

RAPPORT

2019

SYSTEMATISK OVERSIKT

Buprenorfin sammenlignet med metadon for gravide kvinner i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)

Utgitt av	Folkehelseinstituttet Område for helsetjenester
Tittel	Buprenorfin sammenlignet med metadon for gravide kvinner i legemiddelassistert rehabilitering (LAR): systematisk oversikt
English title	Buprenorphine versus methadone for pregnant women in opioid maintenance treatment (OMT): systematic review
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Hege Kornør, prosjektleder, <i>avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet</i> Helene Sandberg, <i>seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet</i> Ashley Elizabeth Muller, <i>forsker, Folkehelseinstituttet</i> Kristin Thuve Dahm, <i>forsker, Folkehelseinstituttet</i>
ISBN	978-82-8406-034-7
Publikasjonstype	Systematisk oversikt
Antall sider	67 (109 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet
Emneord(MeSH)	Opioid maintenance treatment, methadone, buprenorphine, pregnancy, pregnant women, fetus
Sitering	Kornør H, Sandberg H, Muller A, Dahm KT. Buprenorfin sammenlignet med metadon for gravide kvinner i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). [Buprenorphine versus methadone for pregnant women in opioid maintenance treatment (OMT)] Rapport 2019. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2019.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUDSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	10
FORORD	13
INNLEDNING	14
METODE	16
Inklusjonskriterier	16
Litteratursøk	17
Artikkelutvelgelse	17
Vurdering av risiko for systematiske feil	18
Dataauthenting	18
Analyser	19
Vurdering av tilliten til dokumentasjonen	20
Endringer i metode fra prosjektplan til rapport	21
Etikk	21
RESULTATER	22
Inkluderte studier	23
Risiko for skjevheter i inkluderte studier	32
Effekter av buprenorfin sammenliknet med metadon	33
DISKUSJON	58
Hovedfunn	58
Kvaliteten på forskningsresultatene	58
Styrker og svakheter	59
Hvor overførbare er resultatene?	59
Overensstemmelse med andre oversikter	60
Resultatenes betydning for praksis	60
Kunnskapshull	60
KONKLUSJON	61

REFERANSER	62
VEDLEGG 1. SØKESTRATEGI	68
VEDLEGG 2. EKSKLUDERTE STUDIER	71
Eksklusjonsårsak: feil intervensjon	71
Eksklusjonsårsak: feil sammenlikning	72
Eksklusjonsårsak: feil studiedesign	72
Eksklusjonsårsak: utilstrekkelig informasjon	73
VEDLEGG 3. RISIKO FOR SKJEVHETER I INKLUDERTE RCTER	75
VEDLEGG 4. RISIKO FOR SKJEVHETER I INKLUDERTE OBSERVASJONSSTUDIER	76
VEDLEGG 5. LANGTIDSUTFALL	96

Hovedbudskap

Helsedirektoratet skal revidere «Nasjonal faglig retningslinje for gravide i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)». Folkehelseinstituttet har oppsummert forskning om effekter av buprenorfin sammenliknet med metadon for kvinner som har vært i LAR gjennom hele eller deler av svangerskapet og for foster og barn som har vært eksponert for et av LAR-legemidlene før fødsel.

- Vi inkluderte 38 studier fordelt på 64 publikasjoner: tre randomiserte studier (N=177) og 35 observasjonsstudier (N=1314).
- Ingen av studiene omfattet kvinner som var i LAR hele svangerskapet, som er det vanligste i Norge.
- Studiene inkluderte utfall hos kvinnene (røyking og rusmiddelbruk under svangerskapet), fosterutfall (fosterdød, dødfødsel, intrauterin veksthemming) og nyfødtutfall (forekomst av abstinenssyndrom, liten for gestasjonsalder og for tidlig fødte, behandlingsvarighet, vekt, lengde, hodeomkrets og gestasjonsalder).
- Tre av studiene rapporterte langtidsutfall.
- Effektestimatene syntes å peke i retning av bedre utfall blant nyfødte med buprenorfin enn med metadon.
- Vi er svært usikre på hvor nære disse effektestimatene er de sanne effektene.

Funnene i denne systematiske oversikten føyer seg til funn i andre oppsummeringer som sammenlikner buprenorfin med metadon hos gravide: i den grad det er forskjeller i behandlingseffekt, er de muligens til fordel for buprenorfingruppen. Dessverre er studiene for metodisk svake til å kunne konkludere sikkert om effektens størrelse og retning.

Tittel:

Buprenorfin sammenliknet med metadon for gravide kvinner i legemiddelassistert rehabilitering (LAR): systematisk oversikt

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 ser ikke på kvinnes erfaringer med behandlingen eller kombinasjonsbehandling med buprenorfin/nalokson

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet August 2018.

Eksterne fagfeller:

Marte Jettestad (Haukeland Universitetssykehus), Fatemeh Chalabianloo (Haukeland universitetssykehus), Krister Moström (Aline barnevernsenter)

Sammendrag

Innledning

Helsedirektoratet skal revidere «Nasjonal faglig retningslinje for gravide i legemiddel-assistert rehabilitering (LAR)». De bestilte i juni 2018 en systematisk oversikt fra Folkehelseinstituttet om effekter av bruk av buprenorfin sammenliknet med metadon på utfall hos kvinner som har vært i LAR gjennom hele eller deler av svangerskapet og på utfall hos foster og barn som prenatalt har vært eksponert for et av LAR-legemidlene.

Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er et tiltak for personer med opiatavhengighetssyndrom (kode F11.2 i det internasjonale klassifiseringssystemet ICD-10) for å redusere bruk av illegale rusmidler og holde pasientene i rehabilitering lenger enn ved rehabilitering uten bruk av legemidler(1;2)(1;2)(1;2).

De siste ti årene har antallet barn født av kvinner i LAR ifølge tall fra Medisinsk fødselsregister variert mellom 30 og 60 per år. I 2016 ble det født 32 barn av kvinner i LAR. De fleste kvinnene var allerede i LAR da de ble gravide. Den eksisterende nasjonale faglige retningslinjen for gravide i LAR anser, i likhet med internasjonale retningslinjer, buprenorfin og metadon for å være likeverdige legemidler.

Den hyppigst rapporterte uønskete effekten ved mors behandling med buprenorfin og metadon hos barnet er neonatal 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.

Denne systematiske oversikten har som hensikt å sammenlikne effekter av buprenorfin med effekter av metadon på utfall hos kvinner som har vært i LAR gjennom hele eller deler av svangerskapet og på utfall hos foster og barn som prenatalt har vært eksponert for et av LAR-legemidlene.

Metode

En forskningsbibliotekar utviklet søkestrategien med innspill fra prosjektgruppen. En annen forskningsbibliotekar fagfellevurderte søkestrategien. Vi søkte systematisk i følgende databaser: MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), PsycINFO (Ovid) og CINAHL.

Vi vurderte alle treffene i litteratursøket opp mot forhåndsbestemte inklusjonskriterier, først på grunnlag av titler og sammendrag, så på fulltekstnivå. Fra hver inkluderte studie hentet vi ut forhåndsbestemte data og vurderte risiko for skjevheter (metodisk kvalitet). Inklusjon, dataauthenting og vurdering av risiko for skjevheter ble utført av to medarbeidere uavhengig av hverandre.

Vi slo sammen effektestimater fra de inkluderte i metaanalyser der det var mulig, og to medarbeidere vurderte vår tillit til effektestimatene ved hjelp av Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Resultater

Vi identifiserte 760 unike referanser i databasesøket. Av disse ble 106 vurdert som valgbare og lest i fulltekst, men ytterligere 42 referanser ble ekskludert. Vi inkluderte 38 studier fordelt på 64 publikasjoner: tre randomiserte kontrollerte studier (RCTer) (N=177) og 35 observasjonsstudier (N=1314).

Ingen av studiene omfattet kvinner som var i LAR hele svangerskapet, som er det vanligste i Norge. Studiene inkluderte utfall hos kvinnene (røyking og rusmiddelbruk under svangerskapet), fosterutfall (fosterdød, dødfødsel, intrauterin veksthemming) og nyfødtutfall (forekomst av NAS, liten for gestasjonsalder og for tidlig fødte, behandlingsvarighet, vekt, lengde, hodeomkrets og gestasjonsalder). Tre av studiene rapporterte langtidsutfall.

Studiene fant sted i Australia, USA, Frankrike, Storbritannia, Tsjekkia, Østerrike, Danmark, Sverige og Norge. Studiene omfattet mellom 18 og 129 kvinner i de randomiserte studiene gjennomført i perioden 2005-2006 og mellom 51 og 615 kvinner i observasjonsstudiene gjennomført i perioden 2008 og 2018.

Vi har svært liten tillit til effektestimatene fra RCTene, som antydte at flere kvinner i buprenorfingruppen enn i metadongruppen brukte rusmidler under svangerskapet og opplevde fosterdød, mens færre nyfødte i buprenorfingruppen ble født for tidlig og fikk NAS-diagnose. Dette gjelder også effektestimatene fra RCTene som antydte at de nyfødte i buprenorfingruppen hadde høyere gestasjonsalder og større vekt, kroppslengde og hodeomkrets, og trengte kortere behandlingstid enn de nyfødte i metadongruppen. Det er altså usikkert hvor nære disse effektestimatene ligger de sanne effektene.

Vi har også svært liten tillit til effektestimatene fra observasjonsstudiene, som antydte at færre kvinner i buprenorfingruppen enn i metadongruppen røykte og brukte rusmidler under svangerskapet. Det så ikke ut til å være noen forskjell mellom gruppene i fosterdød, dødfødsel og intrauterin veksthemming. Videre antydte effektestimatene fra observasjonsstudiene at nyfødtutfallene var noe bedre i buprenorfingruppen enn i metadongruppen. Det er altså usikkert hvor nære disse effektestimatene ligger de sanne effektene.

Diskusjon

Funnene i denne systematiske oversikten føyer seg til funn i andre oppsummeringer som sammenlikner buprenorfin og metadon hos gravide: i den grad det er forskjeller i behandlingseffekt, er de muligens til fordel for buprenorfingruppen, men studiene er for metodisk svake til å kunne konkludere sikkert om effektens størrelse og retning. I de inkluderte studiene observasjonsstudiene var ofte kvinnene i buprenorfingruppen yngre og mindre belastet enn kvinnene i metadongruppen. En slik seleksjonsskjevhet kan ha påvirket retningen og størrelsen på effektestimatene. Denne typen skjevheter

gjør det krevende å konkludere om hva slags effekt man kan forvente av å bruke buprenorfin versus metadon under svangerskapet.

Det er uklart hvor sammenliknbar norsk LAR-praksis er med praksis i andre land, særlig når det gjelder hvor tett oppfølging kvinnene får både når det gjelder rusrelaterte spørsmål og svangerskapsomsorg. Et annet problem med generaliserbarheten, er at i Norge er de fleste kvinnene allerede i LAR før de blir gravide, mens de fleste deltakerne i de inkluderte studiene var gravide da de begynte i LAR, eller vi mangler informasjon om eksponeringstid. Sparsomme bakgrunnsopplysninger om deltakerne i studiene gjør det også vanskelig å vurdere overførbarheten til den norske populasjonen av gravide kvinner i LAR.

Denne systematiske oversikten er basert på et nylig og grundig litteratursøk ved hjelp av en eksplisitt søkestrategi og parvise, uavhengige vurderinger av studienes valgbarhet. Det er lite sannsynlig at vi ikke har fanget opp relevante studier om effekt av buprenorfin sammenliknet med metadon under svangerskapet. Vi har vurdert den metodiske kvaliteten ved de inkluderte studiene og vår tillit til effektestimatene basert på GRADE. Videre har vi kvalitetssikret den systematiske oversikten ved å inkludere fagfellevurderinger fra eksterne og interne eksperter på LAR og gravide.

Det er en styrke ved denne oversikten at våre inklusjonskriterier omfattet observasjonsstudier i tillegg til RCTer, som mange systematiske oversikter begrenser seg til 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.

Resultatenes betydning for praksis

Resultatene i denne systematiske oversikten gir et uklart bilde av hva som er sannsynlige effekter av buprenorfin sammenliknet med metadon hos kvinner som blir gravide 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 tas.

Konklusjon

Det forskningsbaserte kunnskapsgrunnlaget er så usikkert at vi ikke kan svare på spørsmålet om det er noen forskjell i effekt på utfall hos kvinnen, fosteret eller barnet når vi sammenlikner bruk av buprenorfin med bruk av metadon hos gravide i LAR.

Key messages

The Norwegian Directorate of Health shall update the “National clinical guidelines for pregnant women in opioid maintenance treatment (OMT)”. We have summarized existing research on the effects of buprenorphine compared with methadone on women who have been in OMT throughout or in parts of their pregnancies, and on fetuses and children who have been prenatally exposed to one of these OMT medications.

- We included 38 studies within 64 publications: three randomised trials (N = 177) and 35 observational studies (N = 1314).
- None of the studies included women who were in OMT throughout pregnancy, which is the most common situation in Norway.
- The studies included outcomes in women (smoking and drug use during pregnancy), fetal outcomes (fetal death, stillbirth, intrauterine growth retardation) and outcomes in newborns (incidence of abstinence syndrome, small for gestational age and preterm birth, treatment duration, weight, length, head circumference, and gestational age).
- Three studies reported long-term outcomes.
- Effect estimates seemed to point in the direction of better newborn outcomes with buprenorphine compared to methadone.
- We have very low confidence in these results.

Title:

Buprenorphine versus 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:

Reports neither on women's experiences with OMT, nor on the effects of OMT with the combination medication buprenorphine-naloxone.

Publisher:

Norwegian Institute for Public Health

Updated:

Last search for studies:
August 2018.

Peer review:

Marte Jettestad (Haukeland University Hospital), Fatemeh Chalabianloo (Haukeland University Hospital), Krister Moström (Aline barnvernssenter)

Executive summary (English)

Background

The Directorate of Health shall update the "National clinical guidelines for pregnant women in opioid maintenance treatment (OMT)". In June 2018, the Directorate commissioned a systematic review from the Norwegian Institute of Public Health on the effects of buprenorphine compared with methadone on outcomes among women who have been in OMT throughout or in parts of their pregnancies, and on outcomes in fetuses and children who have been prenatally exposed to one of these OMT medications.

OMT is a treatment for people with opioid dependence (code F11.2 of the International Classification of Diseases, ICD-10) to reduce the use of illicit drugs and retain patients in treatment longer than with medication-free treatment.

In the last ten years, the number of children born to women in OMT has ranged from 30 to 60 each year, according to figures from the Medical Birth Registry of Norway. In 2016, 32 children were born to women in OMT. Most women were already in OMT when they became pregnant. The existing national clinical guidelines for pregnant women in OMT consider buprenorphine and methadone to be equivalent drugs, as do international guidelines.

The most frequently reported undesirable effect of maternal treatment with buprenorphine and methadone is neonatal abstinence syndrome (NAS) in the newborn. Approximately half of newborns who have been exposed to buprenorphine or methadone prenatally experience withdrawal symptoms at birth, when administration of the OMT medication abruptly stops.

Objective

This systematic review aims to compare the effects of buprenorphine with methadone on outcomes in women who have been in OMT throughout or in parts of their pregnancies, and on outcomes in fetuses and children who have been prenatally exposed to one of these OMT medications.

Method

A research librarian developed the search strategy with input from the project team. Another research librarian peer-reviewed the search strategy. We systematically searched the following databases: MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), PsycINFO (Ovid) and CINAHL.

We screened all hits from the literature search against predefined inclusion criteria, first at the title and abstract level and then at the full text level. Data were extracted and the risk of bias was assessed for all included studies. These processes were carried out by two reviewers independently.

We combined the studies' effect estimates in meta analyses where possible and assessed our confidence in the summarised effect estimates using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology.

Results

We identified 760 unique references in the database search. Of these, 106 were considered potentially relevant and read in full-text, but a further 42 references were excluded. We included 38 studies across 64 publications, comprised of three RCTs (total N = 177) and 35 observational studies (total N = 1314).

None of the studies included women who were in OMT throughout pregnancy, which is the most common situation in Norway. The studies included outcomes in women (smoking and drug use during pregnancy), fetal outcomes (fetal death, stillbirth, intrauterine growth retardation) and outcomes among the newborns (incidence of NAS, small for gestational age and preterm birth, treatment duration, weight, length, head circumference, and gestational age). Three of the studies reported long-term outcomes.

The studies took place in Australia, the United States, France, the United Kingdom, the Czech Republic, Austria, Denmark, Sweden and Norway. The randomised studies conducted in the period 2005-2006 included between 18 and 129 women, and the observational studies conducted in the period 2008 and 2018 included between 51 and 615 women.

We had very low confidence in the effect estimates from the randomised studies suggesting that more women in the buprenorphine group than in the methadone group used illicit drugs during pregnancy and experienced fetal death, while fewer newborns in the buprenorphine group were born prematurely and had a NAS diagnosis. This also applies to the effect estimates from the RCTs which suggested that the newborns in the buprenorphine group had higher gestational age and greater weight, body length and head circumference, and needed shorter treatment time than the newborns in the methadone group. It is very uncertain how close to the true effects any of these effect estimates are.

We also had very low confidence in the effect estimates from the observational studies suggesting that fewer women in the buprenorphine group than in the methadone group smoked and used illicit drugs during pregnancy. There appeared to be no difference between the groups in fetal death, stillbirth and intrauterine growth retardation. Furthermore, the effect estimates from the observational studies suggested that outcomes in the newborns were somewhat better in the buprenorphine group than in the methadone group. It is very uncertain how close to the true effects any of these effect estimates are.

Discussion

The findings of this systematic review are consistent with those from previous reviews comparing buprenorphine and methadone in pregnant women: to the extent that there are differences in treatment effects, they are possibly in favour of the buprenorphine group, but the studies are too methodologically weak to be able to conclude the size and direction of the effects. In the included studies, the women in the buprenorphine group were often younger and less burdened than the women in the methadone group. Such selection bias may have affected the direction and magnitude of the effect estimates. This type of bias makes it challenging to conclusively estimate the kind of effect one might expect from using buprenorphine versus methadone during pregnancy.

It is unclear how comparable OMT in Norway is to OMT in other countries, especially given the close follow-up women in Norway receive for substance-related issues and maternity care. Another issue with generalizability is that in Norway, most women are already in OMT before they become pregnant, while most of the participants in the included studies were pregnant when they started in OMT (or we lacked information on exposure time). Sparse background information on study participants also makes it difficult to assess generalizability to the Norwegian population of pregnant women in OMT.

This systematic review is based on a recent and thorough literature search using an explicit search strategy and pairwise, independent assessments of the studies' eligibility. It is unlikely that we did not capture relevant studies on the effect of buprenorphine versus methadone during pregnancy. We have assessed both the methodological quality of the included studies and our confidence in the effect estimates based on GRADE approach. Peer reviews by external and internal experts on OMT and pregnant women was another technique to ensure the quality of this review. A strength of this review is that our inclusion criteria included observational studies in addition to randomised studies, which systematic reviews of treatment effects often are limited to. Nevertheless, it is important to emphasize the limitations of such study designs. Small, methodologically weak observational studies have a high risk of bias.

Implications for practice

The results of this systematic review do not provide a clear picture of the effects of buprenorphine compared to methadone in pregnant OMT patients. Findings should be viewed alongside clinical expertise, user knowledge, and the larger context of OMT before a decision is made to change existing national clinical guidelines.

Conclusion

The evidence base is too uncertain to allow us to answer the question of differences in effects on women, fetuses or children when comparing the use of buprenorphine with the use of methadone in pregnant women in OMT.

Forord

Helsedirektoratet skal revidere «Nasjonal faglig retningslinje for gravide i legeomiddelassistert rehabilitering (LAR)». I den forbindelse bestilte direktoratet i juni 2018 en systematisk oversikt fra Folkehelseinstituttet som skulle sammenlikne effekter av vedlikeholdsbehandling med buprenorfin og metadon 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 definisjonslister for den systematiske oversikten. Vi innhenter og sammenstiller kun forskning som omhandler det spesifikke spørsmålet Helsedirektoratet formulerte for oppdraget.

Folkehelseinstituttet publiserte en relatert systematisk oversikt i november 2018. Den handlet om effekter av nedtrapping av buprenorfin eller metadon for gravide i LAR.

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

Vi vil gjerne takke Fatemeh Chalabianloo (Haukeland Universitetssykehus), Marte Jettestad (Haukeland Universitetssykehus) og Krister Moström (Aline barnevernsenter), som har vært eksterne fagfeller for den systematiske oversikten. En stor takk også til Jørg Mørland, Rigmor Berg og Signe Flottorp ved FHI, som har vært interne fagfeller. Dessuten vil vi takke kollega Hilde H. Holte ved FHI og tidligere kollegaer Hilde Strømme og Aleksandra Pirnat for sine bidrag til oversikten.

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

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Hege Kornør
*prosjektleder/konstituert
avdelingsdirektør*

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 der vedlikeholdsbehandling i form av stabilisering ved hjelp av de langtidsvirkende opioidene buprenorfin eller metadon er ett 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 svangerskapsoppfølging, ernæringsstatus, mindre prostitusjon, misbruk og vold, og færre infeksjoner viktige mål med tiltaket.

Ved utgangen av 2016 fikk 7554 personer LAR i Norge (5). Pasientenes gjennomsnittsalder var 44 år, og 30 % (2266) var kvinner. Blant kvinnene fikk 57 % vedlikeholdsbehandling med buprenorfin (kombinert med nalokson eller alene) og 40 % fikk metadon (5). De siste ti årene har antallet barn født av kvinner i LAR ifølge tall fra Medisinsk fødselsregister variert mellom 30 og 60 per år. I 2016 ble det født 32 barn av kvinner i LAR. De fleste kvinnene var allerede i LAR da de ble gravide (6).

Den eksisterende nasjonale faglige retningslinjen for gravide i LAR anser, i likhet med internasjonale retningslinjer, buprenorfin og metadon for å være likeverdige legemidler (6-9). Danske helsemyndigheter anbefaler buprenorfin som førstevalg for gravide kvinner som skal begynne i LAR (7). Ingen av retningslinjene anbefaler å bytte fra buprenorfin til metadon eller vice versa under svangerskapet, eller å bruke buprenorfinpreparat med nalokson.

Den hyppigst rapporterte uønskete effekten hos barnet ved mors behandling med buprenorfin og metadon er neonatal 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 (10). 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 (11). Ubehandlet NAS kan være en livstruende tilstand (12). Andre mulige virkninger på barnet er økt risiko for prematur fødsel, og lavere fødselsvekt og hodeomkrets (13).

Vi vet lite om kognitive og psykomotoriske utfall på lang sikt hos barn som har vært eksponert for buprenorfin eller metadon i fosterlivet. Noen studier viser svikt i den kognitive og psykomotoriske utviklingen hos eksponerte barn, mens andre studier viser normal utvikling (14;15). Kvinner med opiatavhengighet har ofte store psykososiale utfordringer selv om de er i LAR, og noen bruker illegale opioider og andre rusmidler i tillegg til sitt LAR legemiddel, som også kan ha en betydning for fosterets og barnets utvikling. Det er uklart om valg av LAR-legemiddel har betydning for disse utfallene.

Eksisterende oppsummert forskning om effekter av buprenorfin sammenliknet med metadon på utfall hos den gravide kvinnen, foster og barn har sprikende resultater. En systematisk oversikt fra Cochrane fant at kunnskapsgrunnlaget var for svakt til å kunne konkludere om det ene legemiddelet var bedre enn det andre, både når det gjaldt utfall hos kvinnene og hos de nyfødte barna (16). Kunnskapsgrunnlaget i Verdens helseorganisasjons retningslinjer antyder at kvinnene blir lenger i behandling med metadon enn buprenorfin, men at buprenorfin kan gi mildere abstinenssymptomer hos den nyfødte, mindre risiko for for tidlig fødsel og høyere fødselsvekt (9). Zedler og kolleger (15) fant i sin systematiske oversikt at det ikke var noen forskjell i forekomst av uønskete hendelser hos kvinnene eller i skadevirkninger på fosteret, men at buprenorfin- sammenliknet med metadoneksponering i fosterlivet kan redusere risikoen for for tidlig fødsel og gi høyere fødselsvekt og større hodeomkrets. I en fjerde systematisk oversikt fant Brogly og kolleger (17) at andelen kvinner som brukte illegale opioider var lavere blant dem som fikk vedlikeholdsbehandling med buprenorfin enn blant dem som fikk metadon. De fant også fordelaktige effekter av buprenorfin- sammenliknet med metadoneksponering på en rekke nyfødtutfall, men konkluderte med at forskjellene i effekt kunne skyldes forvekslingsfaktorer. Et fellestrekk ved de fleste av studiene som inngår i den eksisterende oppsummerte forskningen, er at kvinnene kun har fått vedlikeholdsbehandling med buprenorfin eller metadon i deler av svangerskapet. For eksempel inkluderte tre av fire studier i Cochrane-oversikten kvinner som i gjennomsnitt var i 22.- 24. svangerskapsuke da behandlingen begynte (16).

Denne systematiske oversikten har som hensikt å sammenlikne effekter av buprenorfin med effekter av metadon på utfall hos kvinner som har vært i LAR gjennom hele eller deler av svangerskapet og på utfall hos foster og barn som prenatalt har vært eksponert for et av LAR-legemidlene.

Metode

Inklusjonskriterier

Studiedesign (i prioritert rekkefølge):

1. Randomiserte kontrollerte studier (RCTer)
2. Ikke-randomisert kontrollerte studier (ikke-RCTer)
3. Prospektive og retrospektive kohortstudier med kontrollgrupper
4. Kasus-kontrollstudier

For samtlige studiedesign må buprenorfin- og metadonbehandlingen ha pågått i en like stor andel av svangerskapet, definert som at begge gruppene fikk behandling i mer enn halve svangerskapet, eller i mindre enn halve svangerskapet.

Populasjon: Gravide kvinner med opiatavhengighet som er i LAR gjennom hele eller deler av svangerskapet

Tiltak: Vedlikeholdsbehandling med buprenorfin

Sammenlikning: Vedlikeholdsbehandling med metadon

Utfall hos kvinnene: Stoff-, alkohol- og tobakksbruk, ikke-foreskrevet medikamentbruk, abstinenssymptomer, «opiatsug» (*craving*), retensjon i LAR (å ikke avbryte behandlingen), psykososial fungering (inkl. yrkesaktivitet, studier, samfunnsdeltakelse, stabilitet i hverdagen), livskvalitet, somatiske og psykiatriske symptomer, overdose, død, omsorgsrett for barn, tilbakefall til bruk av illegale opioider

Utfall hos fosteret: Stressymptomer, død

Utfall hos barnet: Neonatalt abstinenssyndrom (forekomst, varighet, alvorlighet/skåre), fødselsvekt/-lengde, hodeomkrets, gestasjonsalder, prematuritet, kognitiv utvikling, psykososial fungering (atferd, uro, språk, utvikling, syn), Apgar-skår, medfødte misdannelser, lengde på sykehusopphold, behov for spesialtiltak (f.eks. behandling/oppfølging ved somatisk sykehusavdeling, psykiatrisk behandling, skoletiltak), død, bytte av omsorgsperson, fullført skole/studier.

