K, Bartz C, Silvestri A, Merz U, Hornchen H, Kentrup H. Methadone substitution during pregnancy: Relationship between dose and effect in neonatal abstinence syndrome. [German]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2006;66(3):277-83.

Hytinantti T, Kahila H, Renlund M, Anna-Liisa J, Halmesmaki E, Kivitie-Kallio S. Neonatal outcome of 58 infants exposed to maternal buprenorphine in utero. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2008;97(8):1040-4.

Isemann B, Meinzen-Derr J, Akinbi H. Maternal and neonatal factors impacting response to methadone therapy in infants treated for neonatal abstinence syndrome. *Journal of Perinatology* 2011;31(1):25-9.

Jones H, Johnson R, Jasinski D, O'Grady K, Chisholm C, Choo R, et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug and alcohol dependence* 2005;79(1):1-10.

Jones HE, O'Grady KE, Malfi D, Tuten M. Methadone maintenance vs. methadone taper during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *American Journal on Addictions* 2008;17(5):372-86.

Kahila H, Saisto T, Kivitie-Kallio S, Haukkamaa M, Halmesmaki E. A prospective study on buprenorphine use during pregnancy: effects on maternal and neonatal outcome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2007;86(2):185-90.

Kandall SR, Gartner LM, Berle BB. Birth weights and maternal narcotic use. *Pediatric Research* 1974;8(4):364.

Kuschel CA, Austerberry L, Cornwell M, Couch R, Rowley RS. Can methadone concentrations predict the severity of withdrawal in infants at risk of neonatal abstinence syndrome? *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition* 2004;89(5):F390-3.

Liu AJ, Jones MP, Murray H, Cook CM, Nanan R. Perinatal risk factors for the neonatal abstinence syndrome in infants born to women on methadone maintenance therapy. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2010;50(3):253-8.

Luty J, Nikolaou V, Bearn J. Is opiate detoxification unsafe in pregnancy? *Journal of Substance Abuse Treatment* 2003;24(4):363-7.

Mack G, Thomas D, Giles W, Buchanan N. Methadone levels and neonatal withdrawal. *Journal of Paediatrics & Child Health* 1991;27(2):96-100.

Malpas TJ, Darlow BA, Lennox R, Horwood LJ. Maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1995;35(2):175-7.

Meyer M, Crocker A, Heil S, Johnston A. Buprenorphine induction during pregnancy: Cardiovascular changes in response to opioid withdrawal. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014;1:S344.

Miller LA, Link H, Carey K, Seligman N. Lower dose of buprenorphine at delivery is associated with improved neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218(1):S142.

Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(12).

Newman RG, Bashkow S, Calko D. Results of 313 consecutive live births of infants delivered to patients in the New York City Methadone Maintenance Treatment Program. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1975;121(2):233-7.

Offidani C, Chiarotti M, De Giovanni N, Falasconi AM. Methadone in pregnancy: clinical-toxicological aspects. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology* 1986;24(4):295-303.

Olofsson M, Buckley W, Andersen GE, Friis-Hansen B. Investigation of 89 children born by drug-dependent mothers. I. Neonatal course. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1983;72(3):403-6.

Pritham UA. A Program for Pregnant Women Electing Inpatient Opioid Detoxification. *JOGNN: Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing* 2014;43:S17-S 1p.

Rosen TS, Pippenger CE. Disposition of methadone and its relationship to severity of withdrawal in the newborn. *Addictive Diseases* 1975;2(1):169-78.

Rosen TS, Pippenger CE. Neonatal methadone withdrawal syndrome: correlation with plasma methadone concentration and maternal methadone dosage. *Pediatric Research* 1974;8(4):366.

Seligman NS, Almario CV, Hayes EJ, Dysart KC, Berghella V, Baxter JK. Relationship between maternal methadone dose at delivery and neonatal abstinence syndrome. *Journal of Pediatrics* 2010;157(3):428-33, 33.e1.

Sell E, Bradley N, Kale K, Longwell B. Influence of maternal methadone and heroin use on neonatal withdrawal. *Pediatric Research* 1978;12(4):No. 268.