Vi inkluderte utfall som er rapportert både på kort og lang sikt.
Det vil si at vi ikke har satt noen begrensning for oppfølgingstid.

Språk: Ingen begrensning

Setting: Døgninstitusjon eller poliklinikk (inkl. primærhelsetjenesten), frivillig eller tvangstiltak

Eksklusjonskriterier:

- Buprenorfin/nalokson-kombinasjon
- Avgiftning fra illegale opioider ved hjelp av metadon eller buprenorfin, etterfulgt av medikamentfri eller ingen behandling
- Studier hvor kvinnene i buprenorfin- og metadongruppen fikk behandling i ulik andel av svangerskapet, definert som at én gruppe fikk behandling i mer enn halve svangerskapet, og én gruppe fikk behandling i mindre enn halve svangerskapet
- Kommentarer, lederartikler, brev til redaktør, konferansesammendrag, protokoller og andre korte formidlingsformer som ikke inneholder tilstrekkelig informasjon til å kunne vurdere inklusjon og hente ut data

Litteratursøk

En forskningsbibliotekar utviklet søkestrategien med innspill fra prosjektgruppen. En annen forskningsbibliotekar fagfellevurderte søkestrategien (Vedlegg 1). Litteratursøket er ikke avgrenset med hensyn til publiseringsår eller språk.

Vi søkte systematisk i følgende databaser:

- MEDLINE (Ovid)
- Embase (Ovid)
- PsycINFO (Ovid)
- CINAHL

I tillegg gikk vi gjennom inkluderte studier i nærliggende systematiske oversikter for å identifisere ytterligere relevante studier.

Artikkelutvelgelse

To medarbeidere fra prosjektgruppen gjorde uavhengige vurderinger av tittel og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Vi bestilte potensielt relevante referanser i fulltekst, og gjorde uavhengige vurderinger av hvorvidt studiene

skulle inkluderes. Ved uenighet trakk vi en tredje prosjektmedarbeider inn for om mulig å bidra til konsensus. Vi brukte det elektroniske verktøyet Rayyan (18) til utvelgelse av titler og sammendrag, og Covidence (19) til utvelgelse av publikasjoner i fulltekst.

Vurdering av risiko for systematiske feil

Vi vurderte risiko for skjevheter i de inkluderte studiene ved hjelp av sjekklistene i håndboka Slik oppsummerer vi forskning (20). Vi brukte Cochranes Risk of Bias Tool (22) for vurdering av RCTer og sjekklisten for kohortstudier for vurdering av observasjonsstudier. To medarbeidere gjorde disse vurderingene av risiko for systematiske feil, uavhengig av hverandre. Ved uenighet trakk vi en tredje prosjektmedarbeider inn for å bidra til enighet.

Dataauthenting

To prosjektmedarbeiderne hentet ut følgende data fra de inkluderte studiene, uavhengig av hverandre:

- 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)
- Vedlikeholdsbehandling (legemiddel, vedlikeholdsdose, vedlikeholdsbehandlingens varighet før graviditet/antall gestasjonsuker i LAR, setting)
- Samtidige tiltak, f.eks. psykoterapi, psykososiale tjenester

Hovedutfall

Ettersom utfallene i inklusjonskriteriene var bredt formulert og de inkluderte studiene rapporterte et bredt spekter av utfall som kunne passe inn i inklusjonskriteriene våre, så vi oss nødt til å begrense analysene til å omfatte et sett hovedutfall. Hovedutfallene bestemte vi i samarbeid med oppdragsgiver.

Utfall målt hos kvinnen

- Rusmiddelbruk under svangerskapet (antall med utfallet av totalt antall deltakere (n/N))
- Røyking under svangerskapet (n/N)
- Annen opioidbruk under svangerskapet (n/N)
- Benzodiazepinbruk under svangerskapet (n/N)
- Alkoholbruk under svangerskapet (n/N)
- Cannabisbruk under svangerskapet (n/N)
- Amfetaminbruk under svangerskapet (n/N)
- Kokainbruk under svangerskapet (n/N)

Utfall målt hos fosteret

- Død: spontanabort (n/N)
- Dødfødsel (n/N)
- Intrauterin veksthemming (n/N)

Utfall målt hos den nyfødte

- Død (n/N)
- Medfødte misdannelser (n/N)
- Gestasjonsalder (uker, gjennomsnitt og standardavvik (M/SD))
- For tidlig fødsel (GA < 37 uker, n/N)
- Liten for gestasjonsalder (< 10. percentil, n/N)
- NAS-forekomst/-behandling (n/N)
- NAS-(behandlings-)varighet (dager, M/SD)
- NAS-skåre (M/SD)
- Fødselsvekt (gram, M/SD)
- Fødselslengde (cm, M/SD)
- Hodeomkrets (cm, M/SD)
- Lengde på sykehusopphold (dager, M/SD)

I tillegg har vi rapportert alle utfall målt på lang sikt (mer enn 12 måneder etter fødsel).

Analyser

Studiekategorier

Etter overensstemmelse med oppdragsgiver har vi beskrevet de inkluderte studiene i fire kategorier basert på studiedesign og hvor stor del av svangerskapet kvinnene var i LAR:

1. RCTer
2. Observasjonsstudier hvor alle kvinnene var i LAR i mesteparten (> 50 %) av svangerskapet
3. Observasjonsstudier hvor flesteparten (> 50 %) av kvinnene var i LAR gjennom hele svangerskapet
4. Observasjonsstudier som ikke spesifiserte i hvor stor del av svangerskapet kvinnene var i LAR

Hvis vi hadde funnet observasjonsstudier hvor alle kvinnene var i LAR gjennom hele svangerskapet, og/eller hvor alle kvinnene var i LAR i mindre enn halve svangerskapet, ville vi beskrevet disse i egne kategorier også.

Metaanalyser

Vi sammenstilte resultatene fra inkluderte studier i metaanalyser der det var mulig. Det vil si at studiene må være tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon, sammenlikning og utfallsmål. Etter ønske fra oppdragsgiver analyserte vi RCTer og observasjonsstudier hver for seg.

Subgruppeanalyser

I samråd med oppdragsgiver begrenset vi subgruppeanalyser til de tre kategoriene for observasjonsstudier (se over). Hvis tidsrammen og tilfanget av studier hadde tillatt det, hadde vi planlagt å også utføre subgruppeanalyser basert på vedlikeholdsdose, vedlikeholdsbehandlings varighet før graviditet, rusmiddelbruk og tobakksbruk (https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/prosjekter/prosjektplan-bup_met-gravide-lar.pdf).

Effektestimater

For dikotome utfall, som for tidlig fødsel, beregnet vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For kontinuerlige utfall, som hodeomkrets i centimeter, beregnet vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference; MD) med 95 % KI. Ettersom vi ikke kunne forvente at populasjoner, intervensjoner og utfall var identiske i de inkluderte studiene brukte random effekt-modellen i analysene. Hvis studiene oppga både justerte og ujusterte effektestimater, brukte vi de justerte estimatene.

Vi beregnet også RR og MD med 95 % KI for studier der forskerne ikke hadde oppgitt disse selv. Vi beregnet ikke p-verdier eller vurderte statistisk signifikans, da dette er fenomener som er hyppige gjenstander for feiltolkning (21;22). Alle analyser og beregninger ble utført i programvaren Review Manager (23).

Vi beregnet effektestimater for utfall rapportert i RCTer, utfall i utvalgte subgrupper av observasjonsstudier og langtidsutfall selv om det ikke var mulig å gjøre metaanalyser.

Vurdering av tilliten til dokumentasjonen

Vi vurderte vår tillit til effektestimatene ved hjelp av Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Vurderingen ble gjort av to personer, uavhengig av hverandre. Vi brukte dataverktøyet [Guideline Development Tool \(GDT\)](#).

GRADE hjalp oss å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimatene for hvert utfallsmål (tabell 1). Metoden inkluderer vurdering av risiko for skjevhet («Risk of Bias»), samsvare (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 publiseringsskjevheter. I tillegg vurderte vi dose-respons, størrelsen på effektestimatet og hvorvidt ev. forvekslingsfaktorer er plausible, for observasjonsstudier med kontrollgrupper.

Tabell 1. GRADE-kategoriernes 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. Den sanne verdien er sannsynligvis betydelig forskjellig fra effektestimatet.

Endringer i metode fra prosjektplan til rapport

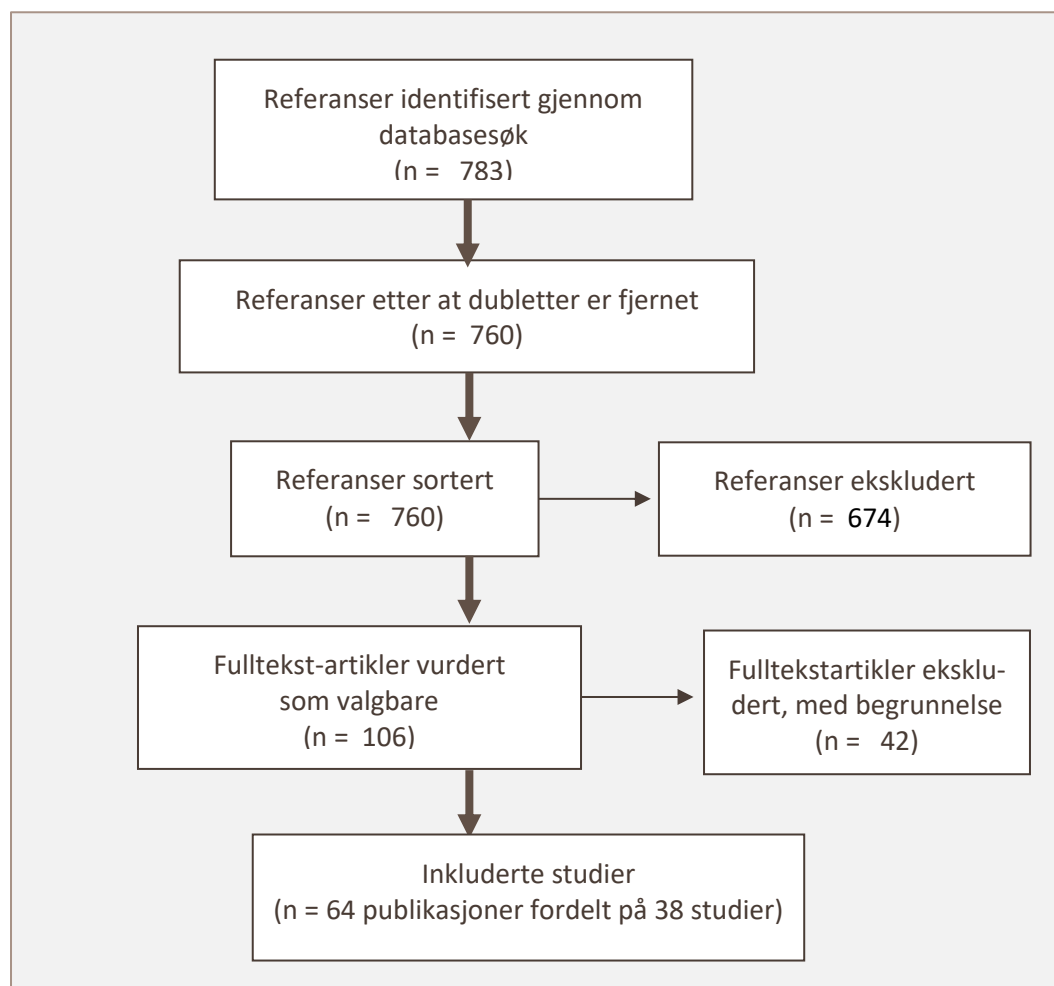
1. I prosjektplanen skrev vi at vi ville presentere resultatene i fem grupper av studier basert på hvor stor del av svangerskapet kvinnene var i LAR. I rapporten har vi presisert at vi brukte de fem gruppene for observasjonsstudier og lagt til RCTer som en sjette gruppe. Dette etter oppdragsgivers ønske. Vi inkluderte imidlertid ingen studier i to av de fem observasjonsstudiegruppene, slik at de inkluderte studiene ble fordelt på fire grupper i rapporten.
2. Ettersom utfallene i inklusjonskriteriene var bredt formulert og de inkluderte studiene rapporterte et bredt spekter av utfall som kunne passe inn i inklusjonskriteriene våre, så vi oss nødt til å begrense analysene til å omfatte et sett hovedutfall. Hovedutfallene bestemte vi i samarbeid med oppdragsgiver.
3. Etter innspill fra fagfeller, og fordi ingen av studiene rapporterte stresssymptomer hos foster, la vi til intrauterin veksthemming hovedutfall.
4. Etter ønske fra oppdragsgiver analyserte vi RCTer og observasjonsstudier hver for seg.
5. I samråd med oppdragsgiver begrenset vi subgruppeanalyser til de tre kategoriene for observasjonsstudier.
6. Vi beregnet også RR og MD med 95 % KI for studier der forskerne ikke hadde oppgitt disse selv.
7. Vi beregnet effektestimater for utfall rapportert i RCTer, utfall i utvalgte subgrupper av observasjonsstudier og langtidsutfall selv om det ikke var mulig å gjøre metaanalyser.

Etikk

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

Resultater

Databasen ga 783 treff før fjerning av dubletter (figur 1). Etter fjerning av dubletter satt vi igjen med 760 referanser. Av disse ekskluderte vi 674 referanser som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Vi bestilte og vurderte 106 artikler i fulltekst, hvorav vi ekskluderte 42. Eksklusjonsårsaken var annen intervensjon for ni artikler, annen sammenlikning med intervensjonen for sju artikler, uegnet studiedesign for 15 artikler, og 11 artikler manglet tilstrekkelig informasjon for å kunne vurdere inklusjon (vedlegg 2).



Figur 1. Flytdiagram for inklusjonsprosessen

Inkluderte studier

Vi inkluderte 38 studier fordelt på 64 publikasjoner (10; 24-87). Data fra 15 av studiene var rapportert i to publikasjoner eller mer. To publikasjoner (10; 66) rapporterte separate data for to kohorter hver. Vi regnet hver av disse kohortene som én studie, altså to studier per publikasjon.

Tre av de inkluderte studiene var randomiserte kontrollerte studier (RCTer) (Tabell 2), mens de øvrige 35 var observasjonsstudier (Tabell 3-5). Vi har valgt å beskrive RCTene for seg, og observasjonsstudiene fordelt på tre kategorier for i hvor stor andel av svangerskapet kvinnene var i LAR.

RCTer

De tre RCTene fant sted i USA og i Østerrike, og hadde til sammen 177 deltakere, med 18 deltakere i den minste studien og 129 i den største (Tabell 2). Kvinnenes gjennomsnittsalder varierte fra 25 til 30 år, og de hadde brukt heroin/opiater i gjennomsnittlig to til ni år før studiestart. I den største RCTen (MOTHER; 28-38) var kvinnene noe yngre og de hadde brukt heroin i kortere tid i buprenorfingruppen enn i metadongruppen. Gjennomsnittlig døgndose ved fødsel var 14-17 mg buprenorfin og 53-85 mg metadon. Kvinnene var i LAR i gjennomsnitt 18-24 uker av svangerskapet. Alle de tre RCTene rapporterte nyfødtutfall og to RCTer rapporterte utfall hos kvinnene. Alle utfallene var målt på kort sikt (under svangerskapet og like etter fødsel).

Tabell 2. Inkluderte RCTer

Studie-ID Land	Deltakere		Døgndose ved fødsel Tid i LAR under svangerskapet		Rapporterte hovedutfall
	BUP	MET	BUP	MET	
Fischer 2006 (24;25) Østerrike	n=9 Alder: 26±5 år Utdanning: 11±2 år Heroinbruk: 5±5 år	n=9 Alder: 26±6 år Utdanning: 10±1 år Heroinbruk: 5±4 år	14±4 mg 19±2 uker	53±18 mg 18±3 uker	Hos den nyfødte: NAS, vekt, lengde, hodeomkrets, prematuritet, lengde på sykehusopphold Hos kvinnen: stoffbruk, ikke-foreskrevet medikamentbruk
Jones 2005 (26;27) USA	n=15 Alder: 30±1 år Utdanning: 10±1 år Opiatbruk: 100±14 md	n=15 Alder: 30±1 år Utdanning: 10±1 år, Opiatbruk: 104 md	10-14 mg 23±1 uker	50-70 mg 24±1 uker	Hos den nyfødte: NAS, vekt, lengde, hodeomkrets, prematuritet, lengde på sykehusopphold
MOTHER (28-38) USA + Østerrike	n= 72 Alder: 25±1 år Heroinbruk: 25±6 md Kokainbruk: 23±7 md	n= 57 Alder: 28±1 år Heroinbruk: 46±5 md Kokainbruk: 34±6 md	17±1 (2-32) mg 24 uker	85±4 (20-140) mg 23 uker	Hos den nyfødte: NAS, lengde, vekt, hodeomkrets, gestasjonsalder, prematuritet, lengde på sykehusopphold Hos barnet: atferd, kognitiv utvikling

Observasjonsstudier

Vi fant ingen observasjonsstudier hvor alle kvinnene fikk behandling gjennom hele svangerskapet, som er det vanligste i Norge. Vi fant heller ingen observasjonsstudier hvor kvinnene fikk behandling i mindre enn halve svangerskapet. I åtte av observasjonsstudiene fikk flesteparten (> 50 %) av kvinnene behandling gjennom hele svangerskapet. I to studier fikk alle kvinnene behandling i mesteparten (> 50 %) av svangerskapet, og i én var flesteparten av kvinnene i LAR i mesteparten av svangerskapet. Vi grupperte disse tre studiene sammen i analysene. De resterende 22 observasjonsstudiene var det ikke spesifisert i hvor stor andel av svangerskapet kvinnene var i LAR.

Studier hvor flesteparten (>50 %) av kvinnene var i LAR gjennom hele svangerskapet

Av de åtte observasjonsstudiene hvor flesteparten av kvinnene var i LAR gjennom hele svangerskapet, fant tre sted i Australia, to i Frankrike og én i henholdsvis USA, Sverige og Norge (tabell 3). Studiene hadde til sammen 1211 (59-324) deltakere, 600 i buprenorfingruppen og 692 i metadongruppen. Kvinnerens gjennomsnittsalder var 27-32 år. Fire av studiene oppga kvinnerens utdanningsnivå, men på en måte som vanskelig lot seg sammenstille (tabell 3). Fire av studiene rapporterte antall år kvinnene hadde brukt heroin eller hatt opiatavhengighet ved studiestart: ett til ni år. Der det var forskjeller i bakgrunnsvariabler, var tendensen at kvinnene i buprenorfingruppene var noe yngre, hadde mer utdanning og færre år med opiatbruk, enn kvinnene i metadongruppene. Gjennomsnittlig døgndose ved fødsel var henholdsvis 5-17 mg buprenorfin og 35-90 mg metadon. Den norske studien lå høyest i gjennomsnittsdose for metadon. Alle studiene bortsett fra én rapporterte nyfødtutfall. To studier rapporterte utfall hos kvinnene under svangerskapet og én studie rapporterte utfall på lang sikt hos barna.

Tabell 3. Inkluderte observasjonsstudier hvor flesteparten (>50 %) av kvinnene var i LAR gjennom hele svangerskapet

Studie-ID Land	Deltakere		Døgndose ved fødsel Andel i LAR gjennom hele svangerskapet		Utfall
	BUP	MET	BUP	MET	
Bakstad 2009 (39-42) Norge	n=49 Alder: 31± 5 år Utdanning: 11±2 år Opiatavhengighet før LAR: 7 år	n=90 Alder: 32±5 år Utdanning: 11±2 år Opiatavhengighet før LAR: 8 år	13±7 mg 92 %	90±59 mg 88 %	Hos den nyfødte: NAS, vekt, lengde, hodeomkrets, gestasjonsalder, prematuritet Hos barnet: kognitiv utvikling, atferd
Bier 2015 (43) USA	n (barn)= 55 Alder (mor): 28±5 år	Lav dose: N(barn)=84 Alder (mor): 27±5 år Høy dose: N(barn)=81 Alder (mor): 28±5 år	Dose ukjent 76 %	Lav/høy dose: ≤/> 100 mg 89 %/98%	Hos den nyfødte: NAS, lengde på sykehusopphold, vekt, lengde, hodeomkrets, gestasjonsalder, prematuritet Hos barnet: kognitiv utvikling, bytte av omsorgsperson
Gordon 2012 (44) Australia	n=30 Fullført videregående skole: 44 % Opiatavhengighet: 1 (0- 12) år	n=29 Fullført videregående skole: 28 % Opiatavhengighet: 1 (0-10) år	6 mg (2-20) 84 %	35 mg (18- 140) 88 %	Hos kvinnen: stoffbruk, ikke-foreskrevet medikament- bruk, abstinenssymptomer, somatiske og psykiatriske symptomer, frafall
Kakko 2008 (45) Sverige	n=39 (49 barn)	n=26 (36 barn)	15±6 mg* 58 %	71±27 mg* 83 %	Hos den nyfødte: NAS, vekt, lengde, hodeomkrets, gestasjonsalder, prematuritet, lengde på sykehusopp- hold, død
Kelty 2017 (46-48) Australia	n=126 (182 barn) Alder: 28 (19–40) år	n=198 (300 barn) Alder: 28 (18–42) år	17±10 mg* 70 %	52±26 mg* 62 %	Hos den nyfødte: gestasjonsalder, død, sykehusinnleg- gelser

Studie-ID Land	Deltakere		Døgndose ved fødsel Andel i LAR gjennom hele svangerskapet		Utfall
	BUP	MET	BUP	MET	
Lacroix 2011 (49) Frankrike	n=90 (barn: 85) Alder: 30±5 år Høyere utdanning: 27 %	n=45 (barn: 40) alder: 32±5 år Høyere utdanning: 30 %	5±5 mg 99 %	38±31 mg 91 %	Hos den nyfødte: NAS, vekt, lengde, prematuritet, medfødte misdannelser, død
Lejeune 2001 (50;51) Frankrike	n=159 Alder: 28 år Mer enn grunnskole: 80 % Opiatavhengighet før LAR: 7 år LAR hos fastlege/specialistsenter: 74 %/20 %	n=100 Alder: 29 år Mer enn grunnskole: 89 % Opiatavhengighet før LAR: 9 år LAR hos fastlege/specialistsenter: 25 %/74 %	5±5 mg (0,4–24) 82 %	57±30 mg (10–180) 72 %	Hos den nyfødte: NAS, vekt, hodeomkrets, gestasjonsalder, prematuritet, behov for spesialtiltak, bytte av omsorgsperson
Whitham 2010 (52;53) Australia	n=52 Alder: 28±6 år Heroinbruk før LAR: 20±23 måneder	n=39 Alder: 28±6 år Heroinbruk før LAR: 26±30 måneder	7±4 (0,4–20) mg* 83 %	45±20 (15–100) mg* 86 %	Hos den nyfødte: NAS, hodeomkrets, gestasjonsalder Hos kvinnen: stoffbruk, alkohol- og tobakksbruk, ikke foreskrevet medikamentbruk, død

Note: *= gjennomsnitt i løpet av svangerskapet

Studier hvor alle/flesteparten av kvinnene var i LAR i mesteparten (> 50 %) av svangerskapet

De tre observasjonsstudiene hvor alle/flesteparten av kvinnene var i LAR i mesteparten av svangerskapet, fant sted i USA, Østerrike og Tsjekkia, og hadde til sammen 946 (70-615) deltakere; 448 i buprenorfin-gruppene og 468 i metadongruppene (tabell 4). Kvinnenes gjennomsnittsalder var 25-27 år. I den østerrikske studien var det noe flere kvinner i buprenorfin-gruppen enn i metadongruppen som hadde fullført grunnskolen. I den tsjekkiske studien var kvinnene i buprenorfin-gruppen noe yngre enn i metadongruppen, men de hadde hatt opiatavhengighet like lenge (fire år). Gjennomsnittlig døgndose ved fødsel var henholdsvis 8-15 mg buprenorfin og 64-87 mg metadon. Alle de tre studiene rapporterte nyfødtutfall og én rapporterte utfall hos kvinnene. Alle utfallene var målt på kort sikt (under svangerskapet og like etter fødsel).

Tabell 4. Inkluderte observasjonsstudier hvor alle/flesteparten av kvinnene var i LAR i mesteparten (>50 %) av svangerskapet

Studie-ID Land	Deltakere		Døgndose ved fødsel		Utfall
	BUP	MET	BUP	MET	
Metz 2014 (54-58) Østerrike	n=77 Alder: 25±6 år Fullført grunnskolen: 68 %	n=184 Alder: 26±5 år Fullført grunnskolen: 58 %	10±6 mg	64±36 mg	Hos den nyfødte: NAS, vekt, lengde, hodeomkrets, gestasjonsalder, prematuritet, lengde på sykehusopphold Hos kvinnen: stoffbruk, ikke-foreskrevet medikamentbruk
Meyer 2016 (59) USA	n=363 Alder: 26±4 år	n=252 Alder: 26±5 år	15±6 mg	87±50 mg	Hos den nyfødte: NAS, vekt, gestasjonsalder, prematuritet, medfødte misdannelser, død, bytte av omsorgsperson
Vavrinkova 2007 (60;61) Tsjekkia	n=38 Alder: 25±4 Avhengighets varighet: 4±1 år	n=32 Alder: 27±4 Avhengighetens varighet: 4±1 år	8 mg	80 mg	Hos den nyfødte: NAS, vekt, gestasjonsalder, prematuritet

Studier som ikke spesifiserte i hvor stor del av svangerskapet kvinnene var i LAR

Av de 24 observasjonsstudiene som ikke spesifiserte i hvor stor del av svangerskapet kvinnene var i LAR, fant 12 sted i USA, tre i Norge, to i henholdsvis Frankrike og Danmark, og én i henholdsvis Australia, Østerrike, Storbritannia, Tsjekkia og Sverige (tabell 5). Ti studier var publisert i 2018, to i 2017, to i 2016, tre i 2015, to i 2013, en i 2011, en i 2010, to i 2009 og en i 2008. Studiene hadde til sammen 1314 deltakere, 51 i den minste og 324 i den største.

Elleve av studiene oppga kvinnes gjennomsnittsalder, som varierte fra 24 til 35 år. Fem av studiene oppga kvinnes utdanningsnivå: 17 % til 78 % hadde videregående skole. Ingen av studiene rapporterte antall år kvinnene hadde brukt heroin eller hatt opiatavhengighet. Der det var forskjeller i bakgrunnsvariabler, var tendensen at kvinnene i buprenorfingruppen var noe yngre og hadde mer utdanning enn kvinnene i metadongruppen. Kun tre av studiene oppga gjennomsnittlig døgndose ved fødsel: henholdsvis 10-19 mg buprenorfin og 59-131 mg metadon. Alle studiene bortsett fra én rapporterte utfall blant nyfødte og fire studier rapporterte utfall hos kvinnene. Alle utfallene var målt på kort sikt (under svangerskapet og like etter fødsel).

Tabell 5. Inkluderte observasjonsstudier som ikke spesifiserte i hvor stor del av svangerskapet kvinnene var i LAR

Studie-ID Land	Deltakere		Døgn-dose ved fødsel		Utfall
	BUP	MET	BUP	MET	
Alexander 2009 (62) USA	N=7 Alder: 18-44 år	n=20 Alder: 18-44 år	-	-	Hos den nyfødte: vekt, lengde på sykehusopp- hold
Basselin 2011 (63) Frankrike	n=82	n=24	-	-	Hos den nyfødte: NAS, prematuritet, medfødte misdannelser
Brandt 2015 (64;65) Østerrike	n=29 Alder: 26±4 år	n=39 Alder: 26±5 år	10±7 mg	59±34 mg	Hos den nyfødte: NAS, vekt, lengde, hodeom- krets, gestasjonsalder, prematuritet lengde på sykehusopphold Hos kvinnen: stoffbruk, ikke-foreskrevet me- dikamentbruk
Brogly 2018 MAX (66) USA	n=543 Alder: 28±5	N=477 Alder: 28±5	-	-	Hos den nyfødte: vekt, prematuritet, lengde på sykehusopphold,
Brogly 2018 Ext (66) USA	n=58 Alder: 28±4 år	N=55 Alder: 28±4 år	-	-	Hos den nyfødte: vekt, prematuritet, lengde på sykehusopphold,
Colombini 2008 (67) Frankrike	n=13 Alder 30±3 år	n=9 Alder 35±3 år	0,8-16 mg	20-140 mg	Hos den nyfødte: NAS, vekt, gestasjonsalder, prematuritet Hos kvinnen: stoffbruk
Coulson 2018 (68) USA	n=73	N (lav/høy dose)= 33/64	-	Lav/høy dose: ≤/≥90 mg	Hos den nyfødte: NAS, hodeomkrets
Huang 2010 (69) Danmark	n(barn)=43	n(barn)=19	-	-	Hos den nyfødte: NAS, vekt, medfødte misdann- elser
Krans 2016 (70) USA	n=183 Alder: 28±5 år Videregående skole: 44 %	n=608 Alder: 27±5 år Videregående skole: 32 %	16±2 mg	94±35 mg	Hos kvinnen: stoffbruk, ikke-foreskrevet me- dikamentbruk, frafall
Lappen 2018 (71) USA	n=138	n=344	0-30 mg	0-165 mg	Hos den nyfødte: NAS

Studie-ID Land	Deltakere		Døgn-dose ved fødsel		Utfall
	BUP	MET	BUP	MET	
Lemon 2018 (72-74) USA	n=311 (309 barn) Alder: 29±5 år Videregående skole: 55 %	n=416 (407 barn) Alder: 29±5 Videregående skole: 17 %	-	-	Hos den nyfødte: NAS, vekt, gestasjonsalder, prematuritet, medfødte misdannelser Fosterdød
Morosan 2017 (75) Storbritannia	n=5	n=16	0,4-4 mg	20-90 mg	Hos den nyfødte: NAS
Nanda 2015 (76) USA	n=27 Alder: 24 år	n=21 Alder: 28 år	2-26 mg	26-175 mg	Hos den nyfødte: NAS, vekt, hodeomkrets, gestasjonsalder, lengde på sykehusopphold, bytte av omsorgsperson
Nechanska 2018 Norge (10)	n=99 (97 barn) Alder ≥30 år: 62 % Videregående skole: 42 %	n=101 (99 barn) Alder ≥30 år: 69 % Videregående skole: 17 %	-	-	Hos den nyfødte: NAS, vekt, lengde, hodeomkrets, gestasjonsalder, prematuritet, død
Nechanska 2018 Tsjeckia (10)	n=154 (152 barn) Alder ≥30 år: 27 % Videregående skole: 43 %	n=158 (152 barn) Alder: ≥30 år 28 % Videregående skole: 59 %	-	-	Hos den nyfødte: NAS, vekt, lengde, hodeomkrets, gestasjonsalder, prematuritet, død
Norgaard 2015 (77;78) Danmark	n=167 (167 barn) Alder ≥ 31 år: 50 %	n=197 (193 barn) Alder ≥ 31 år: 53 %	-	-	Hos den nyfødte: NAS, vekt, gestasjonsalder, prematuritet, medfødte misdannelser
Parige 2018 (79) Australia	n=24	n=194		Lav/høy dose: 7,5-50 mg/51-170 mg	Hos den nyfødte: NAS
Pritham 2009 (80-82) USA	n=16	n=136	19±14 mg	131±70 mg	Hos den nyfødte: NAS, vekt, hodeomkrets, gestasjonsalder, lengde på sykehusopphold Hos kvinnen: stoffbruk, ikke-foreskrevet medikamentbruk

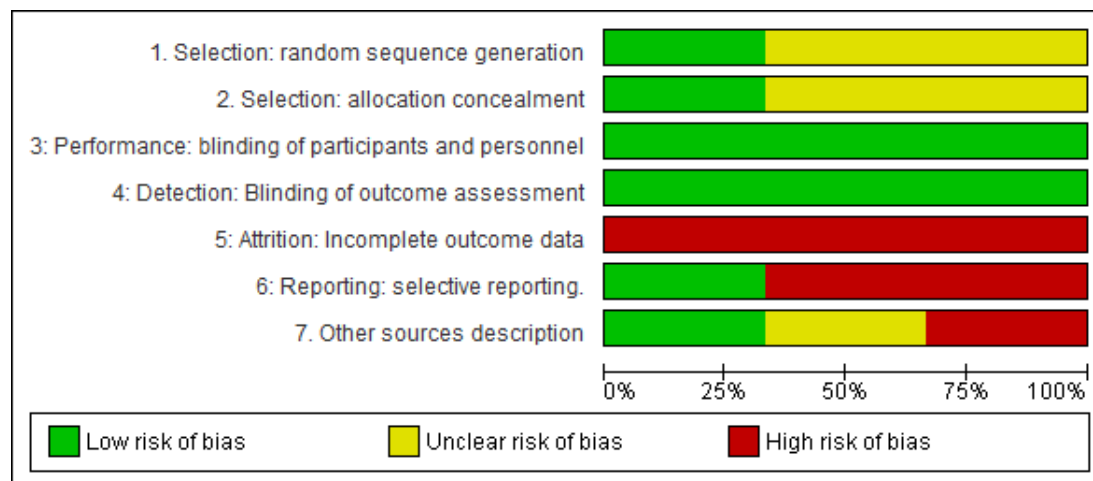
Studie-ID Land	Deltakere		Døgn- dose ved fødsel		Utfall
	BUP	MET	BUP	MET	
Serra 2017 (83) USA	n=86 Alder: 27±5 år Videregående skole: 68 %	n=268 Alder: 27±4 år Videregående skole: 78 %	-	-	Hos den nyfødte: vekt, gestasjonsalder
Thomas 2018 (84) USA	N=80	N=166	-	-	Hos den nyfødte: vekt, lengde, hodeomkrets
Tolia 2018 (85) USA	n=1162 Alder: 27±5 år	n=2202 Alder: 28±5 år	-	-	Hos den nyfødte: NAS, vekt, gestasjonsalder, lengde på sykehusopphold, behov for spesialtiltak
Welle-Strand 2013 A* (86) Norge	n=13	n=38	-	-	Hos den nyfødte: NAS, vekt, lengde, hodeomkrets, gestasjonsalder Hos kvinnen: stoffbruk, ikke-foreskrevet medikamentbruk
Welle-Strand 2013 B* (86) Norge	n=24	n=28	-	-	Hos den nyfødte: NAS, vekt, hodeomkrets, gestasjonsalder, lengde på sykehusopphold Hos kvinnen: stoffbruk, ikke-foreskrevet medikamentbruk
Wurst 2016 (87) Sverige	n(barn)=176 Mors alder ≥ 30 år: 49 %	n(barn)=52 Mors alder ≥30 år: 70 %	-	-	Hos den nyfødte: NAS, vekt, prematuritet, medfødte misdannelser

* Data fra Welle-Strand 2013 A og B er slått sammen med data fra Bakstad 2009 i artikkelen. Det har derfor ikke vært mulig å gjengi data fra disse to studiene.

Risiko for skjevheter i inkluderte studier

Randomiserte kontrollerte studier

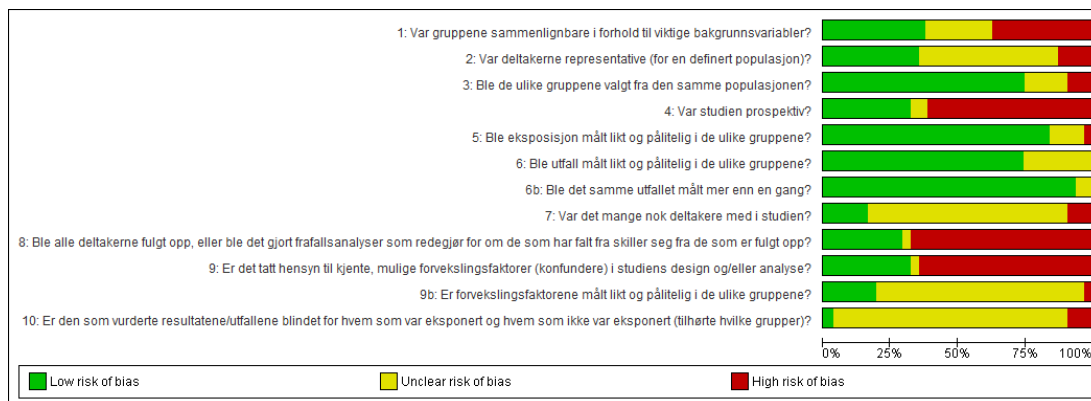
Kun én av de tre RCTene hadde beskrevet metode for randomisering og skjult allokering. Vi vurderte derfor risikoen for seleksjonsskjevhet som uklar (figur 2; vedlegg 3). Ettersom alle studiene var dobbeltblindet, vurderte vi risikoen for intervensjons- og måleskjevheter for lav. Et fravær av frafalls- og «intention-to-treat»-analyser gjorde at vi vurderte risikoen for frafallsskjevhet som høy. To av studiene rapporterte andre utfall enn det som var beskrevet i protokollen, uten å begrunne det. Vi vurderte derfor risikoen for selektiv rapportering som høy.



Figur 2. Vurdering av risiko for systematiske skjevheter i inkluderte RCTer

Observasjonsstudier

Blant observasjonsstudiene var det ofte forskjeller mellom buprenorfin- og metadongruppene i viktige bakgrunnsvariabler, eller bakgrunnsvariablene var ikke beskrevet (figur 3; vedlegg 4). De fleste studiene var dessuten retrospektive, og de færreste hadde justert analysene for forvekslingsfaktorer. Dette gjorde at vi vurderte risikoen for seleksjonsskjevhet som høy. Vi vurderte risikoen for måleskjevheter som uklar fordi nesten ingen av studiene oppga hvorvidt den som vurderte utfallene hadde kjennskap til eksponeringsstatus. De fleste studiene så imidlertid ut til å bruke de samme målemetodene i gruppene. Et fåtall av studiene hadde frafallsanalyser. Vi vurderte derfor risikoen for frafallsskjevhet som høy.



Figur 3. Vurdering av risiko for systematiske skjevheter i inkluderte observasjonsstudier

Effekter av buprenorfin sammenliknet med metadon

Randomiserte kontrollerte studier

Utfall hos kvinnen: rusmiddelbruk under svangerskapet

Det var kun én av RCTene, MOTHER (28-38), som rapporterte rusmiddelbruk under svangerskapet. Utfallene opiatbruk, benzodiazepinbruk og kokainbruk var målt ved hjelp av urinprøver.

I buprenorfingruppen hadde 6 av 58 (10 %) kvinner brukt opiater under svangerskapet, sammenliknet med 4 av 73 (5 %) i metadongruppen (RR 1,89; 95 % KI 0,56 til 6,38). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 6).

I buprenorfingruppen hadde 3 av 58 (5 %) kvinner brukt benzodiazepiner under svangerskapet, sammenliknet med 1 av 73 (1 %) i metadongruppen (RR 3,78; 95 % KI 0,40 til 35,35). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 6).

I buprenorfingruppen hadde 5 av 58 (9 %) kvinner brukt kokain under svangerskapet, sammenliknet med 4 av 73 (5 %) i metadongruppen (RR 1,57; 95 % KI 0,44 til 5,60). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 6).

Tabell 6. Rusmiddelbruk under svangerskapet

Buprenorfin sammenliknet med metadon for gravide i LAR (RCTer)						
Utfall	Antall deltakere (studier)	Relativ effekt (95 % KI)	Forventete absolutte effekter (95 % KI)			Tillit til effektestimatet (forskjellen)
			Metadon	Buprenorfin	Forskjell	
Opiatbruk (urin)	131 (1 RCT)	RR 1,89 (0,56 til 6,38)	6 %	10 % (3 % til 35 %)	5 % flere (2 % færre til 30 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{a,b,c}
Benzodiazepinbruk (urin)	131 (1 RCT)	RR 3,78 (0,40 til 35,35)	1 %	5 % (1 % til 48 %)	4 % flere (1 % færre til 47 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{a,b,c}

Buprenorfin sammenliknet med metadon for gravide i LAR (RCTer)						
Utfall	Antall deltakere (studier)	Relativ effekt (95 % KI)	Forventete absolutte effekter (95 % KI)			Tillit til effektestimatet (forskjellen)
			Metadon	Buprenorfin	Forskjell	
Kokainbruk (urin)	131 (1 RCT)	RR 1,57 (0,44 til 5,60)	6 %	9 % (2 % til 31 %)	3 % flere (3 % færre til 25 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{a,b,c}

Forklaringer

- a. Selektert utvalg og kortere eksponeringstid og mindre tett oppfølging enn i Norge (direkthet)
b. Frafallsskjevhet og uklar randomiseringsprosedyre (risiko for skjevheter)
c. Konfidensintervall omfatter både økt og redusert risiko; kun én studie (presisjon)

Utfall hos fosteret: fosterdød

Fosterdød var det eneste fosterutfallet som inngikk i RCTene, og kun i den minste av studiene (Fischer 2006; 24; 25). Ingen av de ni fostrene i buprenorfingruppen døde, mot ett av de ni fostrene i metadongruppen (RR 0,33; 95 % KI 0,02 til 7,24). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 7).

Tabell 7. Fosterdød

Buprenorfin sammenliknet med metadon for gravide i LAR (RCTer)						
Utfall	Antall deltakere (studier)	Relativ effekt (95 % KI)	Forventete absolutte effekter (95 % KI)			Tillit til effektestimatet (forskjellen)
			Metadon	Buprenorfin	Forskjell	
Fosterdød	18 (1 RCT)	RR 0,33 (0,02 til 7,24)	11 %	4 % (0 % til 80 %)	7 % færre (11 % færre til 69 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{a,b,c}

Forklaringer

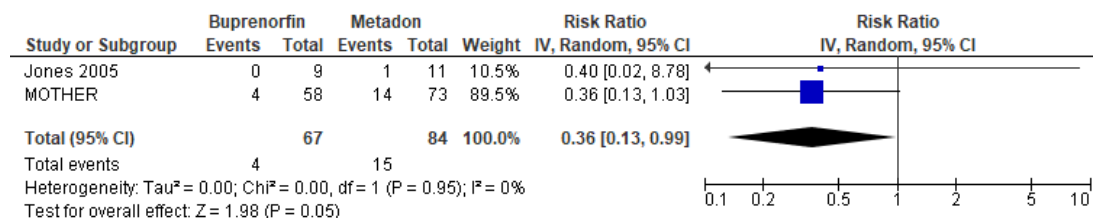
- a. Selektert utvalg og kortere eksponeringstid og mindre tett oppfølging enn i Norge (direkthet)
b. Frafallsskjevhet og uklar randomiseringsprosedyre (risiko for skjevheter)
c. Konfidensintervall omfatter både økt og redusert risiko; kun én studie (presisjon)

Nyfødtutfall

Følgende nyfødtutfall inngikk i alle de inkluderte RCTene: gestasjonsalder, vekt, lengde, hodeomkrets og forekomst av neonatal abstinenssyndrom (NAS). For tidlig fødsel, lengde på sykehusopphold og NAS-behandlingsvarighet inngikk i to studier.

For tidlig fødsel

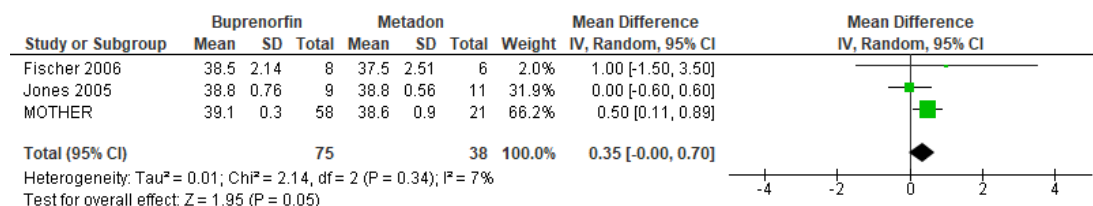
Effektestimatet (RR 0,36; 95 % KI 0,13 til 0,99) viste at risikoen for for tidlig fødsel var lavere i buprenorfingruppen enn i metadongruppen (figur 4). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 8).



Figur 4. For tidlig fødsel

Gestasjonsalder

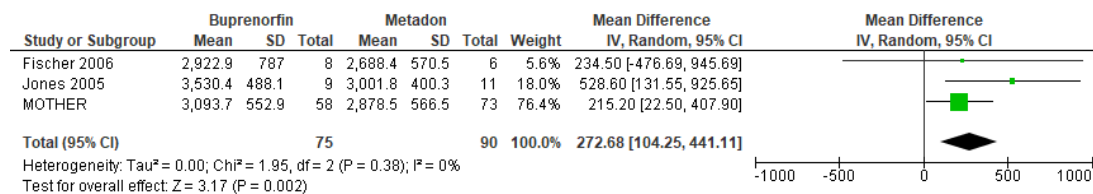
Effektestimatet viste at gestasjonsalderen i gjennomsnitt var 0,35 (95 % KI -0,00 til 0,70) uker lenger i buprenorfingruppen enn i metadongruppen (figur 5). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 8).



Figur 5. Gestasjonsalder (uker)

Kroppsvekt

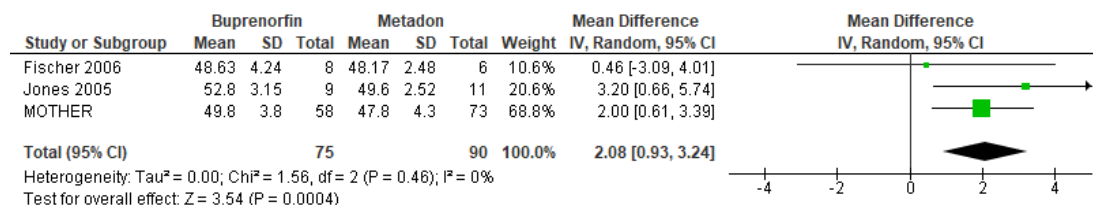
Effektestimatet viste at de nyfødte i buprenorfingruppen i gjennomsnitt veide 273 (95 % KI 104,24 til 441,11) gram mer enn i metadongruppen (figur 6). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 8).



Figur 6. Kroppsvekt (gram)

Kroppslengde

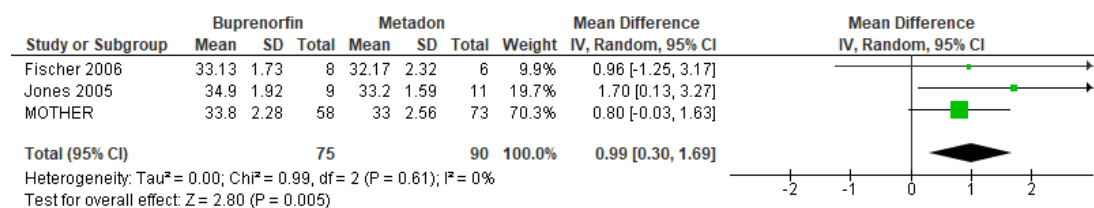
Effektestimatet viste at kroppslengden til de nyfødte i buprenorfingruppen i gjennomsnitt var 2,08 (95 % KI 0,93 til 3,24) cm lenger enn i metadongruppen (figur 7). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 8).



Figur 7. Lengde (cm)

Hodeomkrets

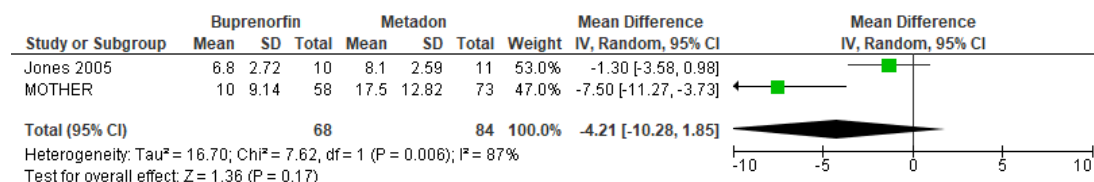
Effektestimatet viste at hodeomkretsen til de nyfødte i buprenorfingruppen i gjennomsnitt var 0,99 (95 % KI 0,30 til 1,69) cm større enn i metadongruppen (figur 8). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 8).



Figur 8. Hodeomkrets (cm)

Sykehusoppholdets varighet

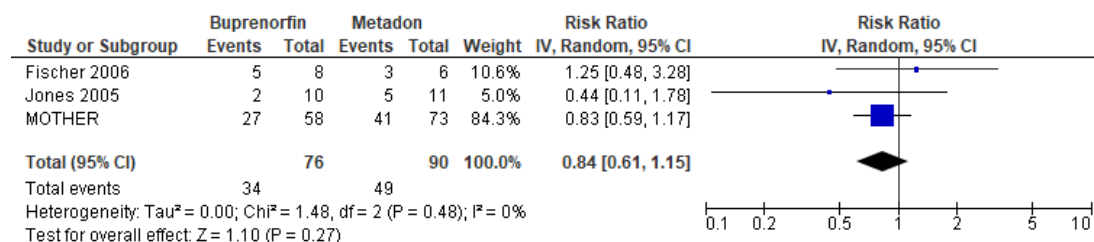
Effektestimatet viste at sykehusoppholdet til de nyfødte i buprenorfingruppen i gjennomsnitt var 4,21 dager kortere enn i metadongruppen, men bredden på konfidensintervallet (95 % KI -10,28 til 1,85) tilsier at sykehusoppholdet også kan ha like lang varighet i de to gruppene, eller varigheten kan være lenger i buprenorfingruppen enn i metadongruppen (figur 9). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 8).



Figur 9. Sykehusopphold (dager)

Neonatal abstinenssyndrom (NAS)

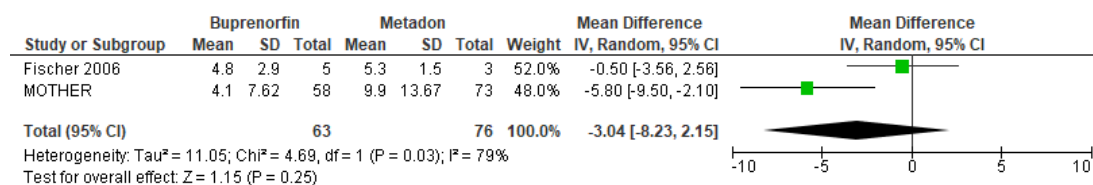
Effektestimatet (RR 0,84) viste at risikoen for å få NAS var lavere i buprenorfingruppen enn i metadongruppen, men konfidensintervallet tilsier at risikoen kan være like stor i de to gruppene eller at risikoen kan være større i buprenorfingruppen enn i metadongruppen (95 % KI 0,61 til 1,15) (figur 10). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 8).



Figur 10. Neonatal abstinenssyndrom (NAS)

NAS-behandlingsvarighet

Effektestimatet viste at NAS-behandlingen til de nyfødte i buprenorfingruppen i gjennomsnitt var 3,04 dager kortere enn i metadongruppen, men bredden på konfidensintervallet (95 % KI -8,23 til 2,15) tilsier at behandlingen også kan ha like lang varighet i de to gruppene, eller varigheten kan være lenger i buprenorfingruppen enn i metadongruppen (figur 11). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 8).



Figur 11. NAS-behandlingsvarighet (dager)

Tabell 8. Utfall blant nyfødte

Buprenorfin sammenliknet med metadon for gravide i LAR (RCTer)						
Utfall	Antall delta- kere (studier)	Relativ effekt (95 % KI)	Forventete absolutte effekter (95 % KI)			Tillit til effektestimatet (for- skjellen)
			Metadon	Buprenorfin	Forskjell	
For tidlig fød- sel	151 (2 RCTer)	RR 0,36 (0,13 til 0,99)	18 %	6 % (2 % til 18 %)	12 % færre (16 % til 0 % færre)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c
Gestasjonsal- der	113 (3 RCTer)	-	Gjennomsnitt: 39 uker	Gjennomsnitt: 39 uker	0 uker mer (0 til 1 mer)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c
Vekt	165 (3 RCTer)	-	Gjennomsnitt: 2881 gram	Gjennomsnitt: 3128 gram	273 gram mer (104 til 441 mer)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c
Lengde	165 (3 RCTer)	-	Gjennomsnitt: 48 cm	Gjennomsnitt: 50 cm	2 cm mer (1 til 3 mer)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c
Hodeomkrets	165 (3 RCTer)	-	Gjennomsnitt: 33 cm	Gjennomsnitt: 34 cm	1 cm mer (0 til 2 mer)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c
Sykehusopp- hold	152 (2 RCTer)	-	Gjennomsnitt: 16 dager	Gjennomsnitt: 10 dager	6 dager mindre (10 mindre til 2 mer)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c,d
NAS	166 (3 RCTer)	RR 0,84 (0,61 til 1,15)	54 %	46 % (33 % til 63 %)	8 % færre (21 % færre til 8 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c
NAS-behand- lingsvarighet	139 (2 RCTer)	-	Gjennomsnitt: 10 dager	Gjennomsnitt: 4 dager	6 dager mindre (8 mindre til 2 mer)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c,d

Forklaringer

- Selektert utvalg og kortere eksponeringstid og mindre tett oppfølging enn i Norge (direkthet)
- Frafallsskjevhet og uklart randomiseringsprosedyre (risiko for skjevheter)
- Konfidensintervall omfatter både økt og redusert risiko; kun én studie (presisjon)
- Statistisk heterogenitet (I²>75 %)

Observasjonsstudier

Utfall hos kvinnen: røyking og rusmiddelbruk under svangerskapet

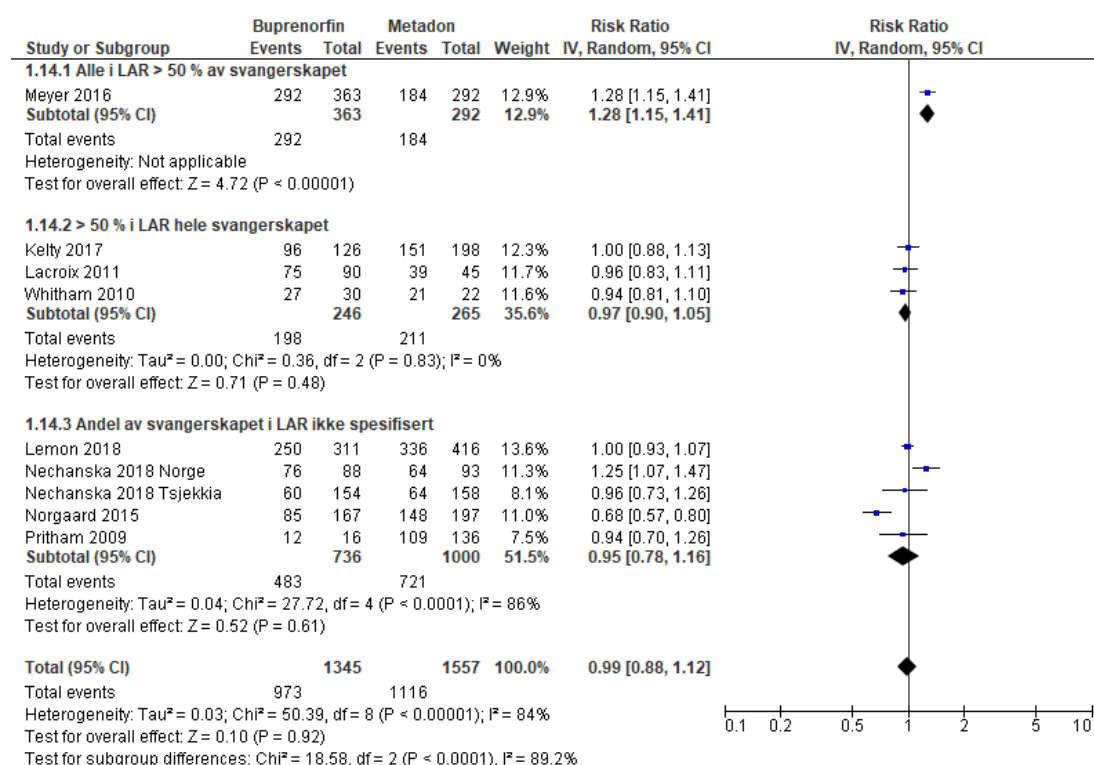
Blant utfallene hos kvinnen var røyking under svangerskapet det som inngikk i flest observasjonsstudier (tabell 9). Opiatbruk og benzodiazepinbruk målt med urinprøver inngikk i to studier, tre studier rapporterte alkoholbruk, cannabisbruk og kokainbruk og to studier inkluderte selvrapportert benzodiazepinbruk.