Shah D, Brown S, Hagemeyer N, Zheng S, Kyle A, Pryor J, et al. Predictors of neonatal abstinence syndrome in buprenorphine exposed newborn: can cord blood buprenorphine metabolite levels help? *Springerplus* 2016;5(1):854.

Siedentopf JP, Nagel M, Esser M, Casteleyn S, Dudenhausen JW. Experience with buprenorphine induction and subsequent dose reduction as compared to treatment with L-methadone in pregnant opiate addicts. [German]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2004;64(7):711-8.

Stewart RD, Nelson DB, Adhikari EH, McIntire DD, Roberts SW, Dashe JS, et al. The obstetrical and neonatal impact of maternal opioid detoxification in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2013;209(3):267.e1-5.

Strauss ME, Andresko M, Stryker JC, Wardell JN. Relationship of neonatal withdrawal to maternal methadone dose. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse* 1976;3(2):339-45.

Terplan M, Laird HJ, Hand DJ, Wright TE, Premkumar A, Martin CE, et al. Opioid Detoxification During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstetrics and Gynecology* 2018;131(5):803-14.

Terplan M, Ramanadhan S, Locke A, Longinaker N, Lui S. Psychosocial interventions for pregnant women in outpatient illicit drug treatment programs compared to other interventions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;(4).

Vance JC, Chant DC, Tudehope DI, Gray PH, Hayes AJ. Infants born to narcotic dependent mothers: physical growth patterns in the first 12 months of life. *Journal of Paediatrics & Child Health* 1997;33(6):504-8.

Wilder C, Lewis D, Winhusen T. Medication assisted treatment discontinuation in pregnant and postpartum women with opioid use disorder. *Drug & Alcohol Dependence* 2015;149:225-31.

Willey AS, Pilliod RA, Skeith AE, Caughey AB. Opiate detoxification in pregnancy: A cost-effectiveness analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218:S143.

Wouldes TA, Woodward LJ. Maternal methadone dose during pregnancy and infant clinical outcome. *Neurotoxicology and Teratology* 2010;32(3):406-13.

Ekksklusjonsårsak: studiedesign

Brogly SB, Hahn KA, Diaz SH, Werler M. Confounding of the Comparative Safety of Prenatal Opioid Agonist Therapy. *Journal of Addiction Research & Therapy* 2015;6(4).

Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, et al. Intrauterine abstinence syndrome (IAS) during buprenorphine inductions and methadone tapers: can we assure the safety of the fetus? *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012;25(7):1197-201.

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. *Journal of Addiction Medicine* 2015;9(5):358-67.

McCarthy JJ. Intrauterine abstinence syndrome (IAS) during buprenorphine inductions and methadone tapers: can we assure the safety of the fetus? *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012;25(2):109-12.

Newman R. Response to "methadone maintenance vs. methadone taper during pregnancy" paper. *The American Journal on Addictions* 2009;18(3):250.

Stenchever MA. Low maternal methadone dosages minimize neonatal withdrawal. *ACOG Clinical Review* 2003;8(3):3-.

Stewart R, Nelson D, Adhikari E, McIntire D, Dashe J, Sheffield J. The obstetric impact of opioid use and detoxification during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;208:S76.

Welle-Strand GK, Kvamme O, Andreassen A, Ravndal E. A woman's experience of tapering from buprenorphine during pregnancy. *BMJ Case Reports* 2014;24:24.

Welle-Strand GK, Ravndal E. Tapering of methadone or buprenorphine medication dose in pregnancy. how many succeed and what are the neonatal outcomes? *Alcohol and Alcoholism* 2014;1:i32.

Woodward LJ, Spencer C, Weisenfeld N, Watts N, Warfield S. Infants exposed to methadone during pregnancy have reduced brain tissue volume. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2010;1:52.