Røyking

Blant de åtte observasjonsstudiene som hadde røyking under svangerskapet som utfall, var én i kategorien «alle i LAR mer enn halve svangerskapet», tre i kategorien «de fleste i LAR gjennom hele svangerskapet» og fem i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 12).

Det samlede effektestimatet for de åtte observasjonsstudiene (RR 0,99) med 95 % konfidensintervall (0,88 til 1,12) indikerer at både en større, en mindre eller en like stor andel kvinner i de to gruppene røyker under svangerskapet (figur 12). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 9).

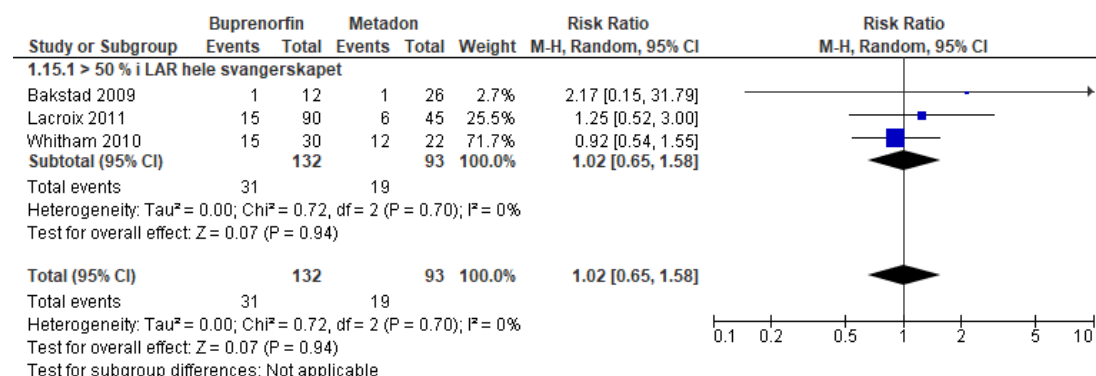
Resultatene fra subgruppeanalysene viste tilsvarende effektestimater, bortsett fra i kategorien «alle i LAR i mesteparten av svangerskapet», hvor det kun var én studie som antydte en større andel røykere i buprenorfingruppen enn i metadongruppen (figur 12).



Figur 12. Røyking

Alkoholbruk (selvrapportert)

Samtlige observasjonsstudier som hadde selvrapportert alkoholbruk under svangerskapet som utfall, var i kategorien «de fleste i LAR gjennom hele svangerskapet». Det samlede effektestimatet (RR 1,02) med 95 % konfidensintervall (0,65 til 1,58) indikerer at både at en større, en mindre eller en like stor andel kvinner i de to gruppene bruker alkohol under svangerskapet (figur 13). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 9).



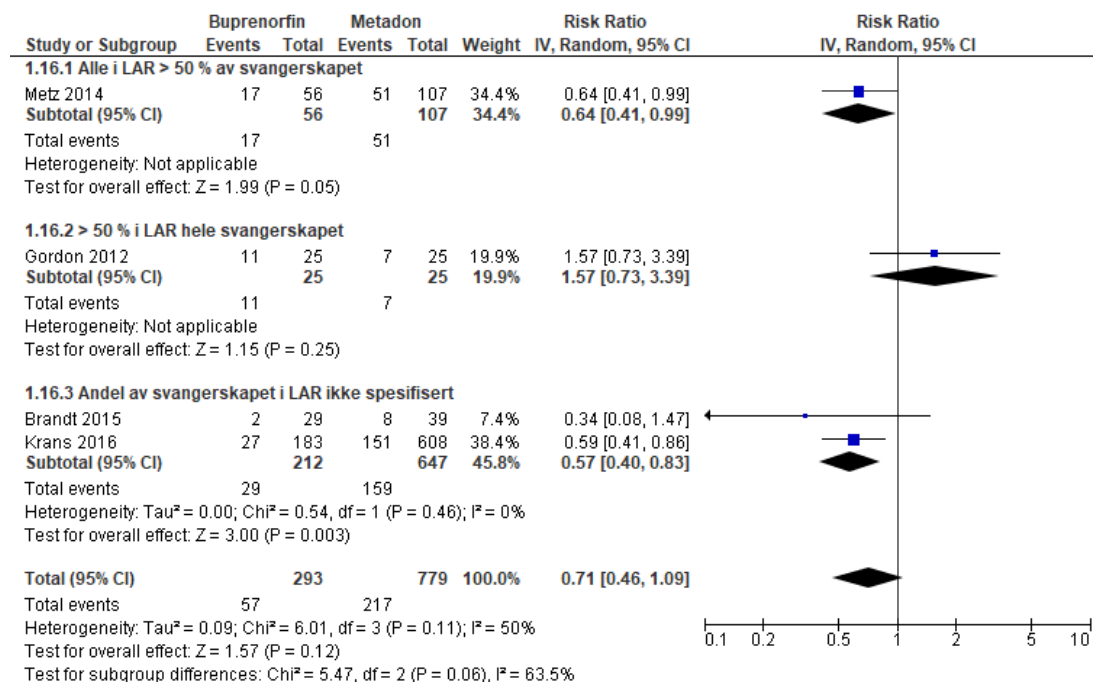
Figur 13. Alkoholbruk (selvrapportert)

Opiatbruk (urin)

Blant de fire observasjonsstudiene som hadde opiatbruk under svangerskapet, målt med urinprøve, som utfall, var én i kategorien «alle i LAR mer enn halve svangerskapet», én i kategorien «de fleste i LAR gjennom hele svangerskapet» og to i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 14).

Det samlede effektestimatet for de fire observasjonsstudiene (RR 0,71) med 95 % konfidensintervall (0,46 til 1,09) indikerer at vi ikke kan konkludere om en større, en mindre eller en like stor andel kvinner i de to gruppene vil bruke opiater under svangerskapet (figur 14). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 9).

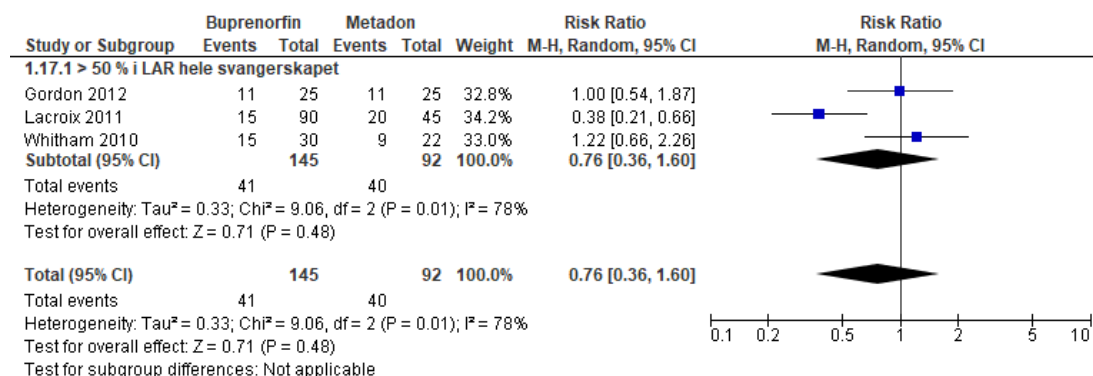
Resultatene fra subgruppeanalysene viste en redusert relativ risiko for opiatbruk i buprenorfingruppen, bortsett fra i kategorien «alle i LAR i mesteparten av svangerskapet», hvor effektestimatet antydte en økt relativ risiko for opiatbruk i buprenorfingruppen (figur 14).



Figur 14. Opiatbruk (urin)

Opiatbruk (selvrapportert)

De to observasjonsstudiene som hadde selvrapportert opiatbruk under svangerskapet som utfall var begge i kategorien «de fleste i LAR gjennom hele svangerskapet». Det samlede effektestimatet (RR 0,76) med 95 % konfidensintervall (0,36 til 1,60) kan indikere både at en større, en mindre eller en like stor andel kvinner i de to gruppene vil bruke opiater under svangerskapet (figur 15). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 9).



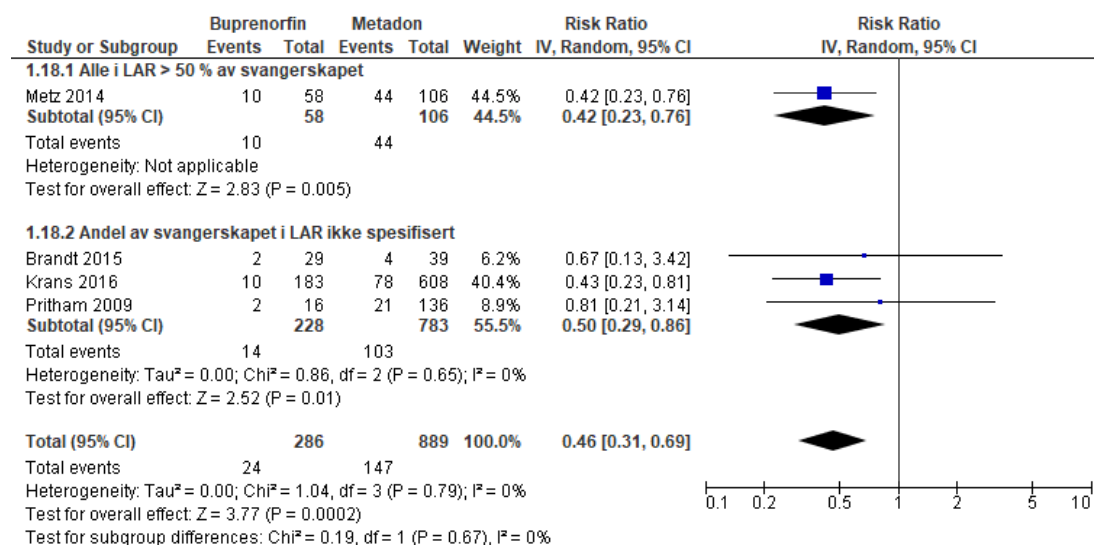
Figur 15. Opiatbruk (selvrapportert)

Benzodiazepinbruk (urin)

Blant de tre observasjonsstudiene som hadde benzodiazepinbruk under svangerskapet målt med urinprøve, som utfall, var én i kategorien «alle i LAR mer enn halve svangerskapet» og to i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 16).

Det samlede effektestimatet for de tre observasjonsstudiene (RR 0,46) med 95 % konfidensintervall (0,31 til 0,69) kan muligens tyde på at en mindre andel kvinner i buprenorfingruppen vil bruke benzodiazepiner under svangerskapet (figur 16). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 9).

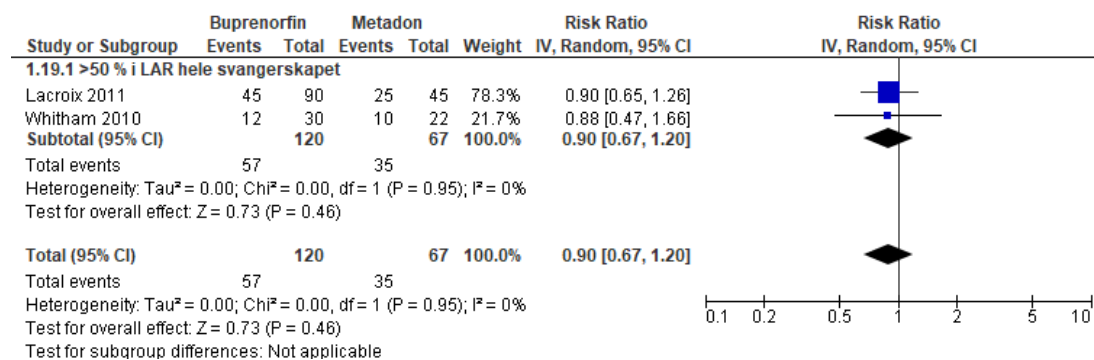
Resultatene fra subgruppeanalysene viste tilsvarende effektestimater (figur 16).



Figur 16. Benzodiazepinbruk (urin)

Benzodiazepinbruk (selvrapportert)

De to observasjonsstudiene som hadde selvrapportert benzodiazepinbruk under svangerskapet som utfall var begge i kategorien «de fleste i LAR gjennom hele svangerskapet». Det samlede effektestimatet (RR 0,90) med 95 % konfidensintervall (0,67 til 1,20) gir flere sannsynlige muligheter: både at en større, en mindre eller en like stor andel kvinner i de to gruppene vil bruke benzodiazepiner under svangerskapet (figur 17). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 9).



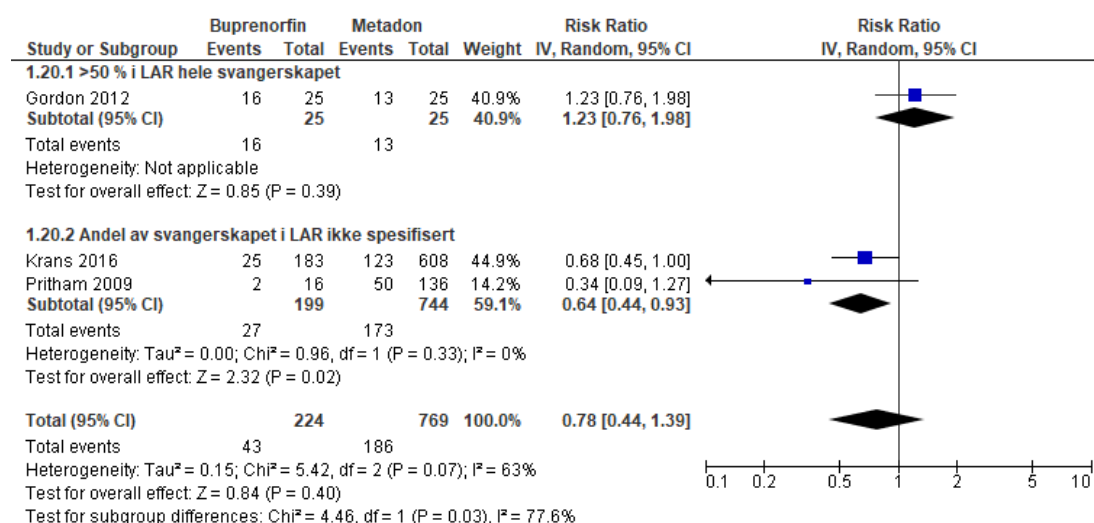
Figur 17. Benzodiazepinbruk (selvrapportert)

Cannabisbruk (urin)

Blant de tre observasjonsstudiene som hadde cannabisbruk under svangerskapet målt med urinprøve, som utfall, var én i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» og to i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 18).

Det samlede effektestimatet for de tre observasjonsstudiene (RR 0,78) med 95 % konfidensintervall (0,44 til 1,39) kan indikere både at en større, en mindre eller en like stor andel kvinner i de to gruppene vil bruke cannabis under svangerskapet (figur 18). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 9).

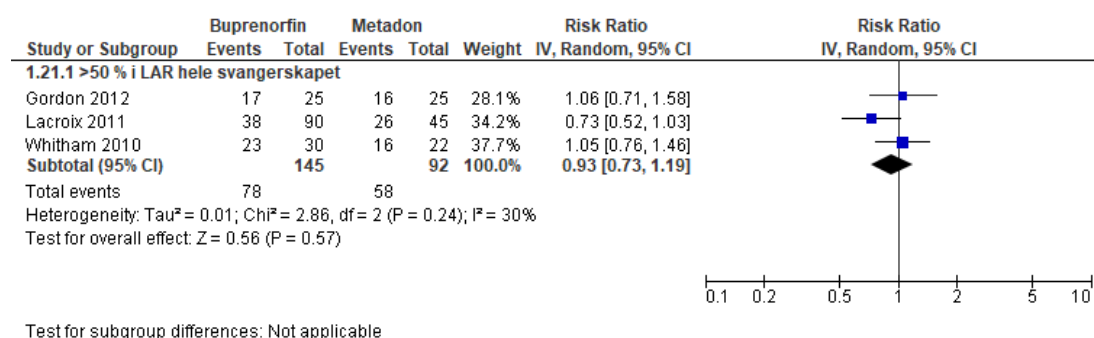
Resultatene fra subgruppeanalysene viste en redusert relativ risiko for cannabisbruk i buprenorfingruppen i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert», mens det samlede effektestimatet i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» gjenspeiler det totale samlede effektestimatet for samtlige tre observasjonsstudier (figur 18).



Figur 18. Cannabisbruk (urin)

Cannabisbruk (selvrapportert)

De tre observasjonsstudiene som hadde selvrapportert cannabisbruk under svangerskapet som utfall var alle i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet». Det samlede effektestimatet (RR 0,93) med 95 % konfidensintervall (0,73 til 1,19) kan indikere både at en større, en mindre eller en like stor andel kvinner i de to gruppene vil bruke cannabis under svangerskapet (figur 19). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 9).

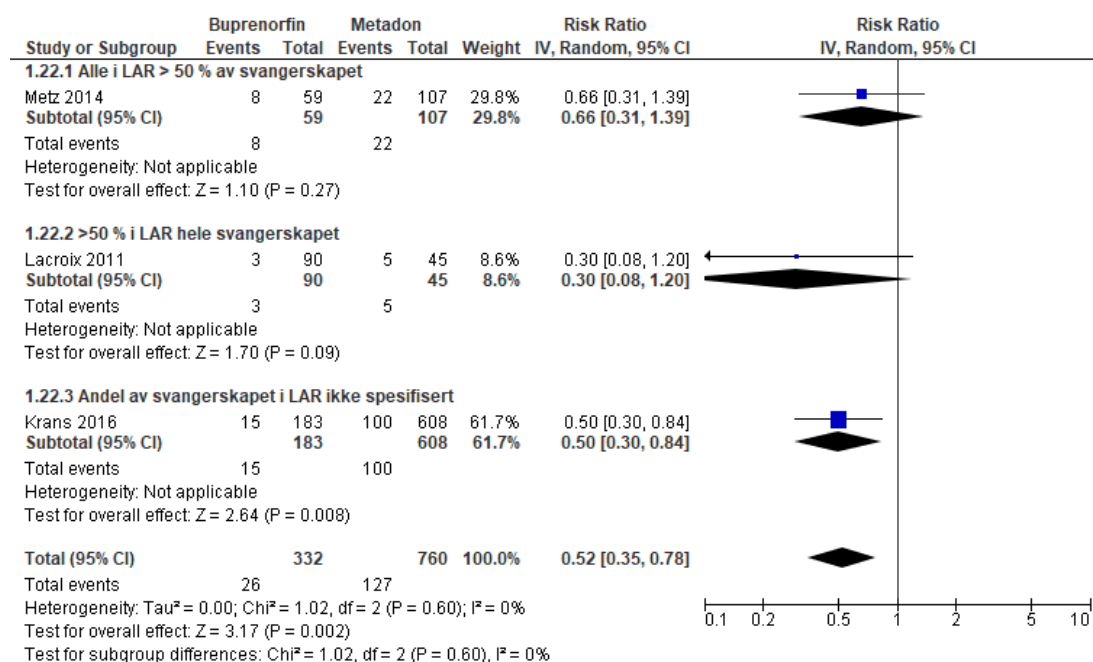


Figur 19. Cannabisbruk (selvrapportert)

Kokainbruk (urin)

De tre observasjonsstudiene som hadde kokainbruk under svangerskapet, målt med urinprøve, som utfall, var i hver sin kategori for hvor stor del av svangerskapet kvinnene hadde vært i LAR (figur 20).

Det samlede effektestimatet for de tre observasjonsstudiene (RR 0,52) med 95 % konfidensintervall (0,35 til 0,78) tilsier at en mindre andel kvinner i buprenorfingruppen vil bruke kokain under svangerskapet (figur 20). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 9).



Figur 20. Kokainbruk (urin)

Tabell 9. Røyking og rusmiddelbruk under svangerskapet (observasjonsstudier)

Buprenorfin sammenliknet med metadon for gravide i LAR						
Utfall	Antall deltakere (studier)	Relativ effekt (95 % KI)	Forventete absolutte effekter (95 % KI)			Tillit til effekt-estimatet (forskjellen)
			Metadon	Buprenorfin	Forskjell	
Røyking	2902 (8 observasjonsstudier)	RR 0,99 (0,88 til 1,12)	65 %	64% (57 % til 72 %)	1 % færre (8 % færre til 8 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c,d
Alkoholbruk (selvrapportert)	225 (3 observasjonsstudier)	RR 1,02 (0,65 til 1,58)	20 %	21 % (13 % til 32 %)	0 % flere (7 % færre til 12 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,ci
Opiatbruk (urin)	1072 (4 observasjonsstudier)	RR 0,71 (0,46 til 1,09)	28 %	20 % (13 % til 31 %)	8 % færre (15 % færre til 3 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c
Opiatbruk (selvrapportert)	237 (3 observasjonsstudier)	RR 0,76 (0,36 til 1,60)	44%	33 % (16 % til 70 %)	10 % færre (28 % færre til 26 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,ci
Benzodiazepinbruk (urin)	1175 (4 observasjonsstudier)	RR 0,46 (0,31 til 0,69)	17 %	8 % (5 % til 12 %)	9 % færre (12 % til 5 % færre)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b
Benzodiazepinbruk (selvrapportert)	187 (2 observasjonsstudier)	RR 0,90 (0,67 til 1,20)	52 %	47 % (35 % til 63 %)	5 % færre (17 % færre til 10 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c
Cannabisbruk (urin)	993 (3 observasjonsstudier)	RR 0,78 (0,44 til 1,39)	24 %	19% (11 % til 34 %)	5 % færre (14 % færre til 9 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c,d

Buprenorfin sammenliknet med metadon for gravide i LAR

Utfall	Antall deltakere (studier)	Relativ effekt (95 % KI)	Forventete absolutte effekter (95 % KI)			Tillit til effekt-estimatet (for-skjellen)
			Metadon	Buprenorfin	Forskjell	
Cannabisbruk (selvrapportert)	237 (3 observasjonsstudier)	RR 0,93 (0,73 til 1,19)	63 %	59 % (46 % til 75 %)	4 % færre (17 % færre til 12 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c
Kokainbruk (urin)	1092 (3 observasjonsstudier)	RR 0,52 (0,35 til 0,78)	17 %	9 % (6 % til 13 %)	8 % færre (11 % til 4 % færre)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c,d

Forklaringer

- a. Høy risiko for skjevheter pga studiedesign
- b. Indirekthet: mindre tett oppfølging enn i Norge/selektert utvalg (strengt inklusjonskriterier)/ukjent eksponeringstid
- c. Presisjon: konfidensintervaller omfatter både økt og redusert risiko
- d. Inkonsistens: statistisk heterogenitet ($I^2 > 50\%$)

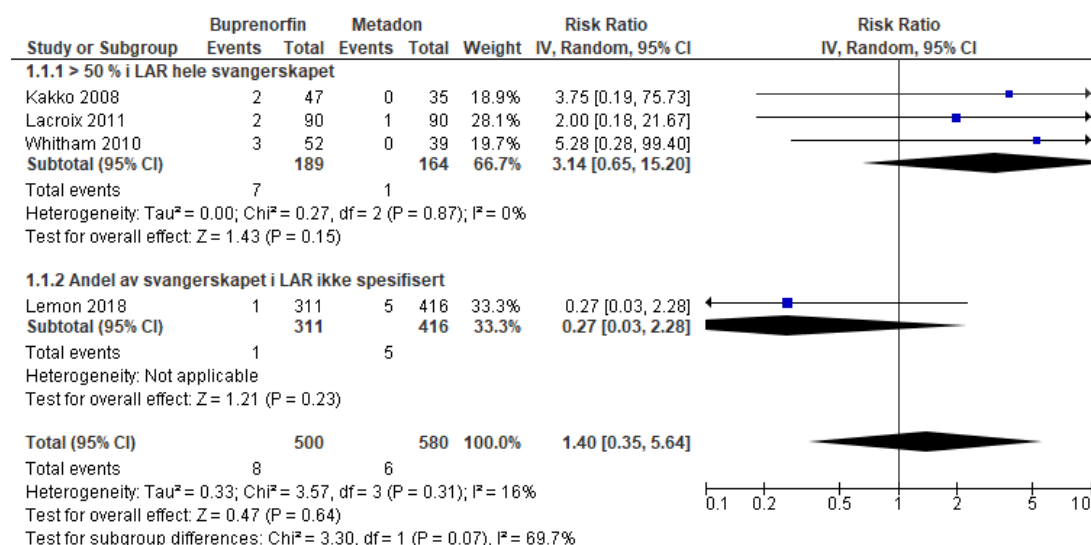
Utfall hos fosteret

Fosterdød

Av de fire observasjonsstudiene som hadde fosterdød som utfall, var tre i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» og én i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 21).

Det samlede effekttestimatet for de tre observasjonsstudiene (RR 1,40) med 95 % konfidensintervall (0,35 til 5,64) kan indikere både en større, en mindre eller en like stor andel fosterdød i de to gruppene (figur 21). Vi har svært lav tillit til effekttestimatet (tabell 10).

Resultatene fra subgruppeanalysene viste tilsvarende usikre effekttestimater (figur 21).



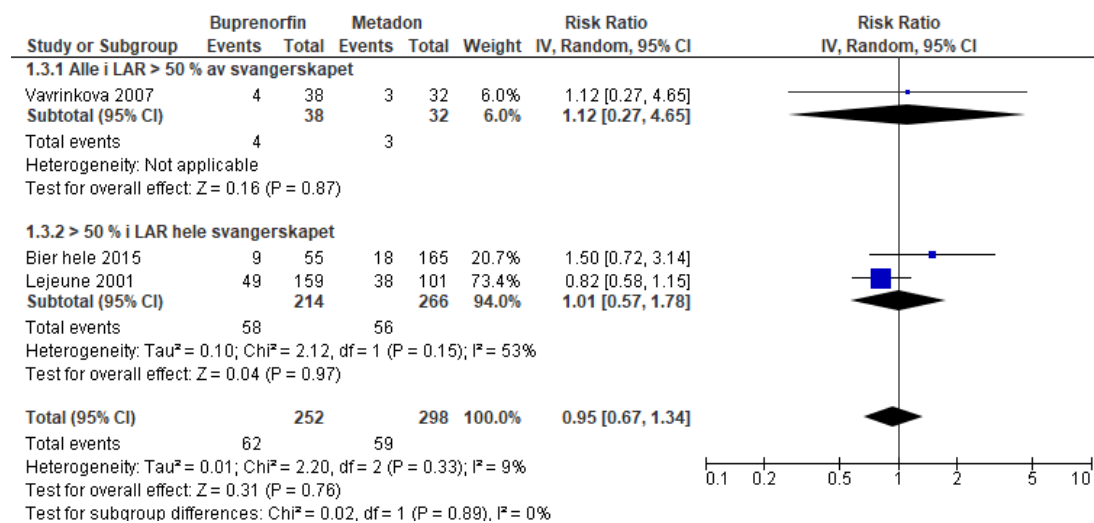
Figur 21. Fosterdød

Intrauterin veksthemming

Av de tre observasjonsstudiene som hadde intrauterin veksthemming som utfall, var én i kategorien «alle i LAR mesteparten av svangerskapet» og to i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» (figur 22).

Det samlede effektestimatet for de tre observasjonsstudiene (RR 0,95) med 95 % konfidensintervall (0,67 til 1,34) kan indikere både en større, en mindre eller en like stor andel fostre med veksthemming i de to gruppene vil ha (figur 22). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 10).

Resultatene fra subgruppeanalysene viste tilsvarende effektestimater (figur 22).



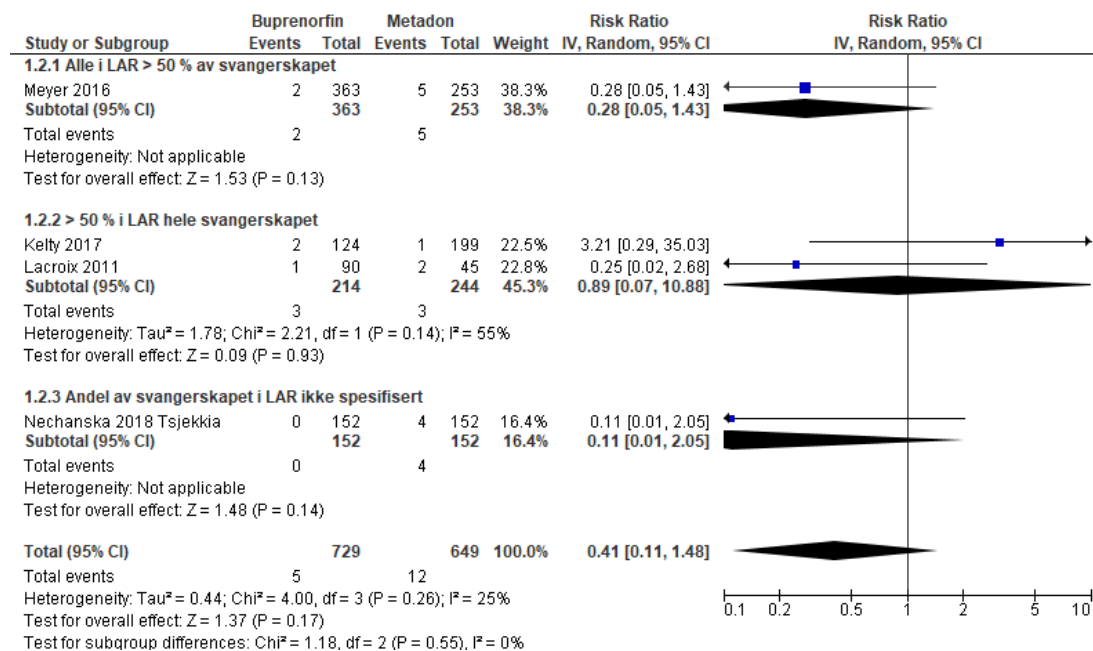
Figur 22. Intrauterin veksthemming

Dødfødsel

Av de fire observasjonsstudiene som hadde dødfødsel som utfall, var én i kategorien «alle i LAR mesteparten av svangerskapet», to i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» og én i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 23).

Det samlede effektestimatet for de tre observasjonsstudiene (RR 1,41) med 95 % konfidensintervall (0,11 til 1,48) kan bety både en større, en mindre eller en like stor andel dødfødsler i de to gruppene (figur 23). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 10).

Resultatene fra subgruppeanalysene viste tilsvarende effektestimater (figur 23).



Figur 23. Dødfødsel

Tabell 10. Fosterutfall (observasjonsstudier)

Buprenorfin sammenliknet med metadon for gravide i LAR						
Utfall	Antall deltakere (studier)	Relativ effekt (95 % KI)	Forventete absolutte effekter (95 % KI)			Tillit til effekt-estimatet (for-skjellen)
			Metadon	Buprenorfin	Forskjell	
Fosterdød	1080 (4 observasjonsstudier)	RR 1,40 (0,35 til 5,64)	1 %	2 % (0 til 7)	1 % flere (1 % færre til 6 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c
Dødfødsel	1378 (4 observasjonsstudier)	RR 0,41 (0,11 til 1,48)	2 %	1 % (0 % til 3 %)	1 % færre (2 % færre til 1 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c,d
Intrauterin veksthemming	550 (3 observasjonsstudier)	RR 0,95 (0,67 til 1,34)	20 %	19 % (13 % til 27 %)	1 % færre (7 % færre til 7 % flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c,d

Forklaringer

- a. Høy risiko for skjevheter pga studiedesign
- b. Indirekthet: mindre tett oppfølging enn i Norge/selektert utvalg (strengt inklusjonskriterier)
- c. Presisjon: konfidensintervaller omfatter både økt og redusert risiko
- d. Inkonsistens: statistisk heterogenitet (I² > 50 %)

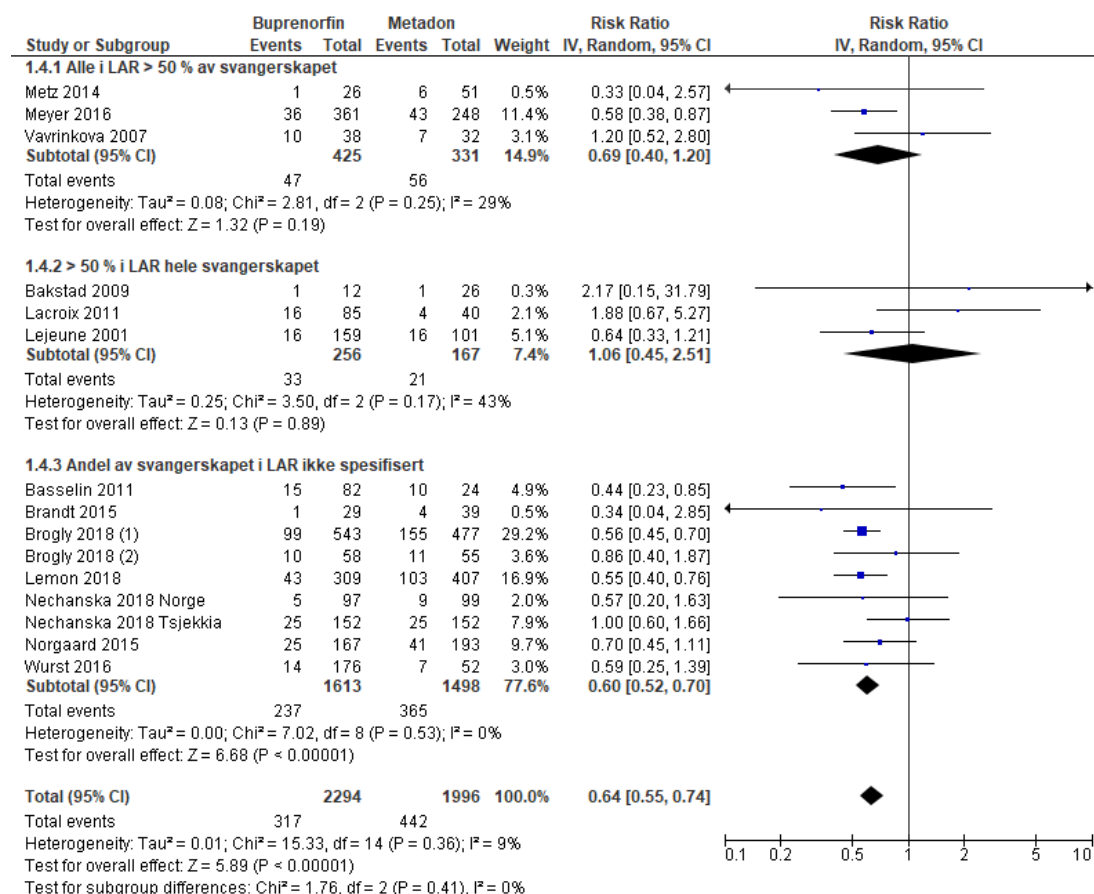
Nyfødtutfall

For tidlig fødsel

Av de 15 observasjonsstudiene som hadde for tidlig fødsel som utfall, var to i kategorien «alle i LAR mesteparten av svangerskapet», tre i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» og ni i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 24).

Det samlede effektestimatet for de 15 observasjonsstudiene (RR 0,64) med 95 % konfidensintervall (0,55 til 0,74) tilsier færre for tidlig fødte barn i buprenorfingruppen enn i metadongruppen (figur 24). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 11).

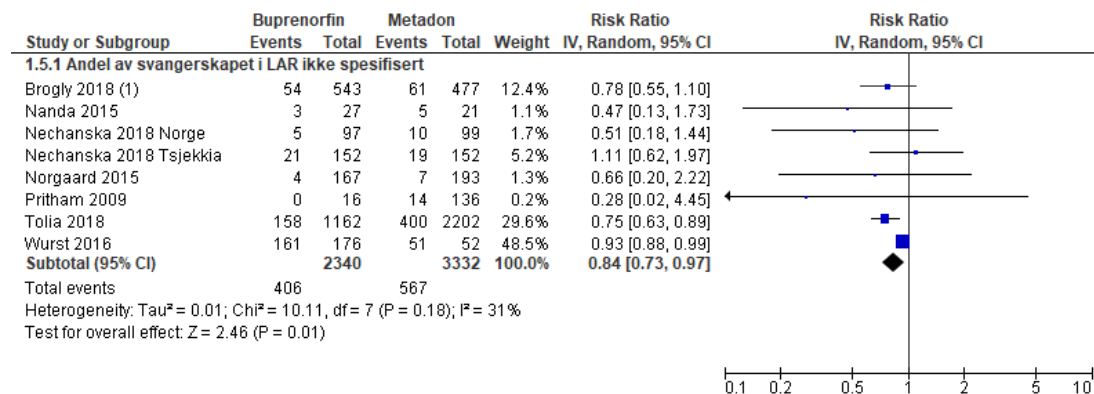
Subgruppeanalysen for kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» hadde et tilsvarende effektestimat som hovedanalysen, mens de to øvrige kategoriene hadde effektestimater med konfidensintervall som åpnet for tre muligheter: både færre, flere eller like mange for tidligfødte barn i de to gruppene (figur 24).



Figur 24. For tidlig fødsel

Liten for gestasjonsalder

De åtte observasjonsstudiene som hadde liten for gestasjonsalder som utfall var alle i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert». Det samlede effektestimatet (RR 0,84) med 95 % konfidensintervall (0,73 til 0,97) tilsier at færre barn var små for gestasjonsalder i buprenorfingruppen enn i metadongruppen (figur 25). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 11).



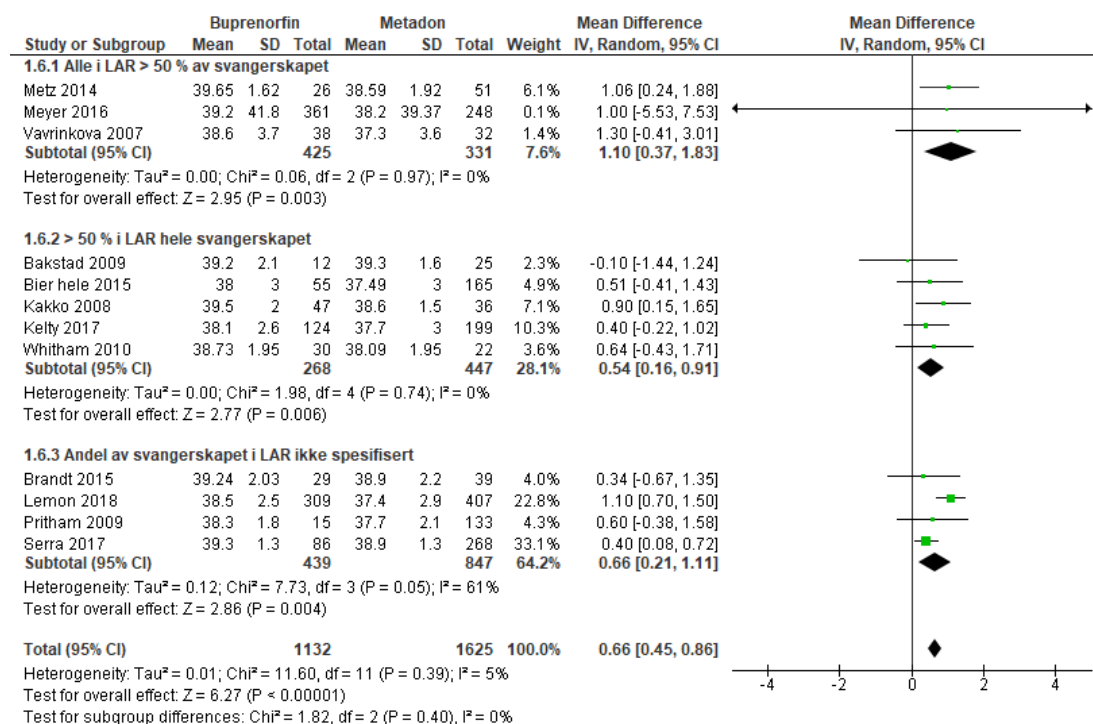
Figur 25. Liten for gestasjonsalder

Gestasjonsalder

Av de 12 observasjonsstudiene som hadde gestasjonsalder som utfall, var tre i kategorien «alle i LAR mesteparten av svangerskapet», fem i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» og fire i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 26).

Det samlede effektestimatet tilsier at gestasjonsalderen vil være gjennomsnittlig 0,66 (95 % KI 0,45 til 0,86) uker lenger hos de nyfødte i buprenorfingruppen enn i metadongruppen (figur 26). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 11).

Resultatene fra subgruppeanalysene viste tilsvarende effektestimater (figur 26).



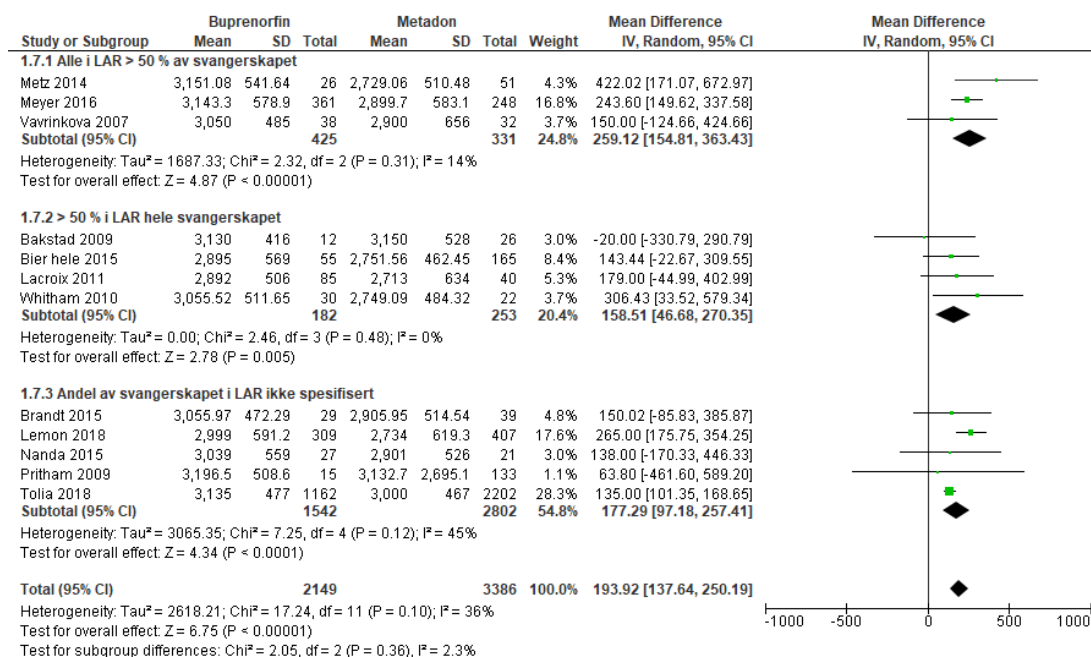
Figur 26. Gestasjonsalder (uker)

Kroppsvekt

Av de 12 observasjonsstudiene som hadde kroppsvekt som utfall, var tre i kategorien «alle i LAR mesteparten av svangerskapet», fire i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» og fem i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 27).

Det samlede effektestimatet med konfidensintervall tilsier at kroppsvekten vil være gjennomsnittlig 193,92 (137,64 til 250,19) gram høyere hos de nyfødte i buprenorfingruppen enn i metadongruppen (figur 27). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 11).

Resultatene fra subgruppeanalysene viste tilsvarende effektestimater (figur 27).



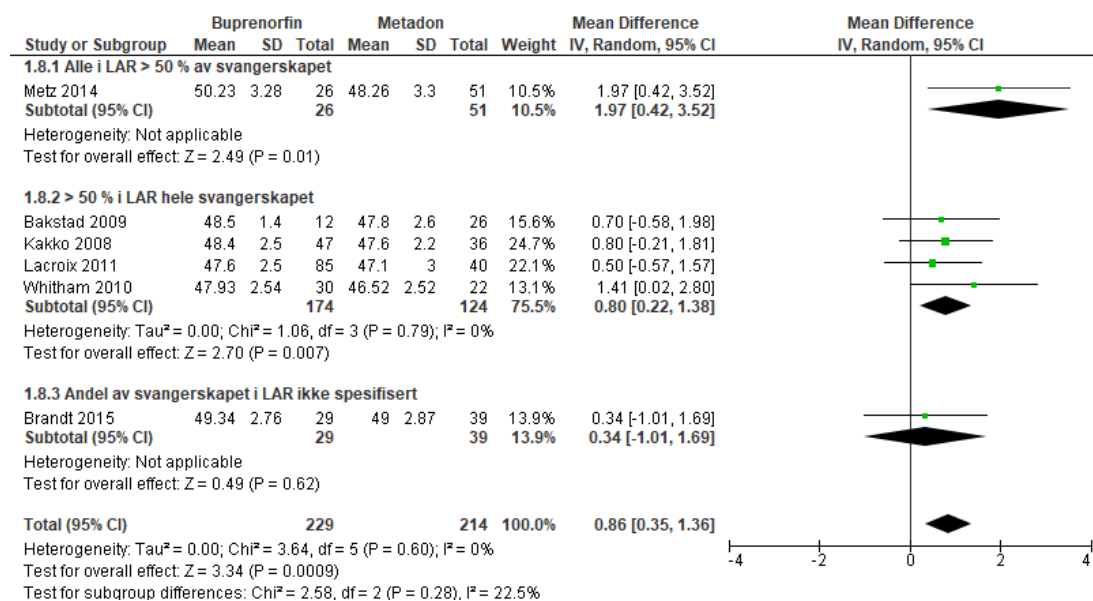
Figur 27. Kroppsvekt (gram)

Kroppslengde

Av de seks observasjonsstudiene som hadde kroppslengde som utfall, var én i kategorien «alle i LAR mesteparten av svangerskapet», fire i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» og én i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 28).

Det samlede effektestimatet tilsier at kroppslengden vil være gjennomsnittlig 0,86 (95 % KI 0,35 til 1,36) cm større hos de nyfødte i buprenorfingruppen enn i metadongruppen (figur 28). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 11).

Resultatene fra subgruppeanalysene viste tilsvarende effektestimater, bortsett fra i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert», hvor det kun var én studie som antydte tre muligheter: at de nyfødte i buprenorfingruppen kunne ha større kroppslengde, mindre kroppslengde eller like stor kroppslengde som i metadongruppen (figur 28).



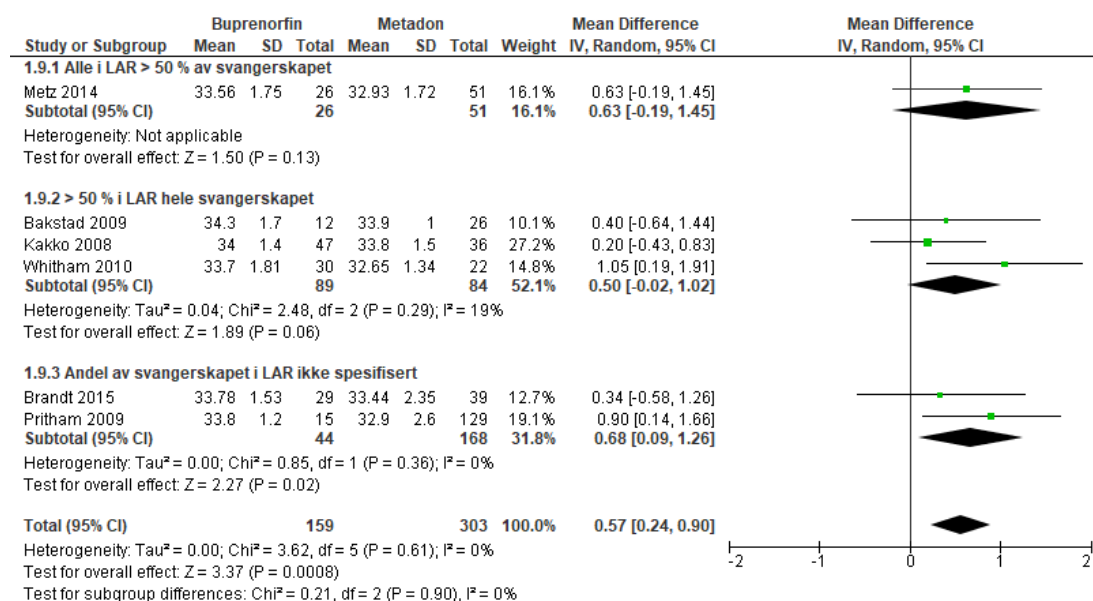
Figur 28. Kroppslengde (cm)

Hodeomkrets

Av de seks observasjonsstudiene som hadde hodeomkrets som utfall, var én i kategorien «alle i LAR mesteparten av svangerskapet», tre i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» og to i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 29).

Det samlede effektestimatet tilsier at hodeomkrets vil være gjennomsnittlig 0,57 (95 % KI 0,24 til 0,90) cm større hos de nyfødte i buprenorfingruppen enn i metadongruppen (figur 29). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 11).

Resultatene fra to av subgruppeanalysene viste effektestimater som antydte tre muligheter: at de nyfødte i buprenorfingruppen kunne ha større, mindre eller like stor hodeomkrets som i metadongruppen (figur 29). I kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» var effektestimatet i overensstemmelse med det samlede effektestimatet.



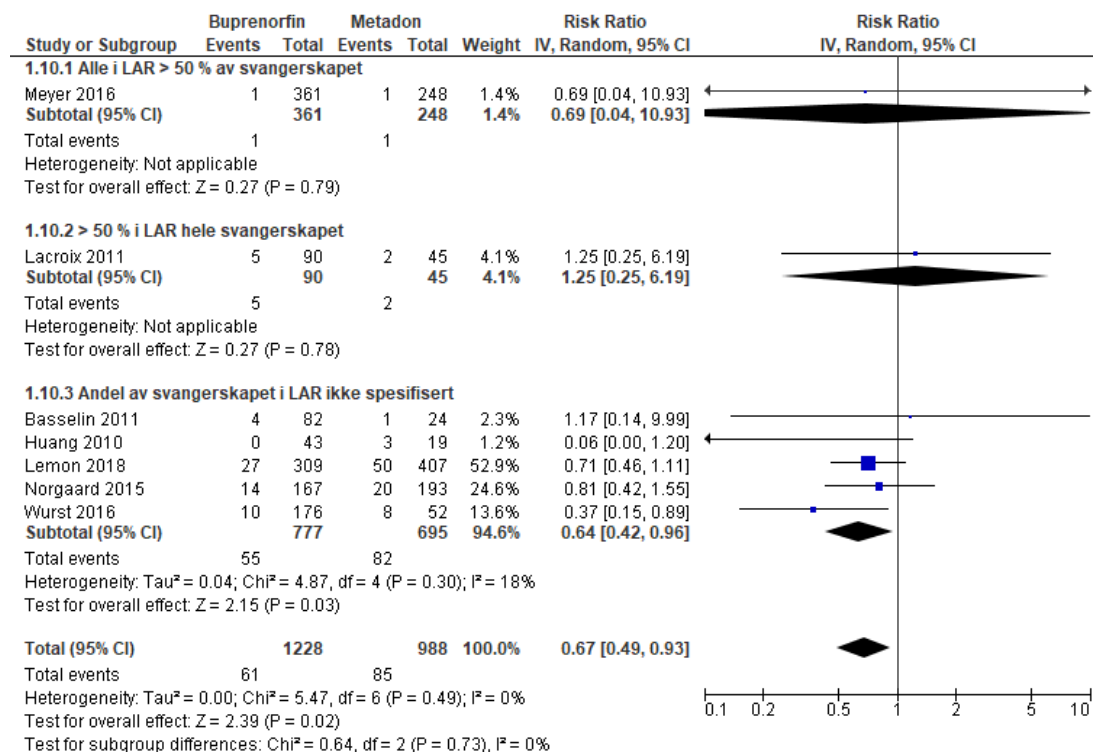
Figur 29. Hodeomkrets (cm)

Medfødte misdannelser

Av de sju observasjonsstudiene som hadde medfødte misdannelser som utfall, var én i kategorien «alle i LAR mesteparten av svangerskapet», én i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» og fem i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 30).