Vedlegg 4. Beskrivelser av inkluderte studier

Cleary 2012		
	Design	Prospektiv kohortstudie
	Land	Irland
	Studieperiode	Juli 2009 til juli 2010
Deltakere	Antall	89 av 117 gravide kvinner i LAR som ga samtykke til deltakelse. Frafall skyldtes flytting (n=1), manglende informasjon om metadondoser (n=17) og oppstart i LAR etter unnfangelse (n=6).
	Alder	< 25 år: 10 %; 25-34 år: 76 %; > 34 år: 14 %
	År i LAR	Median 7 år (n=112)
	Metadondose før graviditet (gjennomsnitt (spredning))	Før nedtrapping (n=36): 73 mg (20-115 mg); stabil dose (n=22): 71 mg (30-125 mg); før doseøkning (n=31): 72 mg (15-110 mg)
	År med heroinbruk	Median 6 år (n=115)
	Rusmiddelbruk 3. trimester	Se utfall
	Røyking under svangerskapet	83 %
	Legemiddelbruk	Se utfall
	Yrkesstatus	I arbeid: 11 %; hjemmeværende: 25 %, arbeidsledig: 64 %
	Utdanning, sivilstatus, livssituasjon, komorbiditet	Ikke rapportert
	Eksponert barn	Alder: nyfødt, kjønn ikke rapportert
Tiltak	Setting	LAR ved fastlege (45 %) eller senter for avhengighetsbehandling (55 %) + oppfølging av jordmor spesialisert i avhengighet, koordinerte tjenester v/sykehus (svangerskapsomsorg, rådgivning, psykoterapi)
	Nedtrapping (n=36)	Gjennomsnittsdose i 3. trimester: 58 mg (9-110 mg); gjennomsnittlig dosereduksjon: 15,2 mg (95 % KI 9,8 – 20,6)
	Stabil (n=22) / økt (n=31) dose	Gjennomsnittsdose i 3. trimester: 72 mg (15 -110 mg) / 90 mg (51 – 136 mg); gjennomsnittlig doseøkning: 19 mg (95 % KI 13,5 – 24,5 mg)
Utfall	Hos kvinnen	Opiat-, benzodiazepin- og kokainbruk siste 4 uker før fødsel (målt i urin)
	Hos fosteret	Ikke rapportert
	Hos barn	NAS-behandling; opiater, benzodiazepiner og kokain i urin
Miller 2018		
	Design	Retrospektiv kohortstudie (rapportert i poster abstract)

	Land	USA
	Studieperiode	2011-2017
Deltakere	Antall	80 kvinner i LAR og deres nyfødte barn
	Alder, yrkesstatus, utdanning, sivilstatus, livssituasjon, komorbiditet, legemiddelbruk	Ikke rapportert
	År i LAR, buprenorfindose før graviditet, år med heroinbruk	Ikke rapportert
	Rusmiddelbruk og røyking	Ikke rapportert
	Ekspontert barn	Alder: nyfødt, kjønn ikke rapportert
Tiltak	Setting	Ikke rapportert
	Nedtrapping (n=17)	Median dose ved fødsel: 6 mg; gjennomsnittlig dosereduksjon: 7 mg
	Stabil (n=43) / økt (n=20) dose	Median dose ved fødsel: 16 mg / 15; gjennomsnittlig doseøkning: 4 mg
Utfall	Hos kvinnen	Ikke rapportert
	Hos fosteret	Ikke rapportert
	Hos barn	NAS, NAS-behandling, Finnegan NAS-skåre, varighet NAS-behandling, mengde opiatere NAS-behandling, fødselsvekt, hodeomkrets, lengde, GA, APGAR 1 + 5 minutter