Det samlede effektestimatet for de sju observasjonsstudiene (RR 0,67) med 95 % konfidensintervall (0,49 til 0,93) tilsier færre barn med medfødte misdannelser i buprenorfingruppen enn i metadongruppen (figur 30). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 11).

Subgruppeanalysen for kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» hadde et tilsvarende effektestimat som hovedanalysen, mens de to øvrige kategoriene hadde effektestimater med konfidensintervall som åpnet for både færre, flere eller like mange barn med medfødte misdannelser i de to gruppene (figur 30).



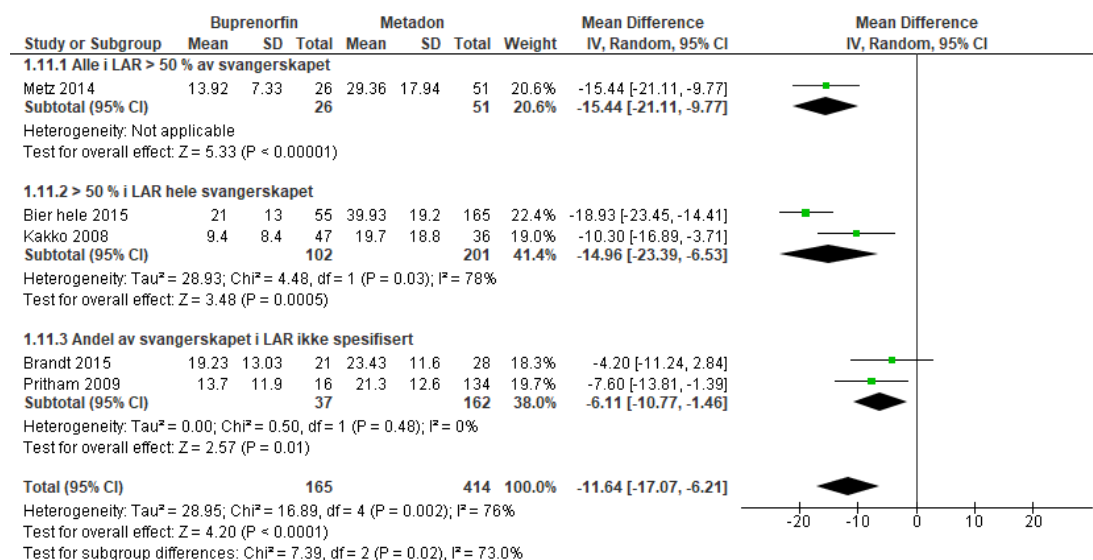
Figur 30. Medfødte misdannelser

Sykehusoppholdets varighet

Av de fem observasjonsstudiene som hadde sykehusoppholdets varighet som utfall, var én i kategorien «alle i LAR mesteparten av svangerskapet», to i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» og to i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 31).

Det samlede effektestimatet tilsier at sykehusoppholdet vil ha gjennomsnittlig 11,64 (95 % KI 17,07 til 6,21) dager kortere varighet i buprenorfingruppen enn i metadongruppen (figur 31). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 11).

Resultatene fra subgruppeanalysene viste tilsvarende effektestimater (figur 31).



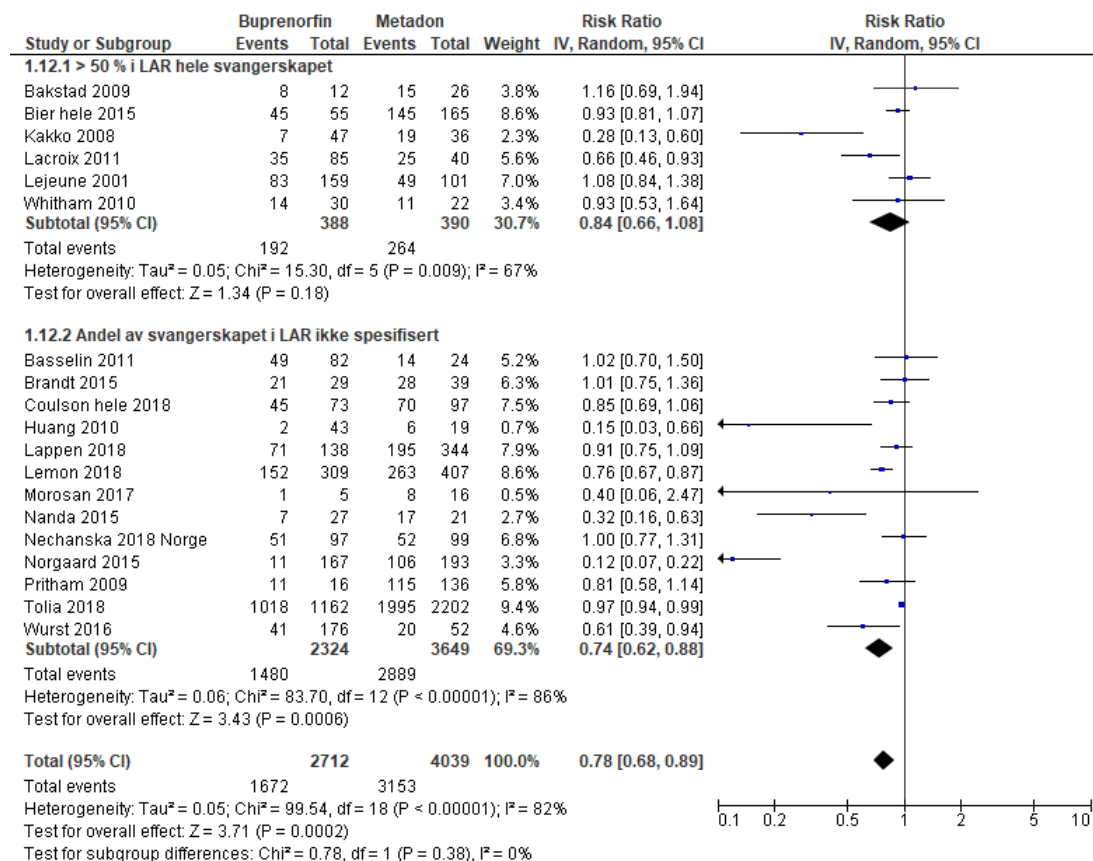
Figur 31. Sykehusopphold (dager)

Neonatalt abstinenssyndrom (NAS)

Av de 19 observasjonsstudiene som hadde NAS som utfall, var seks i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» og 13 i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 32).

Det samlede effektestimatet for de 19 observasjonsstudiene (RR 0,78) med 95 % konfidensintervall (0,68 til 0,89) tilsier færre barn med NAS i buprenorfingergruppen enn i metadongruppen (figur 32). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 11).

Subgruppeanalysen for kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» hadde et tilsvarende effektestimat som hovedanalysen, mens kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» hadde effektestimater med konfidensintervall som åpnet for både færre, flere eller like mange barn med NAS i de to gruppene (figur 32).



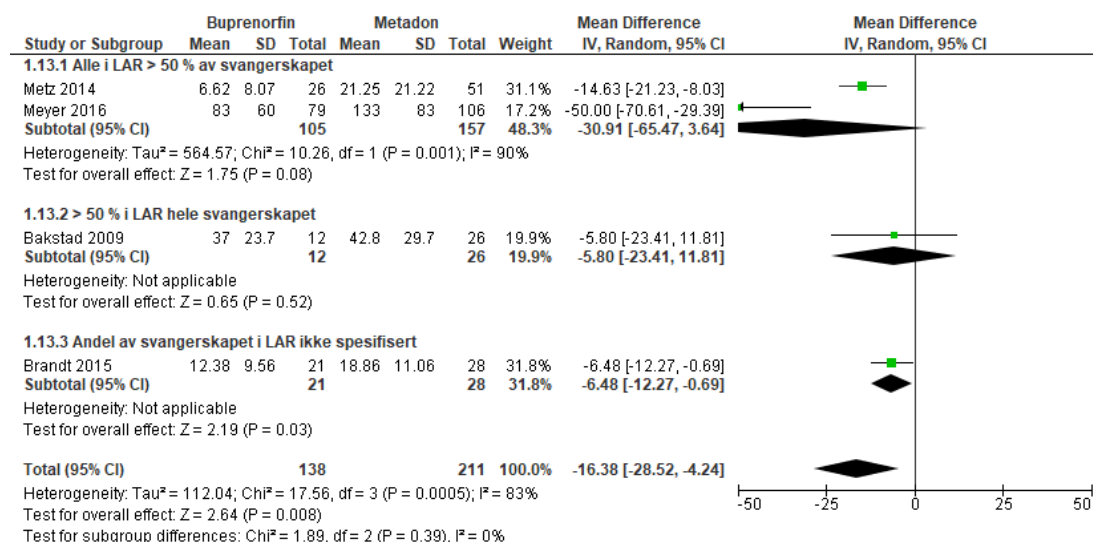
Figur 32. Neonatalt abstinenssyndrom (NAS)

NAS-behandlingsvarighet

Av de fire observasjonsstudiene som hadde sykehusoppholdets varighet som utfall, var to i kategorien «alle i LAR mesteparten av svangerskapet», én i kategorien «flesteparten i LAR gjennom hele svangerskapet» og én i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (figur 33).

Det samlede effektestimatet med konfidensintervall tilsier at NAS-behandlingen i gjennomsnitt vil ha 16,38 (95 % KI 28,52 til 4,24) dager kortere varighet i buprenorfin-gruppen enn i metadongruppen (figur 33). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (tabell 11).

Resultatene fra subgruppeanalysene viste tilsvarende effektestimat i kategorien «andel av svangerskapet i LAR ikke spesifisert» (én studie), mens effektestimatene i de to øvrige kategoriene åpnet for tre muligheter: både kortere, lengre og like lang varighet i de to gruppene (figur 33).



Figur 33. NAS-behandlingsvarighet (dager)

Tabell 11. Nyfødtutfall (observasjonsstudier)

Buprenorfin sammenliknet med metadon for gravide i LAR						
Utfall	Antall deltakere (studier)	Relativ effekt (95 % KI)	Forventete absolutte effekter (95 % KI)			Tillit til effekt- estimatet (for- skjellen)
			Metadon	Buprenorfin	Forskjell	
For tidlig fødsel	4290 (15 observasjons- studier)	RR 0,64 (0,55 til 0,74)	24 %	15 % (13 % til 18 %)	9 % færre (11 % til 6 % færre)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c,d
Liten for gesta- sjonsalder	5672 (8 observasjons- studier)	RR 0,84 (0,73 til 0,97)	17 %	14 % (12 % til 17 %)	3 % færre (5 % til 1 % færre)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b
Gestasjonsalder	2757 (12 observasjons- studier)	-	Gjennomsnitt: 38 uker	Gjennomsnitt: 39 uker	1 uke mer (0 til 1 mer)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b
Vekt	5535 (12 observasjons- studier)	-	Gjennomsnitt: 2943 gram	Gjennomsnitt: 3097 gram	194 gram mer (138 til 250 mer)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b
Lengde	443 (6 observasjons- studier)	-	Gjennomsnitt: 48 cm	Gjennomsnitt: 48 cm	1 cm mer (0 til 1 mer)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c
Hodeomkrets	462 (6 observasjons- studier)	-	Gjennomsnitt: 33 cm	Gjennomsnitt: 34 cm	1 cm mer (0 til 1 mer)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c
Medfødte misdan- nelser	2216 (7 observasjons- studier)	RR 0,67 (0,49 til 0,93)	9 %	6 % (4 % til 8 %)	3 % færre (4 % til 1 % færre)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b
Sykehusopphold	579 (5 observasjons- studier)	-	Gjennomsnitt: 30 dager	Gjennomsnitt: 16 dager	12 dager mindre (17 til 6 mindre)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,d

Buprenorfin sammenliknet med metadon for gravide i LAR

Utfall	Antall deltakere (studier)	Relativ effekt (95 % KI)	Forventete absolutte effekter (95 % KI)			Tillit til effekt-estimatet (forskjellen)
			Metadon	Buprenorfin	Forskjell	
Neonatal abstinenssyndrom (NAS)	6751 (19 observasjonsstudier)	RR 0,78 (0,68 til 0,89)	80 %	62 % (54 % til 71 %)	18 % færre (25 % til 9 % færre)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c,d
NAS-behandlingsvarighet	349 (4 observasjonsstudier)	-	Gjennomsnitt: 80 dager	Gjennomsnitt: 54 dager	16 dager mindre (29 til 4 mindre)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c,d

Forklaringer

- a. Høy risiko for skjevheter pga studiedesign
- b. Indirekthet: mindre tett oppfølging enn i Norge/selektert utvalg (strengt inklusjonskriterier)/ukjent eksponeringstid
- c. Presisjon: konfidensintervaller omfatter både økt og redusert risiko
- d. Inkonsistens: statistisk heterogenitet ($I^2 > 50\%$)

Langtidseffekter

To små observasjonsstudier, Bakstad 2009 (n=35; 39-42) og Whitham 2010 (n=22; 52-53), og én liten RCT, MOTHER (n=96; 28-38), rapporterte langtidseffekter hos mødrene og barna.

I Bakstad 2009 (39-42) var utfallene atferdsproblemer og visuell selektiv oppmerksomhet hos barna, og foreldrestress, angst og depresjon hos mødrene. I Whitham 2010 (52-53) var utfallet mønsterreverseringslatens for visuelt fremkalte responser etter 100 millisekunder ved henholdsvis 48 og 69 bueminutter. Oppfølgingstiden var henholdsvis fire og tre år i de to studiene. Hvert enkelt effekttestimat i begge studiene hadde brede konfidensintervaller som omfattet både positive og negative effekter av buprenorfin sammenliknet med metadon.

I RCTen var utfallene nevropsykologisk utvikling hos barna, og foreldrestress, psykososial fungering og foreldreferdigheter hos mødrene. Nevropsykologisk utvikling var målt ved hjelp av Bayley Scale of Infant Development (BSID-III), Receptive-Expressive Emergent Language Test (REEL-III), Infant Toddler Sensory Profile (ITSP) og Infant Behaviour Questionnaire (IBQ-R). Oppfølgingstiden var 3, 6, 12, 24 og 36 måneder. Hvert enkelt effekttestimat hadde brede konfidensintervaller som omfattet både positive og negative effekter av buprenorfin sammenliknet med metadon.

Se vedlegg 5 for gjengivelse av effekttestimatene. Vi har ikke vurdert tilliten til effekttestimatene ved hjelp av GRADE, men har gode grunner til å anta at det er svært stor usikkerhet knyttet til resultatene.

Diskusjon

Hovedfunn

Vi fant tre RCTer (N=177) og 35 observasjonsstudier (N=1314) som sammenliknet bruk av buprenorfin med bruk av metadon i LAR under svangerskapet. Studiene inkluderte utfall hos kvinnene (røyking og rusmiddelbruk under svangerskapet), fosterutfall (fosterdød, dødfødsel, intrauterin veksthemming) og utfall hos nyfødte (forekomst av NAS, liten for gestasjonsalder og for tidlig fødte, behandlingsvarighet, vekt, lengde, hodeomkrets og gestasjonsalder). Tre av studiene rapporterte i tillegg langtidsutfall.

Vi fant ingen studier hvor alle kvinnene var i LAR gjennom hele svangerskapet, som er det vanligste i Norge.

Effektestimatene fra RCTene antydte at flere kvinner i buprenorfingruppen enn i metadongruppen brukte rusmidler under svangerskapet og opplevde fosterdød, mens færre barn i buprenorfingruppen ble født for tidlig og fikk NAS-diagnose. Manglende tillit til resultatene, inkludert svært brede konfidensintervaller gjør at det er mulig at det ikke er noen forskjell mellom gruppene, eller at forskjellene kan peke i motsatt retning. Dette gjelder også effektestimatene fra RCTene som antydte at de nyfødte i buprenorfingruppen hadde høyere gestasjonsalder og større vekt, kroppslengde og hodeomkrets, og trengte kortere behandlingstid enn de nyfødte i metadongruppen.

Effektestimatene fra observasjonsstudiene antydte at færre kvinner i buprenorfingruppen enn i metadongruppen røykte og brukte rusmidler under svangerskapet. Vi har imidlertid svært lav tillit også til disse resultatene. Det kan hende det at det ikke er noen forskjell mellom gruppene, og det er også mulig at forskjellene kan peke i motsatt retning. Det er mulig at det ikke er noen forskjell mellom gruppene i fosterdød, dødfødsel og intrauterin veksthemming. Videre antydte effektestimatene fra observasjonsstudiene at nyfødtutfallene var noe bedre i buprenorfingruppen enn i metadongruppen.

Kvaliteten på forskningsresultatene

Risiko for systematiske skjevheter, mangel på presisjon (brede konfidensintervaller) og mangel på direktehet, 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. Det er lite sannsynlig, men likevel mulig, at vi ikke har fanget opp relevante studier. Vi har både vurdert den metodiske kvaliteten ved de inkluderte studiene og vår tillit til effektestimater basert på GRADE. Videre har vi kvalitetssikret den systematiske oversikten ved å inkludere fagfellevurderinger fra fire eksterne og en intern ekspert på LAR og gravide, samt to interne metodeeksperter.

Det er en styrke ved denne oversikten at våre inklusjonskriterier omfattet observasjonsstudier i tillegg til RCTer, som mange systematiske oversikter begrenser seg til for å svare på effektspørsmål. Likevel er det viktig å understreke begrensningene ved slike studiedesign. Små, metodisk svake observasjonsstudier har imidlertid 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 RCTer. Observasjonsstudier kan aldri korrigere for ukjente forvekslingsfaktorer. Det at en studie har randomisert kontrollert design er imidlertid ingen garanti for at resultatene er pålitelige. De inkluderte RCTene i denne systematiske oversikten hadde til dels alvorlige metodiske begrensninger.

I de inkluderte studiene, selv en av RCTene (MOTHER; 28-38), så det ut til at kvinnene var skjevt fordelt i buprenorfin- og metadongruppene. Det kunne se ut til at kvinnene i buprenorfingruppen ofte var yngre og mindre belastet enn kvinnene i metadongruppen. En slik seleksjonsskjevhet kan ha påvirket retningen og størrelsen på effektestimater. Denne typen skjevheter bidrar til å svekke vår tillit til resultatene, som igjen gjør det krevende å konkludere om hva slags effekt man kan forvente av å bruke buprenorfin versus metadon under svangerskapet.

Når det gjelder nyfødteutfallene for tidlig fødsel, fødselsvekt, hodeomkrets og lengde er det en svakhet at studiene og analysene ikke er justert for gestasjonsalder. Dette kan bidra til feiltolkninger av effektestimater. Videre burde for tidlig fødsel vært analysert i subgrupper basert på grad av prematuritet for å gi et mer nyansert bilde.

Hvor overførbare er resultatene?

De inkluderte studiene fant sted i ulike vestlige land, inkludert Norge. Det er uklart hvor sammenliknbar norsk LAR-praksis er med praksis i andre land, særlig når det gjelder hvor tett oppfølging kvinnene får både når det gjelder rusrelaterte spørsmål og svangerskapsomsorg. Blant annet kan det virke som at det er vanligere i Norge enn i andre land at kvinner i LAR blir innlagt under svangerskapet (86). Videre var det store variasjoner mellom studiene i buprenorfin- og metadondoser, og i doseringsekvivalens. Norske gravide LAR-pasienter ser ut til å et høyere dosenivå enn det som er vanlig i internasjonale studier (se f.eks. tabell 3).

Et annet problem med overførbareheten av resultatene fra studier i andre land til norsk praksis, er at i Norge er de fleste kvinnene allerede i LAR *før* de blir gravide (6; 86),

mens de fleste deltakerne i de inkluderte studiene var gravide da de begynte i LAR, eller vi mangler informasjon om hvor lenge kvinnene hadde vært i LAR. Sparsomme bakgrunnsopplysninger om deltakerne i studiene gjør det også vanskelig å vurdere overførbarheten til den norske populasjonen av gravide kvinner i LAR.

Overensstemmelse med andre oversikter

Funnene i denne systematiske oversikten føyer seg til funn i andre oppsummeringer som sammenlikner buprenorfin og metadon hos gravide: i den grad det er forskjeller i behandlingseffekt, er de muligens til fordel for buprenorfingruppen, men studiene er for metodisk svake til at vi kan kunne konkludere om størrelse og retning på effektene.

Resultatenes betydning for praksis

Resultatene i denne systematiske oversikten gir et uklart bilde av effekter av bruk av buprenorfin sammenliknet med metadon hos gravide kvinner. Funnene fra denne systematiske oversikten må ses i sammenheng med klinisk erfaring og brukernes erfaringer og preferanser og eventuelt andre hensyn når man vurderer å eventuelt endre retningslinjene.

Kunnskapshull

Basert på denne systematiske oversikter kan vi si at kunnskapsgrunnlaget for å vurdere effekten av buprenorfin sammenliknet med metadon hos gravide kvinner i LAR er svært mangelfullt.

Konklusjon

Det forskningsbaserte kunnskapsgrunnlaget er så usikkert at vi ikke kan svare på spørsmålet om det er noen forskjell i effekt på utfall hos kvinnen, fosteret eller barnet når vi sammenlikner bruk av buprenorfin med bruk av metadon hos gravide i LAR. Vi kan ikke si om buprenorfin gir bedre, dårligere eller lik effekt sammenliknet med metadon når det gjelder noen av utfallene i de inkluderte studiene.

For å kunne gi gode forskningsbaserte svar på spørsmål om effekt av buprenorfin versus metadon, 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. Waal H, Bussesund K, Clausen T, Lillevold PH. Kjønn og alder i LAR. Oslo: Universitetet i Oslo; 2018. SERAF rapport. 1/2018.
6. Nasjonal faglig retningslinje for gravide i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) og oppfølging av familiene til barnet når skolealder. Oslo: Helsedirektoratet; 2011. IS-1876. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-retningslinje-for-gravide-i-legemiddelassistert-rehabilitering-lar-og-oppfolging-av-familiene-frem-til-barnet-nar-skolealder>
7. Committee Opinion No. 711: Opioid Use and Opioid Use Disorder in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2017;130(2):e81-e94.
8. 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.
9. Verdens helseorganisasjon. Guidelines for the Identification and Management of Substance Use and Substance Use Disorders in Pregnancy. Geneva: WHO Press; 2014.
10. 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.
11. Hudak ML, Tan RC. Neonatal Drug Withdrawal. *Pediatrics* 2012.
12. Grossman M, Seashore C, Holmes AV. Neonatal Abstinence Syndrome Management: A Review of Recent Evidence. *Rev Recent Clin Trials* 2017;12(4):226-32.
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* (Abingdon, England) 2016;111(12):2115-28.
16. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;(12):CD006318.
17. Brogly SB, Saia KA, Walley AY, Du HM, Sebastiani P. Prenatal buprenorphine versus methadone exposure and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014;180(7):673-86.
18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5(1):210.
19. 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.
20. Gutwinski S, Bald LK, Gallinat J, Heinz A, Bermpohl F. Why do Patients Stay in Opioid Maintenance Treatment? *Substance Use & Misuse* 2014;49(6):694-9.
21. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *The American Statistician* 2016;70(2):129-33.
22. Higgins JPT, Green S, red. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 5.1.0 utg: The Cochrane Collaboration; 2011. Tilgjengelig fra: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
23. Review Manager (RevMan). 5.3 utg. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
24. Fischer G, Ortner R, Rohrmeister K, Jagsch R, Baewert A, Langer M, et al. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study. *Addiction* 2006;101(2):275-81.
25. Winklbaaur-Hausknost B, Jagsch R, Graf-Rohrmeister K, Unger A, Baewert A, Langer M, et al. Lessons learned from a comparison of evidence-based research in pregnant opioid-dependent women. *Hum* 2013;28(1):15-24.
26. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, O'Grady KE, Chisholm CA, Choo RE, et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend* 2005;79(1):1-10.
27. Jones HE, O'Grady KE, Johnson RE, Velez M, Jansson LM. Infant neurobehavior following prenatal exposure to methadone or buprenorphine: results from the neonatal intensive care unit network neurobehavioral scale. *Substance Use & Misuse* 2010;45(13):2244-57.
28. Chisolm MS, Fitzsimons H, Leoutsakos JM, Acquavita SP, Heil SH, Wilson-Murphy M, et al. A comparison of cigarette smoking profiles in opioid-dependent pregnant patients receiving methadone or buprenorphine. *Nicotine & Tobacco Research* 2013;15(7):1297-304.
29. Coyle MG, Salisbury AL, Lester BM, Jones HE, Lin H, Graf-Rohrmeister K, et al. Neonatal neurobehavior effects following buprenorphine versus methadone exposure. *Addiction* 2012;107 Suppl 1:63-73.
30. Gaalema DE, Scott TL, Heil SH, Coyle MG, Kaltenbach K, Badger GJ, et al. Differences in the profile of neonatal abstinence syndrome signs in methadone-versus buprenorphine-exposed neonates. *Addiction* 2012;107 Suppl 1:53-62.
31. Holbrook AM, Baxter JK, Jones HE, Heil SH, Coyle MG, Martin PR, et al. Infections and obstetric outcomes in opioid-dependent pregnant women maintained on methadone or buprenorphine. *Addiction* 2012;107 Suppl 1:83-90.