Welle-Strand 2015

	Design	Nasjonal prospektiv og retrospektiv kohortstudie
	Land	Norge
	Studieperiode	1996 – 2003 (retrospektivt), januar 2005 – februar 2007 (prospektivt), 2004 og februar 2007 – mars 2009 (retrospektivt)
Deltakere	Antall	123 av 215 gravide kvinner i LAR i studieperioden. Frafall skyldtes at forskerne ikke lyktes i å rekruttere deltakere (n=76) og manglende dokumentasjon av metadon-/buprenorfindosering (n=16). Gruppe 1 (>50 % nedtrapping): n=21; gruppe 2 (11-50 % nedtrapping: n=30; gruppe 3 (stabil eller økt dose): n=72
	Alder	Gjennomsnitt, gruppe 1 (n=21): 29,8 år; gruppe 2 (n=30): 31,8 år; gruppe 3 (n=72): 32,2 år
	Tid i LAR før graviditet	Gjennomsnitt, gruppe 1 (n=21): 30,4 måneder; gruppe 2 (n=30): 21,0 måneder; gruppe 3 (n=72): 24,7 måneder
	Metadondose før graviditet	Gjennomsnitt, gruppe 1 (n=14): 90 mg; gruppe 2 (n=18): 124 mg; gruppe 3 (n=48): 97 mg
	Buprenorfindose før graviditet	Gjennomsnitt, gruppe 1 (n=7): 14,6 mg; gruppe 2 (n=12): 17,8 mg; gruppe 3 (n=24): 15,6 mg

	År med opiatavhengighet før LAR	Gjennomsnitt, gruppe 1 (n=21): 6,4 år; gruppe 2 (n= 30): 7,8 år; gruppe 3 (n=72): 9,0
	Rusmiddelbruk og røyking siste måned før fødsel	Se utfall
	Utdanning	Gjennomsnitt, gruppe 1 (n=21): 10,9 år; gruppe 2 (n= 30): 12,0 år; gruppe 3 (n=72): 10,7 år
	Yrkesstatus, sivilstatus, livssituasjon, komorbiditet, legemiddelbruk	Ikke rapportert
	Eksponert barn	Alder: nyfødt, kjønn ikke rapportert
Tiltak	Setting	Koordinert omsorg ved tverrfaglige team: svangerskapsoppfølging, psykososial omsorg, LAR og andre spesialisthelsetjenester for rusmiddelproblemer
	Nedtrapping (n=21 + 30)	Gjennomsnittsdose ved fødsel: metadon 20 mg / 93 mg; buprenorfin 2,3 mg / 12,3 mg. Gjennomsnittlig nedtrappingsvarighet: 22,8 uker / 8,5 uker. Innlagt > 20 dager i løpet av svangerskapet: 37 % / 52 %
	Stabil / økt dose (n=72)	Gjennomsnittsdose ved fødsel: metadon 107 mg; buprenorfin 17,8 mg. Innlagt > 20 dager i løpet av svangerskapet: 35 %
Utfall	Hos kvinnen	Røyking, rusmiddelbruk siste måned før fødsel (selvrapportert)
	Hos fosteret	Ikke rapportert
	Hos barn	Keisersnitt, GA, for tidlig fødsel, NAS-behandling, varighet NAS-behandling, fødselsvekt, hodeomkrets, lengde

Vedlegg 5. Metodisk kvalitet ved de inkluderte studiene

Spørsmål	Cleary 2012	Miller 2018	Welle- Strand 2015
1: Var gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsvariabler?	NEI	?	JA
2: Var deltakerne representative (for en definert populasjon)?	JA	?	?
3: Ble de ulike gruppene valgt fra den samme populasjonen?	JA	?	JA
4: Var studien prospektiv?	?	NEI	JA/NEI
5: Ble eksposisjon målt likt og pålitelig i de ulike gruppene?	JA	?	?
6: Ble utfall målt likt og pålitelig i de ulike gruppene?	?	?	NEI
6b: Ble det samme utfallet målt mer enn en gang?	?	NEI	NEI
7: Var det mange nok deltakere med i studien?	?	?	?
8: Ble alle deltakerne fulgt opp, eller ble det gjort frafallsanalyser som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra de som er fulgt opp?	?	?	?
9: Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfundere) i studiens design og/eller analyse?	NEI	NEI	NEI
9b: Er forvekslingsfaktorene målt likt og pålitelig i de ulike gruppene?	?	?	?
10: Er den som vurderte resultatene/utfallene blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert (tilhørte hvilke grupper)?	?	?	?
Samlet kvalitetsvurdering	LAV	LAV	LAV

Utgitt av Folkehelseinstituttet

November 2018

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no