32. Holbrook AM, Jones HE, Heil SH, Martin PR, Stine SM, Fischer G, et al. Induction of pregnant women onto opioid-agonist maintenance medication: an analysis of withdrawal symptoms and study retention. *Drug & Alcohol Dependence* 2013;132(1):329-34.
33. Jansson LM, Dipietro JA, Velez M, Elko A, Williams E, Milio L, et al. Fetal neurobehavioral effects of exposure to methadone or buprenorphine. *Neurotoxicol Teratol* 2011;33(2):240-3.
34. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med* 2010;363(24):2320-31.
35. Kaltenbach K, Holbrook AM, Coyle MG, Heil SH, Salisbury AL, Stine SM, et al. Predicting treatment for neonatal abstinence syndrome in infants born to women maintained on opioid agonist medication. *Addiction* 2012;107:45-52.
36. Kaltenbach K, O'Grady KE, Heil SH, Salisbury AL, Coyle MG, Fischer G, et al. Prenatal exposure to methadone or buprenorphine: Early childhood developmental outcomes. *Drug Alcohol Depend* 2018;185:40-9.
37. Kirchner L, Graf-Rohrmeister K, Klebermass-Schrehof K, Weninger M, Jagsch R, Metz V, et al. Neonatal abstinence syndrome in European and North American neonates: differences in clinical characteristics derived from a prospective randomized trial. *Klinische Padiatrie* 2014;226(5):274-80.
38. 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.
39. Bakstad B, Sarfi M, Welle-Strand GK, Ravndal E. Opioid maintenance treatment during pregnancy: occurrence and severity of neonatal abstinence syndrome. A national prospective study. *European Addiction Research* 2009;15(3):128-34.
40. Konijnenberg C, Lund IO, Melinder A. Behavioural outcomes of four-year-old children prenatally exposed to methadone or buprenorphine: A test of three risk models. *Early Child Development and Care* 2015;185(10):1641-57.
41. Konijnenberg C, Melinder A. Visual selective attention is impaired in children prenatally exposed to opioid agonist medication. *European Addiction Research* 2015;21(2):63-70.
42. Konijnenberg C, Sarfi M, Melinder A. Mother-child interaction and cognitive development in children prenatally exposed to methadone or buprenorphine. *Early Human Development* 2016;101:91-7.
43. Bier JB, Finger AS, Bier BA, Johnson TA, Coyle MG. Growth and developmental outcome of infants with in-utero exposure to methadone vs buprenorphine. *Journal of Perinatology* 2015;35(8):656-9.
44. Gordon AL, Lopatko OV, Stacey H, Pearson V, Woods A, Fisk A, et al. Patterns of symptom reporting during pregnancy comparing opioid maintained and control women. *Journal of Addiction Medicine* 2012;6(4):258-64.
45. Kakko J, Heilig M, Sarman I. Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series. *Drug & Alcohol Dependence* 2008;96(1-2):69-78.
46. Kelty E, Hulse G. A retrospective cohort study of the health of children prenatally exposed to methadone, buprenorphine or naltrexone compared with non-exposed control children. *American Journal on Addictions* 2017;26(8):845-51.
47. Kelty E, Hulse G. A Retrospective Cohort Study of Birth Outcomes in Neonates Exposed to Naltrexone in Utero: A Comparison with Methadone-, Buprenorphine- and Non-opioid-Exposed Neonates. *Drugs* 2017;77(11):1211-9.
48. Kelty E, Hulse G. A Retrospective Cohort Study of Obstetric Outcomes in Opioid-Dependent Women Treated with Implant Naltrexone, Oral Methadone or

- Sublingual Buprenorphine, and Non-Dependent Controls. *Drugs* 2017;77(11):1199-210.
49. Lacroix I, Berrebi A, Garipuy D, Schmitt L, Hammou Y, Chaumerliac C, et al. Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid-dependent women: a prospective multicenter study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2011;67(10):1053-9.
 50. Lejeune C, Aubisson S, Simmat-Durand L, Cneude F, Piquet M, Gourarier L. Withdrawal syndromes of newborns of pregnant drug abusers maintained under methadone or high-dose buprenorphine: 246 Cases. [French]. *Annales de Medecine Interne* 2001;152(7):2S21-2S7.
 51. Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L, Aubisson S, Groupe d'Etudes Grossesse et A. Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug & Alcohol Dependence* 2006;82(3):250-7.
 52. Whitham JN, Spurrier NJ, Baghurst PA, Weston P, Sawyer MG. Visual evoked potential latencies of three-year-old children prenatally exposed to buprenorphine or methadone compared with non-opioid exposed children: The results of a longitudinal study. *Neurotoxicology & Teratology* 2015;52(Pt A):17-24.
 53. Whitham JN, Spurrier NJ, Sawyer MG, Baghurst PA, Taplin JE, White JM, et al. The effects of prenatal exposure to buprenorphine or methadone on infant visual evoked potentials. *Neurotoxicology & Teratology* 2010;32(2):280-8.
 54. Ebner N, Rohrmeister K, Winklbaaur B, Baewert A, Jagsch R, Peterzell A, et al. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. *Drug & Alcohol Dependence* 2007;87(2):131-8.
 55. Metz V, Graf-Rohrmeister K, Jagsch R, Ebner N, Wurzl J, Pribasnik A, et al. Treatment approach effects on maternal and neonatal outcome in pregnant opioid-dependent women maintained on methadone vs. buprenorphine. *European Neuropsychopharmacology* 2011;3):S580.
 56. Metz V, Jagsch R, Ebner N, Wurzl J, Pribasnik A, Aschauer C, et al. Impact of treatment approach on maternal and neonatal outcome in pregnant opioid-maintained women. *Hum* 2011;26(6):412-21.
 57. Metz VE, Comer SD, Wurzl J, Pribasnik A, Fischer G. Characteristics and quality of life of opioid-dependent pregnant women in Austria. *Archives of Women's Mental Health* 2014;17(6):529-39.
 58. Winklbaaur B, Baewert A, Jagsch R, Rohrmeister K, Metz V, Jachmann CA, et al. Association between prenatal tobacco exposure and outcome of neonates born to opioid-maintained mothers. *European Addiction Research* 2009;15(3):150-6.
 59. Meyer MC, Johnston AM, Crocker AM, Heil SH. Methadone and buprenorphine for opioid dependence during pregnancy: a retrospective cohort study. *J Addict Med* 2015;9(2):81-6.
 60. Binder T, Vavrinkova B. Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department. *Neuroendocrinol Lett* 2008;29(1):80-6.
 61. Vavrinkova B, Binder T. [The effect of substitution therapy on the birth weight of the newborn, its postpartum adaptation, trophic and course of the neonatal abstinence syndrome]. *Ceska Gynekol* 2007;72(4):247-53.
 62. Alexander H, Prasad M. Effect of opiate maintenance therapy on intrapartum fetal heart rate patterns. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009;1:S190.
 63. Basselin C, Boucher A, Carlier P, Marie-Noelle B, Vial T, Descotes J. Follow-up of pregnancies exposed to buprenorphine maintenance treatment. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2011;1):87.

64. Brandt L, Fischberger S, Jagsch R, Fischer G. Effects of maternal opioid maintenance therapy on neonatal outcomes: Methadone vs. Buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence* 2015;146:e230.
65. 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.
66. Brogly SB, Hernandez-Diaz S, Regan E, Fadli E, Hahn KA, Werler MM. Neonatal Outcomes in a Medicaid Population With Opioid Dependence. *American Journal of Epidemiology* 2018;187(6):1153-61.
67. Colombini N, Elias R, Busuttill M, Dubuc M, Einaudi MA, Bues-Charbit M. Hospital morphine preparation for abstinence syndrome in newborns exposed to buprenorphine or methadone. *Pharmacy World & Science* 2008;30(3):227-34.
68. Coulson CC, Lorencz E, Ramage MA, Gannon M, Galvin S. Comparison of buprenorphine versus methadone exposure in utero on fetal growth indices and neonatal abstinence syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218 (1 Supplement 1):S141.
69. Huang Z, Huang H, Bjorn AMB, Ehrenstein V. Pregnancy outcomes associated with substitution treatment for opioid dependency: A pilot study using danish population registries. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010;1):S66.
70. Krans EE, Bogen D, Richardson G, Park SY, Dunn SL, Day N. Factors associated with buprenorphine versus methadone use in pregnancy. *Substance Abuse* 2016;37(4):550-7.
71. Lappen JR, Stark S, Bailit JL, Gibson KS. Delivery dose of methadone and buprenorphine and the risk of neonatal abstinence syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218 (1 Supplement 1):S140-S1.
72. Lemon LS. Using pharmacoepidemiologic methods to study pharmacotherapy in pregnancy: Application to opioid maintenance therapy and 17-OHPC for prevention of preterm birth. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering* 2018;79(4):No Pagination Specified.
73. Lemon LS, Caritis SN, Venkataramanan R, Platt RW, Bodnar LM. Methadone Versus Buprenorphine for Opioid Use Dependence and Risk of Neonatal Abstinence Syndrome. *Epidemiology* 2018;29(2):261-8.
74. Lemon LS, Naimi A, Caritis SN, Platt RW, Venkataramanan R, Bodnar LM. The Role of Preterm Birth in the Association Between Opioid Maintenance Therapy and Neonatal Abstinence Syndrome. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2018;32(2):213-22.
75. Morosan M, Gibson AB, Clapuci R, Haestier A. 4 years of experience of maternal stabilisation and neonatal outcomes to mothers in an opiate replacement programme following the MOTHER study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2017;124 (Supplement 2):125.
76. Nanda S, Brant R, Regier M, Yossuck P. Buprenorphine: a new player in neonatal withdrawal syndrome. *West Virginia Medical Journal* 2015;111(1):16-21.
77. Norgaard M, Antonsen S, Nielsson MS, Murphy DJ, Nielsen RB, Apelt SM, et al. Outcomes of opioid use in pregnancy: A danish population-based study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2014;1):307.
78. Norgaard M, Nielsson MS, Heide-Jorgensen U. Birth and Neonatal Outcomes Following Opioid Use in Pregnancy: A Danish Population-Based Study. *Substance Abuse* 2015;9(Suppl 2):5-11.
79. Parige R. Intrauterine exposure to methadone or buprenorphine: Incidence and severity of neonatal abstinence syndrome. *American Journal on Addictions* 2018;27 (4):298-9.
80. Pritham UA. Pharmacologic treatment of opioid dependency in pregnancy: methadone versus buprenorphine and subsequent neonatal abstinence syndrome: University of Maine; 2009. Tilgjengelig fra:

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=109852729&site=ehost-live>

81. Pritham UA, Paul JA, Hayes MJ. Opioid dependency in pregnancy and length of stay for neonatal abstinence syndrome. *JOGNN - Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing* 2012;41(2):180-90.
82. Pritham UA, Troese M, Stetson A. Methadone and buprenorphine treatment during pregnancy: what are the effects on infants? *Nursing for Women's Health* 2007;11(6):558-67.
83. Serra AE, Lemon LS, Mokhtari NB, Parks WT, Catov JM, Venkataramanan R, et al. Delayed villous maturation in term placentas exposed to opioid maintenance therapy: a retrospective cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2017;216(4):418.e1-.e5.
84. Thomas M, Alvarado F, Stark S, Catalano P, O'Tierney-Ginn P, Gibson KS. Medication assisted treatment in pregnancy and neonatal anthropometrics. *Obstetrics and Gynecology* 2018;131 (Supplement 1):136S.
85. Tolia VN, Murthy K, Bennett MM, Miller ES, Benjamin DK, Smith PB, et al. Antenatal methadone vs buprenorphine exposure and length of hospital stay in infants admitted to the intensive care unit with neonatal abstinence syndrome. *Journal of Perinatology* 2018;38(1):75-9.
86. Welle-Strand GK, Skurtveit S, Jones HE, Waal H, Bakstad B, Bjarko L, et al. Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine: a National Cohort Study of opioid-agonist treatment of Pregnant Women in Norway from 1996 to 2009. *Drug & Alcohol Dependence* 2013;127(1-3):200-6.
87. Wurst KE, Zedler BK, Joyce AR, Sasinowski M, Murrelle EL. A Swedish Population-based Study of Adverse Birth Outcomes among Pregnant Women Treated with Buprenorphine or Methadone: Preliminary Findings. *Substance Abuse* 2016;10:89-97.

Vedlegg 1. Søkestrategi

MEDLINE, Embase, PsycINFO (OVID)

Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to August 28, 2018,

Embase 1974 to 2018 August 28,

PsycINFO 1987 to August Week 3 2018

Dato for søk: 29. august 2018

1	(exp Pregnancy Trimesters/ or exp Pregnancy/ or Pregnant Women/ or Prenatal Care/ or Perinatal Care/ or exp Fetus/) use ppez	909317
2	(exp pregnancy/ or pregnant woman/ or prenatal care/ or perinatal care/ or prenatal exposure/ or fetus/ or embryo/) use oomezd	957577
3	(Pregnancy/ or Perinatal Period/ or Prenatal Care/ or Prenatal Exposure/ or Fetus/ or Embryo/) use psyf	27991
4	(pregnan* or gestation or prenatal* or "pre natal*" or antenatal or "ante natal" or perinatal or "peri natal" or gravidity or fetus* or fetal or foetal or foetus* or faetus* or embryo* or "in utero" or intrauterine).ti,ab,kf,kw,id.	2355922
5	or/1-4	2983259
6	(buprenorphine/ or Buprenorphine, Naloxone Drug Combination/) use ppez	4694
7	(buprenorphine/ or buprenorphine plus naloxone/) use oomezd	15852
8	Buprenorphine/ use psyf	1603
9	(buprenorphin* or buprenorfin* or Buprenex or Prefin? or Subutex or Temgesic or Buprex or "6029 M" or 6029M or RX6029M or "RX 6029 M" or "RX6029 M" or "RX 6029M" or anorfin? or belbuca or buprin? or butrans or "cl 112 302" or "cl 112302" or "cl112 302" or cl112302 or finibron? or leptetan or "nih 8805" or nih8805 or norphin? or norfin? or pentorel or transtec or "um 952" or um952 or "bunavail" or "suboxone" or "zubsolv" or naloxonebuprenor*).ti,ab,kf,kw,id.	16812
10	or/6-9	25498
11	methadone/ use ppez	11646

12	(methadone/ or methadone plus naloxone/ or methadone treatment/) use oomezd	29507
13	(Methadone/ or Methadone Maintenance/) use psyf	4090
14	(methadon* or Biodon? or Dolophin? or Metadol or Symoron or Methadose or Methex or Phenadon? or Physepton? or Phymetor or Phymet or Amidon? or Methaddict or adanon or algidon? or algolysin? or algoxale or althose or amidosan? or "an 148" or an148 or anadon or butalgin? or deamin? or depridol? or diaminon? or dianon? or dolafin? or dolamid or doleson? or dolmed or dorex or dorexol? or eptadon? or fenadon? or gobbidon? or heptadon? or heptanon? or "hoe 10820" or hoe10820 or ketalgin or mecodin or mepecton? or mephenon? or metadon* or metasedin? or methaforte mix or miadon? or moheptan or pallidon? or polamidon? or polamivet or polamivit or sinalgin or westadon? or methenex).ti,ab,kf,kw,id.	39357
15	or/11-14	56619
16	5 and 10 and 15	1096
17	remove duplicates from 16	694

CINAHL (EBSCO)

Dato for søk: 2. september 2018

S1	(MH "Pregnancy+" OR MH "Pregnancy Trimesters+" OR MH "Expectant Mothers" OR MH "Prenatal Care" OR MH "Perinatal Care" OR MH "Fetus+" OR MH "Embryo") OR (pregnan* OR gestation OR prenatal* OR "pre natal*" OR antenatal OR "ante natal" OR perinatal OR "peri natal" OR gravidity OR fetus* OR fetal OR foetal OR foetus* OR faetus* OR embryo* OR "in utero" OR intrauterine)	162,527
S2	MH "Buprenorphine" OR (buprenorphin* OR buprenorfin* OR Buprenex OR Prefin# OR Subutex OR Temgesic OR Buprex OR "6029 M" OR 6029M OR RX6029M OR "RX 6029 M" OR "RX6029 M" OR "RX 6029M" OR anorfin# OR belbuca OR buprin# OR butrans OR "cl 112 302" OR "cl 112302" OR "cl112 302" OR cl112302 OR finibron# OR lepetan OR "nih 8805" OR nih8805 OR norphin# OR norfin# OR pentorel OR transtec OR "um 952" OR um952 OR "bunavail" OR "suboxone" OR "zubsolv" OR naloxonebuprenor*)	2,191
S3	MH "Methadone" OR (methadon* OR Biodon# OR Dolophin# OR Metadol OR Symoron OR Methadose OR Methex OR Phenadon# OR Physepton# OR Phymetor OR Phymet OR Amidon# OR Methaddict OR adanon OR algidon# OR algolysin# OR algoxale OR althose OR amidosan# OR "an 148" OR an148 OR anadon OR butalgin# OR deamin# OR depridol# OR diaminon# OR dianon# OR dolafin# OR dolamid OR doleson# OR dolmed OR dorex OR dorexol# OR	6,132

	eptadon# OR fenadon# OR gobbidon# OR heptadon# OR heptanon# OR "hoe 10820" OR hoe10820 OR ketalgin OR mecodin OR mepecton# OR mephenon# OR metadon* OR metasedin# OR methaforte mix OR miadon# OR moheptan OR pallidon# OR polamidon# OR polamivet OR polamivit OR sinalgin OR westadon# OR methenex)	
S4	S1 AND S2 AND S3	153
S5	S1 AND S2 AND S3 Limiters - Exclude MEDLINE records	66

Vedlegg 2. Ekskluderte studier

Eksklusjonsårsak: feil intervensjon

Gawronski K, Lehman K, Gardner D, Giannone P, Prasad M. Neonatal outcomes following in utero exposure to buprenorphine/naloxone or methadone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;208 (1 SUPPL.1):S68.

Gawronski KM, Prasad MR, Backes CR, Lehman KJ, Gardner DK, Cordero L. Neonatal outcomes following in utero exposure to buprenorphine/naloxone or methadone. *SAGE Open Med* 2014;2:2050312114530282.

Kreitinger C, Gutierrez H, Hamidovic A, Sarangarm P, Wohler E, Stephens E, et al. Effect of pre-natal alcohol co-exposure and other factors on neonatal abstinence syndrome in infants born to opioid-dependent mothers. *Pharmacotherapy* 2013;33:e294.

McNicholas LF, Holbrook AM, O'Grady KE, Jones HE, Coyle MG, Martin PR, et al. Effect of hepatitis C virus status on liver enzymes in opioid-dependent pregnant women maintained on opioid-agonist medication. *Addiction* 2012;107:91-7.

Peles E, Sason A, Schreiber S, Adelson M. Newborn birth-weight of pregnant women on methadone or buprenorphine maintenance treatment: A national contingency management approach trial. *American Journal on Addictions* 2017;26(2):167-75.

Prasad M, Calaway B, Abdel-Rasoul M. Obstetric and neonatal sequelae of buprenorphine/naloxone (B/N) exposure versus methadone maintenance (MM). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;208 (1 SUPPL.1):S201.

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.

Wiegand S, Stringer E, Seashore C, Garcia K, Jones H, Stuebe A, et al. Buprenorphine/naloxone (B/N) and methadone (M) maintenance during pregnancy: A chart review and comparison of maternal and neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014;1):S368-S9.

Wiegand SL, Stringer EM, Stuebe AM, Jones H, Seashore C, Thorp J. Buprenorphine and naloxone compared with methadone treatment in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;125(2):363-8.

Eksklusjonsårsak: feil sammenlikning

Bauer RL, Kennedy MLH. Evaluation of neonatal and maternal outcomes after gestational exposure to buprenorphine vs. buprenorphine/naloxone combination products. *Journal of Pharmacy Practice* 2016;29 (3):280.

Jumah NA, Edwards C, Balfour-Boehm J, Loewen K, Dooley J, Gerber Finn L, et al. Observational study of the safety of buprenorphine+naloxone in pregnancy in a rural and remote population. *BMJ Open* 2016;6(10):e011774.

Konijnenberg C, Jondalen NM, Husby MF, Melinder A. ERP correlates of cognitive control in children prenatally exposed to methadone or buprenorphine. *Developmental Neuropsychology* 2018:1-14.

Konijnenberg C, Melinder A. Executive function in preschool children prenatally exposed to methadone or buprenorphine. *Child Neuropsychology* 2015;21(5):570-85.

Miller C, Grynspan D, Gaudet L, Ferretti E, Lawrence S, Moretti F, et al. Maternal and neonatal characteristics of a Canadian urban cohort receiving treatment for opioid use disorder during pregnancy. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 2018:1-6.

Rohrmeister K, Bernert G, Langer M, Fischer G, Weninger M, Pollak A. [Opiate addiction in gravidity - consequences for the newborn. Results of an interdisciplinary treatment concept]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2001;205(6):224-30.

Sarfi M, Smith L, Waal H, Sundet JM. Risks and realities: dyadic interaction between 6-month-old infants and their mothers in opioid maintenance treatment. *Infant Behavior & Development* 2011;34(4):578-89.

Eksklusjonsårsak: feil studiedesign

Buprenorphine produces less withdrawal in babies than methadone. *Alcoholism & Drug Abuse Weekly* 2010;22(47):1-3.

Auriacombe M, Afflelou S, Lavignasse P, Lafitte C, Roux D, Daulouede JP, et al. [Pregnancy, abortion and delivery in a cohort of heroin dependent patients treated with drug substitution (methadone and buprenorphine) in Aquitaine]. *Presse Med* 1999;28(4):177.

Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J, Daulouede JP, Tignol J. French field experience with buprenorphine. *American Journal on Addictions* 2004;13:S17-28.

Bandstra ES. Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research (MOTHER) Study: maternal, fetal and neonatal outcomes from secondary analyses. *Addiction* 2012;107:1-4.

Blandthorn J, Forster DA, Love V. Neonatal and maternal outcomes following maternal use of buprenorphine or methadone during pregnancy: findings of a retrospective audit. *Women Birth* 2011;24(1):32-9.

Brar B, Jackson D, Nat M, Patil P, Iriye B, Planinic P. Antenatal interventions based upon fetal surveillance of the daily opioid exposed fetus: A descriptive analysis. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2018:1-11.

Brogly SB, Saia K, Hernandez-Diaz S, Werler M, Sebastiani P. The comparative safety of buprenorphine versus methadone in pregnancy-What about confounding? *Addiction* 2016;111(12):2130-1.

Fischer G, Eder H, Jagsch R, Lennkh C, Habeler A, Aschauer H, et al. Maintenance therapy with synthetic opioids within a multidisciplinary program - A stabilizing necessity for pregnant opioid dependent women. *Archives of Women's Mental Health* 1998;1(3):109-16.

Fischer G, Eder H, Peternell A, Windhaber J. Quality of life in pregnant substance dependent women undergoing opioid maintenance therapy. [German]. *Nervenheilkunde* 2000;19(4):205-11.

Jimenez PW. Treatment impact and neurobehavioral effects of neonates with intrauterine exposure to buprenorphine versus methadone. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering* 2018;79(9):No Pagination Specified.

John CS, Savitsky LM, Fowler J, Caughey AB. A cost effectiveness analysis of Buprenorphine vs. Methadone for maintenance of opioid addiction during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017;216:S449.

Lund IO, Fischer G, Welle-Strand GK, O'Grady KE, Debelak K, Morrone WR, et al. A Comparison of Buprenorphine + Naloxone to Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes. *Substance Abuse* 2013;7:61-74.

Pritham UA, Troese M, Stetson A. Methadone and buprenorphine treatment during pregnancy: what are the effects on infants? *Nursing for Women's Health* 2007;11(6):558-67.

Savage C. Buprenorphine and methadone treatment during the perinatal period. *Journal of Addictions Nursing (Taylor & Francis Ltd)* 2008;19(2):105-7.

Winhusen T, Wilder C, Wexelblatt SL, Theobald J, Hall ES, Lewis D, et al. Design considerations for point-of-care clinical trials comparing methadone and buprenorphine treatment for opioid dependence in pregnancy and for neonatal abstinence syndrome. *Contemporary Clinical Trials* 2014;39(1):158-65.

Eksklusjonsårsak: utilstrekkelig informasjon

Christmas D, Rae C, Wright IM, Abdel-Latif ME, Clews S, Falconer, et al. Mr spectroscopic changes in infants exposed to prenatal opioids: A pilot study. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2015;1:78.

Fowler J, Emerson J, Allen A, Dilley S, Gideonse N, Rieckmann T, et al. Buprenorphine vs methadone for maintenance of opioid addiction during pregnancy: A cost-effectiveness analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;208:S65-S6.

Krudy C, Alvarado F, Thomas M, Stark S, Ng M, O'Tierney-Ginn P, et al. Effect of opioid maintenance therapy on placental efficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218 (1 Supplement 1):S370.

Ly V, Persad MD, Herrera K, Garry D, Garretto D. Does buprenorphine decrease the risk of neonatal abstinence syndrome in mothers with opioid use disorder? *Obstetrics and Gynecology* 2018;131 (Supplement 1):159S.

O'Brien SE, Geng D, Saia K, Shrestha H, Wachman EM. Maternal opioid agonist therapy and risk of congenital heart disease in the fetus. *Cardiology in the Young* 2017;27:S15.

Salari K, Romero V, Ehrenberg-Buchner S, Housey M, Vahratian A, Mozurkewich E. A comparison of neonatal outcomes in opioid dependent mothers with a history of substance abuse versus chronic pain. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012;1:S90.

Salari K, Romero V, Housey M, Ehrenberg-Buchner S, Vahratian A, Mozurkewich E. Correlation between maternal methadone or buprenorphine dose and neonatal abstinence syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012;1):S90.

Sarfi M, Heiervang E. Mental health and adaptation in 7/8 year-old children prenatally exposed to methadone and buprenorphine (OMT). *Alcohol and Alcoholism* 2014;1):i31-i2.

Seah J, Rae C, Wright I, Kaltenbach K, Oei JL. Do multiple maternal opioids reduce infant brain volume? *Journal of Paediatrics and Child Health* 2014;1:31.

Shah SS, Park L, Shaya FT. Comparison of buprenorphine and methadone based medication assisted treatments (MAT) for opioid use disorder (OUD) among pregnant women with commercial insurance. *Value in Health* 2018;21 (Supplement 1):S181.

Visconti K, Hennessy K, Towers C, Hennessy M, Howard B. Opiate abuse/usage in pregnancy and newborn head circumference. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;208:S67-S8.

Vedlegg 3. Risiko for skjevheter i inkluderte RCTer

Fischer 2006

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
1. Selection: random sequence generation	Unclear risk	Ingen beskrivelse, men ingen forskjeller mellom gruppene
2. Selection: allocation concealment	Unclear risk	Ingen beskrivelse
3. Performance: blinding of participants and personnel	Low risk	Dobbelblind, dobbeldummy
4. Detection: Blinding of outcome assessment	Low risk	NAS-målinger gjort av blindet helsepersonell
5. Attrition: Incomplete outcome data	High risk	Frafall: 4 av 18, skjev fordeling mellom gruppene, og forskjellig fra de som fullførte
6. Reporting: selective reporting	High risk	Rapporterer ikke all utfall som ble oppgitt i metodeavsnitt (f.eks. depresjon, abstinenssymptomer, opiatsug).
7. Other sources description	High risk	Kun 12% av kvinnene som ble screenet møtet inklusjonskriteriene. Halvparten av kvinnene som var screenet ble ekskludert pga benzodiazepinbruk eller at de ikke kunne møte hver dag - kanskje studien har ekskludert de mest belastete. I tillegg, lav N og ingen styrkeberegning.

Jones 2005

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
1. Selection: random sequence generation	Low risk	Judgement Comment: They were assigned to one of the two treatment groups using a computerized dynamic balanced randomization
2. Selection: allocation concealment	Low risk	Judgement Comment: Research staff, with no other study involvement, generated the randomized allocation sequence
3. Performance: blinding of participants and personnel	Low risk	Judgement Comment: Medications were administered double-blind and double-dummy (i.e., each dosing day 12 sublingual tablets followed by 40 ml of oral liquid were administered)
4. Detection: Blinding of outcome assessment	Low risk	Judgement Comment: NNNS- certified examiners were blinded to medication status.
5. Attrition: Incomplete outcome data	High risk	Judgement Comment: Of the 30 randomized patients, 20 delivered while enrolled in the study; the remaining 10 dropped out during the study. No significant demographic differences were observed between completers and noncompleters (data not shown) or between buprenorphine and methadone groups (Table 1). All subsequent analyses utilize only the completer sample.
6. Reporting: selective reporting	Low risk	
7. Other sources description	Low risk	

MOTHER

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
1. Selection: random sequence generation	Unclear risk	Ikke beskrevet
2. Selection: allocation concealment	Unclear risk	Ikke beskrevet
3. Performance: blinding of participants and personnel	Low risk	Double-dummy
4. Detection: Blinding of outcome assessment	Low risk	Ja, i hvert fall for NAS
5. Attrition: Incomplete outcome data	High risk	18 % frafall i MET, 33 % i BUP
6. Reporting: selective reporting	High risk	Inkluderte flere utfall enn forhånds spesifisert
7. Other sources description	Unclear risk	Ingenting

Vedlegg 4. Risiko for skjevheter i inkluderte observasjonsstudier

Alexander 2009

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Uklart	Ikke rapportert
2:	Uklart	Ikke rapportert
3:	Uklart	Ikke rapportert
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	
7:	Nei	7 + 20
8:	Uklart	Ikke rapportert
9:	Nei	
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Blindet for pulsmålinger, men ingen informasjon om andre målinger

Bakstad 2009

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Nei	Buprenorfingruppen gjennomgående noe mindre belastet enn metadon (år med opiatbruk, arbeidsledighet, enslig).
2:	Ja	
3:	Ja	

4:	Ja	
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	
7:	Nei	'Statistical power was at 8% level for occurrence of NAS and 16% level for duration of NAS based on our observations and sample sizes'.
8:	Nei	Tre deltakere falt fra, ingen frafallsanalyse
9:	Nei	
9b:	Nei	Ikke rapportert
10:	Nei	

Basselin 2011

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Uklart	Ikke rapportert
2:	Uklart	Ikke rapportert
3:	Uklart	Ikke rapportert
4:	Ja	
5:	Uklart	Ikke rapportert
6:	Uklart	Ikke rapportert
6b:	Ja	
7:	Uklart	Ikke rapportert
8:	Nei	Ingen frafall rapportert. Men prosentandelen gjør ikke helt mening mht gruppestørrelse (f.eks. 10% av MET-kvinner fødte tidlig, men N=24, så 4 kvinner hadde frafall eller ble ekskludert).
9:	Nei	Nei.
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Bier 2015

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Uklart	Ikke rapportert
2:	Uklart	Ikke rapportert

3:	Ja	
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Nei	Ingen frafallsanalyse, retrospektiv
9:	Uklart	Forvekslingsfaktorer ikke analysert
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Brandt 2015

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Ja	
2:	Uklart	Ikke rapportert.
3:	Ja	
4:	Ja	
5:	Ja	
6:	?a	
6b:	Ja	
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Nei	Ingen frafall, men de som hadde alvorlige utfall (f.eks. foster-/barnedød) ble ekskludert fra analysen
9:	Ja	
9b:	Ja	
10:	Uklart	Ikke rapportert

Brogly 2018

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
----------	-----------	-----------

1:	Nei	'Methadone-treated women, however, had the lowest prevalence of any pre-natal prescription (77.6%). MAX women treated with buprenorphine had more concomitant medication use, suggesting better engagement in clinical care and more stable drug dependence (24). In the external cohort used for confounding adjustment, women receiving buprenorphine had lower risk profiles, including more stable housing, more stable income, less severe drug dependence (as measured by the Addiction Severity Index), and less injection cocaine use. If women with these lower risk profiles deliver healthier babies, confounding by indication is likely'.
2:	Ja	"Prior studies have suggested differential access to buprenorphine by race/ethnicity and social status (23), and in the MAX cohort, more women treated with methadone or without OAT prescriptions were Hispanic or black." "Similar to another study that used administrative health-care data, MAX women treated with buprenorphine had more concomitant medication use, suggesting better engagement in clinical care and more stable drug dependence (24)." "The MAX cohort demonstrated successful linkage of deliveries to infants at 59%, a proportion similar to that of another study"
3:	Ja	
4:	Nei	Både retrospektiv og prospektiv
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Nei	Ingen frafallsanalyse, men i den største studien (MAX) falt 25 kvinner fra, og største missing var n=44, for lengde på sykehusopphold.
9:	Ja	
9b:	Ja	
10:	Uklart	Ikke rapportert

Colombini 2008

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Uklart	En lav N gjorde at bare 2 av 8 bakgrunnsvariablene (alder, rusbruk) ble testet for statistiske signifikante forskjeller. I tillegg ble nesten ingen standard demografiske variablene rapportert (som kunne påvirke inkluderte utfall), som

		f.eks. lengde av ruskarrieren, tid i LAR før svangerskap, alkoholbruk, rusbruk bortsatt fra kokain og heroin, røyking, eller helsetjenestebruk under svangerskap
1:	Nei	
2:	Ja	
3:	Ja	Begge ble valgt fra mødre som fødte i samme sykehuset.
4:	Ja	Mødre i LAR som fødte ble inkludert, og barna fulgte til NAS gikk over.
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	"Lipsitz scores were calculated by a paediatrician six times a day [16]. The highest daily score was recorded for study purposes. Lipsitz score at birth and first and second-peak Lipsitz scores were compared between the methadone and buprenorphine groups." NAS-skår ble målt ofte.
7:	Nei	"small size of the population limits the power of the significance test."
8:	Ja	Ingen frafall.
9:	Nei	Ikke tatt hensyn til mulige konfundere.
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Coulson 2018

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Uklart	Ikke rapportert
2:	Uklart	Ikke rapportert
3:	Uklart	Ikke rapportert
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	
7:	Uklart	Ingen styrekberregning
8:	Nei	Retrospektiv

9:	Uklart	Ikke rapportert
9b:	Uklart	
10:	Uklart	

Gordon 2012

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Ja	The groups were matched to achieve comparability for: age, parity and gravidity, alcohol consumption, tobacco consumption. However, Hepatitis C was more prevalent in MM than in BM women.
2:	Uklart	Ikke rapportert
3:	Ja	Recruited from outpatient clinics at Drug and Alcohol Services South Australia, women attending the specialist high-risk substance use and pregnancy clinic at the WCH, and private Medical practitioners registered as opioid maintenance prescribers.
4:	Ja	Prospective, non-randomised, open-label comparison study
5:	Ja	"Dose changes were based on standard National Clinical Guidelines and Procedures for the use of buprenorphine and methadone in the treatment for opioid dependence pharmacotherapies"
6:	Ja	
6b:	Ja	"...patterns of symptom reporting, maternal withdrawal, and substance use were monitored at each antenatal appointment." "Substance use was monitored using a self-report questionnaire assessing the use of opioids..." "Up to 3 random urine samples were collected during the first and second trimester of pregnancy..."
7:	Uklart	"Power calculation was not performed"
8:	Nei	Noe frafall < 20%, ingen analyser
9:	Nei	Ingen analyse av forvekslingsfaktorer
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Nei	Researchers were not blinded to maternal treatment.

Huang 2010

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Uklart	Ikke rapportert
2:	Ja	Judgement Comment: Prenatal drug exposure was elicited by linking maternal record to the regions Prescription Databases and the Registry of Drug Abusers Undergoing Treatment

3:	Ja	
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Nei	Retrospektiv
9:	Nei	Ingen analyse av forvekslingsfaktorer
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Kakko 2008

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Nei	MET-kvinnene noe eldre.
2:	Nei	Kun fra Stockholmsområdet
3:	Nei	Kvinnene i BUP-gruppen var rekruttert til studien i perioden 2001-2006, mens kvinnene i MET-gruppen var rekruttert i perioden 1982-2006.
4:	Nei	Prospektiv for BUP; retrospektiv for MET
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Ja	
9:	Ja	
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Kelty 2017

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Ja	

2:	Ja	Registerdata, ekskluderte multiple eksponeringer og fødsler
3:	Ja	
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Uklart	Ikke rapportert
6:	Ja	
6b:	Ja	
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Ja	
9:	Ja	"Multivariate linear and logistic regression was used to compare overall rates of complications during pregnancy and delivery. Multivariate analysis factored in smoking status, maternal age at birth, number of previous pregnancies and socio-demographic status".
9b:	Uklart	Registerdata, uklart om målemetodene er like/pålitelige
10:	Uklart	Ikke rapportert

Krans 2016

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Nei	"Pregnant women who used buprenorphine were significantly more likely to be older (28.4% vs. 27.0%; $P < .01$), married (18.0% vs. 11.0%; $P < .01$), and employed (25.7% vs. 14.3%; $P < .01$), have some college or an associates degree (37.8% vs. 26.2%; $P < .03$), be cared for by private practice pre-natal care providers (55.2% vs. 30.4%; $P < .01$), and have a history of prescription opioid use (42.6% vs. 30.8%; $P < .01$) compared with pregnant women who used methadone. In contrast, pregnant women who used methadone were significantly more likely to have HCV (49.2% vs. 38.3%; $P < .01$), use cocaine (24.0% vs. 10.4%; $P < .01$), benzodiazepines (30.0% vs. 15.5%; $P < .01$), or marijuana (27.2% vs. 17.5%; $P < .01$), and have a history of heroin (68.8% vs. 56.8%; $P < .01$) and intravenous opioid (65.8% vs. 53.6%; $P < .01$) use. Pregnant women using methadone were also significantly more likely to have psychosocial risk factors such as a psychiatric disorder (75.2% vs. 65.0%; $P < .01$), legal problems (30.9% vs. 14.8%; $P < .01$), homelessness (5.0% vs. 1.1%; $P < .02$), children not in their custody (30.7% vs. 19.1%; $P < .01$), a partner with a substance use history (28.0% vs. 10.4%; $P < .01$), and a family history of substance abuse (16.0% vs. 4.9%; $P < .01$) than pregnant women who used buprenorphine".
2:	Nei	Alle som fødte på dette sykehus ble inkludert, men sykehuset selv er ikke representativ av andre helsesystemer.

3:	Ja	
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Ja	
6:	Uklart	Ikke rapportert
6b:	Uklart	Ikke rapportert
7:	Ja	
8:	Ja	
9:	Nei	Ingen analyse av forvekslingsfaktorer
9b:	Ja	
10:	Uklart	Ikke rapportert

Lacroix 2011

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Ja	Except for a higher percentage of hepatitis B among the methadone-treated women, sociodemographic data did not differ between groups.
2:	Uklart	Ukjent, men de utvidet geografiske inklusjonskriterier underveis for å fange opp flere kvinner, så det kunne øke generaliserbarhet.
3:	Nei	"Pregnant women were recruited from opiate maintenance therapy centers, general practitioner networks involved in addiction, maternity hospitals, and centers for drug information in pregnancy between 1 January 1998 and 31 December 2006. Opiate maintenance therapy centers generally include women treated with methadone. In France, patients on methadone have a stricter follow-up schedule than those on buprenorphine. They must make weekly visits to opiate-maintenance therapy centers."
4:	Ja	
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	"Withdrawal syndrome intensity was assessed by the pediatrician or the pediatric nurse six times a day with the Finnegan score" "Every month after the inclusion date, data concerning drug and medication use, medical and obstetric events, and results of antenatal follow-up were collected during medical consultations."
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning

8:	Ja	
9:	Nei	Ingen analyse av forvekslingsfaktorer
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Lappen 2018

Spørsmål	Authors' judgement	Kommentar
1:	Ja	
2:	Uklart	Ikke rapportert
3:	Ja	
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Ja	
6:	Ja	"Strict NAS case definition and neonatal treatment guidelines were utilized throughout the study epoch."
6b:	Ja	
7:	Uklart	No power calculations available "344 (71.4%) on methadone and 138 (28.6%) on buprenorphine"
8:	Nei	Retrospektiv studie - uklart om alle som begynte i programmet var med i analysene, ingen frafallsanalyse
9:	Nei	Ikke i det eneste utfallet vi kunne inkludere. Men analysene om sammenheng mellom dose og utfall var justert.
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Lejeune 2001

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Nei	Drug addiction started significantly earlier and the interval between its onset and the initiation of a substitute was longer for women taking methadone.
2:	Ja	all live births to mothers receiving drug substitution that had started before or during this pregnancy

3:	Nei	Women taking methadone were more often followed in a specialized center (74%) than those prescribed HDB (20%; $P = 0.001$), who were more often followed by a general practitioner (74% versus 25% of those on methadone; $P = 0.001$).
4:	Ja	
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	
7:	Ja	
8:	Ja	Ingen frafall
9:	Nei	Maybe other drugs consumed should be considered
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Lemon 2018

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Nei	Women treated with methadone were more likely than their buprenorphine-treated counterparts to be unmarried, unemployed, hepatitis c positive, multiparous, and to have less than a high school education (Table 1). Methadone-treated pregnancies on average had shorter gestations and infants with lower birthweights.
2:	Ja	
3:	Ja	
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	
7:	Ja	
8:	Nei	"We excluded 9 women with multifetal gestations (18 infants), 6 with a fetal death, and 5 who had stopped all medication due to relapse or weaning before delivery".

9:	Ja	"After adjustment for parity, maternal race, employment status, hepatitis c status, age, year of delivery, smoking status, marital status, and insurance, the association did not change (adjusted RR, 1.3; 95% CI, 1.1, 1.5)".
9b:	Ja	
10:	Ja	"One reviewer (L.S.L.), who was blinded to outcome but not exposure status, performed the medical chart abstrac-tions and entered data into an elec-tronic database".

Metz 2014

Spørs-mål	Vurde-ring	Kommentar
1:	Ja	"characteristics in each patient group. Regarding general demographic and clinical characteris- tics, no signifi- cant medication inter-group differences were revealed. Therefore, no varia- ble had to be used as a covariate for further analyses. Concomitant con- sumption of opioids, benzodiazepines, and" Judgement Comment: I de små RCT-er, ja. Til og med i de større observasjonsstudie var BUP og MET ganske like, selv om BUP-kvinner brukte mindre benzo og opioider.
2:	Uklart	"However, the smoking and hepatitis C rate, as well as the prescription rate of psychotropic medications in the sample were high and comparable to those of other opioid-dependent preg nant populations (Kashiwagi" "The rates of concomitant consumption of other drugs of abuse during the last trimester of pregnancy, assessed by supervised urine toxicologies (ben- zodiazepines, cocaine, and opioids), breathalyzer test (alcohol), and self-re- port (nicotine) are in the range of those found in other studies of pregnant women as well; e.g., Bakstad et al. (2009)" Ingen vurdering av hvor representative de var til østerrikske opioid-avheng- ige kvinner. Kvinner ble også ekskludert hvis de hadde tvillinger eller spon- tane abort.
3:	Ja	
4:	Ja	
5:	Ja	
6:	Ja	UP, pasientjournaler, standardiserte spørreskjemaer.
6b:	Ja	Noen av utfallene, ellers ikke relevant
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Nei	Nei - og alle som hadde dødfødte barn eller abort ble ekskludert fra analysen, som andre studier har ikke gjort.

9:	Ja	Ja - tobakk, forskjellig rusbruk
9b:	Ja	
10:	Uklart	"the modified Finnegan score rating was not performed under double-blind conditions, however, the results were obtained from the same clinical staff throughout the complete study period, thereby limiting Spørsmål in individual rating and treatment approaches." Judgement Comment: I noen av de små inkluderte RCT-er, ja, men ellers nei.

Meyer 2016

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Nei	Women treated with buprenorphine were more likely to be on an OAT at time of conception. For those women not in treatment prior to pregnancy, OAT with buprenorphine was initiated at an earlier gestational age compared to methadone.
2:	Uklart	Ikke rapportert
3:	Uklart	Ikke rapportert
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	Nei, men ikke aktuelt for utfallene
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Nei	Utfall av dødsfødsler gjorde at kvinner/barn ble ekskludert fra hele analysen. Dette utfallet var skjevt fordelt - 5 dødsfødsler i MET, og 2 i BUP.
9:	Nei	Ingen analyse av forvekslingsfaktorer
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Morosan 2017

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Uklart	Ikke rapportert
2:	Uklart	Ikke rapportert

3:	Ja	
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Ja	
6:	Uklart	Ikke rapportert
6b:	Ja	
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Nei	Ingen frafallsanalyse
9:	Ja	Inkluderte bare kvinner som ikke brukte ikke-foreskrevne legemidler
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Nanda 2015

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Ja	
2:	Uklart	Ikke rapportert
3:	Ja	
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Nei	Ingen frafall (retrospektivt)
9:	Nei	Ingen avnalyse av forvekslingsfaktorer
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Nechanska 2018

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Ja	
2:	Ja	

3:	Ja	
4:	Nei	Både retrospektiv og prospektiv. Kvinner ble valgt ift medikament-status, men barnas utfall var ikke påvirket av studiedesign
5:	Ja	
6:	Ja	Ingen grunn til å tro på forskjeller i måten de blir målt
6b:	Ja	Ja - APGAR. Ellers ikke aktuelt for utfallene.
7:	Ja	"Further, the size of the sample is a strength of our study"
8:	Ja	Ingen frafall
9:	Ja	
9b:	Ja	
10:	Uklart	Ikke rapportert

Norgaard 2015

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Nei	Smoking in pregnancy, BUP 50.9% MET 78.1%. Previous hospital contact due to opioid intoxication: BUP 10.8%, MET 59.9%. age >34yrs: BUP 22.2%, MET: 26.9%.
2:	Ja	Registerdata
3:	Ja	
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Ja	
6:	Uklart	Ikke rapportert
6b:	Ja	
7:	Uklart	power calculations not performed
8:	Nei	Ingen frafallsanalyser
9:	Nei	Ingen analyser av forvekslingsfaktorer
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Parige 2018

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Ja	"There were no statistically significant differences between the two dose exposure groups in relation to maternal heroin use during pregnancy, gestational age, preterm delivery, birth weight or head circumference. There was no association between maternal buprenorphine dose and incidence of NAS in this study, There was also no association between maternal buprenorphine or methadone dose and severity of NAS as defined by length of treatment with morphine, total morphine in mg, length of hospital stay and peak Finnegan score."
2:	Uklart	Ikke rapportert
3:	Ja	Ja, alle fra samme sykehus i en periode
4:	Uklart	Retrospektiv med prospektiv datainnsamling
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Nei	Ingen frafallsanalyse
9:	Nei	Ingen analyse av forvekslingsfaktorer
9b:	Uklart	Ikke målt
10:	Uklart	Ikke oppgitt

Pritham 2009

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Ja	
2:	Uklart	Ikke rapportert
3:	Ja	
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Nei	"and may not be comparable. Most importantly, the study lacked equivalence of subjects in the two exposure groups, MMT and BMT. BMT is not FDA approved for use in pregnancy which constrained the number of pregnant women on

		BMT available during this study period. Some neonates with prenatal exposure"
6:	Uklart	Ikke rapportert
6b:	Ja	
7:	Uklart	Inge styrkeberegning
8:	Nei	Ingen frafallsanalyse
9:	Nei	Ingen analyse av forvekslingsfaktorer
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Serra 2017

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Nei	Færre røykere, flere med privat forsikring, flere med høyere utdanning og flere førstegangsfødende i BUP
2:	Ja	
3:	Ja	
4:	Nei	Retrospective study design
5:	Ja	Data from inpatient pharmacy were used to identify a cohort of women on OMT
6:	Ja	DVM was histologically diagnosed by placental pathologists applying strict diagnostic criteria/ standardized measurements
6b:	Ja	
7:	Uklart	No power calculation was performed
8:	Nei	Ingen frafallsanalyser. Ekskluderte bl.a. 144 kvinner som fødte for tidlig urban tertiary care center, with sample of women with available placental pathology sample.
9:	Nei	Ingen analyser av forvekslingsfaktorer
9b:	Uklart	
10:	Nei	Placentas sent for pathology evaluation are transported to pathology with a requisition identifying the indication for evaluation, and thus routinely reviewed in a nonblinded fashion.

Thomas 2018

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Uklart	Ikke rapportert
2:	Uklart	Ikke rapportert
3:	Uklart	Ikke rapportert
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Uklart	Ikke rapportert
6:	Uklart	Ikke rapportert
6b:	Ja	
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Nei	Retrospektiv
9:	Nei	Ingen analyse av forvekslingsfaktorer
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Tolia 2018

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Nei	"Women receiving buprenorphine were slightly younger, more frequently white, more likely to be nulliparous, and more apt to have a history of antidepressant medication or tobacco use".
2:	Nei	"The CDW includes data from approximately 20% of all infants admitted to NICUs in the United States. singleton infants born ≥ 36 weeks gestation with an antenatal exposure to either methadone or buprenorphine. We excluded infants with major congenital anomalies and those infants with exposure to both medications"
3:	Ja	
4:	Nei	Retrospektiv
5:	Ja	
6:	Ja	

6b:	Ja	
7:	Ja	
8:	Ja	
9:	Ja	
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Vavrinkova 2007

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Ja	Ingen forskjell i alder, avhengighetens varighet, paritet, eller antall besøk på fødselsklinikk
2:	Nei	Inklusjonskriteriene var så omfattende at kvinnene neppe kan sies å være representative
3:	Ja	147 gravide kvinner med heroinavhengighet i perioden 2002-2007
4:	Ja	
5:	Ja	
6:	Uklart	Ikke rapportert
6b:	Ja	Ja, noen av utfallene. Ikke relevant for de utfallene som ble målt en gang.
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Ja	Ingen frafall
9:	Nei	Ingen analyse av forvekslingsfaktorer
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Whitham 2010

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Ja	Groups were not significantly different in terms of matching variables (see Table 1).
2:	Uklart	Ikke rapportert
3:	Ja	

4:	Ja	
5:	Ja	
6:	Ja	
6b:	Ja	
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Nei	Høyt frafall. Frafallsanalyse for ett utfall: Children who completed the 36-month assessment had statistically significantly longer P100 latencies at four months of age. ...suggesting that overall they had less developed early visual maturity, than children who were lost to follow up.
9:	Ja	Counfounding variables were also examined for their relationship to P1 latency
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Wurst 2016

Spørsmål	Vurdering	Kommentar
1:	Nei	MET-kvinner eldre enn BUP
2:	Ja	
3:	Ja	
4:	Uklart	Retrospektivt design, prospektiv datainnsamling
5:	Uklart	Ikke rapportert
6:	Uklart	Ikke rapportert
6b:	Uklart	Ikke rapportert
7:	Uklart	Ingen styrkeberegning
8:	Nei	Retrospektivt design
9:	Nei	Ingen analyser av forvekslingsfaktorer
9b:	Uklart	Ikke rapportert
10:	Uklart	Ikke rapportert

Vedlegg 5. Langtidsutfall

Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)
1.1 Internaliserende problemer	1	35	-0,49 (-5,65 - 4,67)
1.1.1 4-års oppfølging	1	35	-0,49 (-5,65 - 4,67)
1.2 Eksternaliserende problemer	1	35	-5,27 (-11,80 - 1,26)
1.2.1 4-års oppfølging	1	35	-5,27 (-11,80 - 1,26)
1.3 Totale atferdsproblemer	1	35	-3,24 (-8,63 - 2,15)
1.3.1 4-års oppfølging	1	35	-3,24 (-8,63 - 2,15)
1.4 Foreldrestress	1	30	-15,23 (-44,24 - 13,78)
1.4.1 4-års oppfølging	1	30	-15,23 (-44,24 - 13,78)
1.5 Angst	1	27	0,33 (-0,18 - 0,84)
1.5.1 4-års oppfølging	1	27	0,33 (-0,18 - 0,84)
1.6 Depresjon	1	27	-0,21 (-0,63 - 0,21)
1.6.1 4-års oppfølging	1	27	-0,21 (-0,63 - 0,21)
1.7 Visuell selektiv	1	31	-0,59 (-55,93 - 54,75)
1.7.1 4-års oppfølging	1	31	-0,59 (-55,93 - 54,75)
1.8 Visuell selektiv oppmerksomhet	1	31	17,78 (-51,89 - 87,45)
1.8.1 4-års oppfølging	1	31	17,78 (-51,89 - 87,45)
Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)

Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)
1.9 Bayley Scale of Infant Development (BSID-III): Cognitive subtest composite score	1	480	2,38 (-0,29 - 5,05)
1.9.1 Main effect	1	96	2,40 (-2,34 - 7,14)
1.9.2 6 måneder	1	96	1,20 (-5,79 - 8,19)
1.9.3 12 måneder	1	96	3,60 (-3,21 - 10,41)
1.9.4 24 måneder	1	96	1,10 (-4,92 - 7,12)
1.9.5 36 måneder	1	96	3,60 (-2,56 - 9,76)
1.10 Bayley Scale of Infant Development (BSID-III): Language composite score	1	480	2,31 (-0,29 - 4,90)
1.10.1 Main effect	1	96	2,40 (-1,72 - 6,52)
1.10.2 6 måneder	1	96	1,50 (-5,78 - 8,78)
1.10.3 12 måneder	1	96	5,40 (-1,95 - 12,75)
1.10.4 24 måneder	1	96	4,30 (-1,82 - 10,42)
1.10.5 36 måneder	1	96	-1,60 (-7,82 - 4,62)
1.11 Bayley Scale of Infant Development (BSID-III): Motor test composite score	1	480	1,80 (-0,93 - 4,54)
1.11.1 Main effect	1	96	1,70 (-2,77 - 6,17)
1.11.2 6 måneder	1	96	1,20 (-6,35 - 8,75)
1.11.3 12 måneder	1	96	-1,10 (-8,52 - 6,32)
1.11.4 24 måneder	1	96	4,10 (-2,24 - 10,44)

Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)
1.11.5 36 måneder	1	96	2,30 (-4,26 - 8,86)
1.12 Bayley Scale of Infant Development (BSID-III): Social-Emotional scale composite score	1	480	-0,21 (-4,26 - 3,84)
1.12.1 Baseline	1	96	-0,40 (-6,55 - 5,75)
1.12.2 6 måneder	1	96	-2,60 (-14,71 - 9,51)
1.12.3 12 måneder	1	96	-2,70 (-14,56 - 9,16)
1.12.4 24 måneder	1	96	-0,30 (-9,99 - 9,39)
1.12.5 36 måneder	1	96	3,80 (-6,23 - 13,83)
1.13 Bayley Scale of Infant Development (BSID-III): General Adaptive Composite Score	1	480	-1,15 (-4,72 - 2,41)
1.13.1 Main effect	1	96	-1,30 (-7,53 - 4,93)
1.13.2 6 måneder	1	96	-4,20 (-13,82 - 5,42)
1.13.3 12 måneder	1	96	-2,30 (-11,41 - 6,81)
1.13.4 24 måneder	1	96	-1,80 (-9,82 - 6,22)
1.13.5 36 måneder	1	96	3,00 (-5,28 - 11,28)
1.14 Addiction Severity Index - medical composite score	1	576	0,01 (-0,05 - 0,07)
1.14.1 Main effect	1	96	-0,06 (-0,16 - 0,04)
1.14.2 3 måneder	1	96	-0,01 (-14,57 - 14,55)

Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)
1.14.3 6 måneder	1	96	0,04 (-0,19 - 0,27)
1.14.4 12 måneder	1	96	0,10 (-0,05 - 0,25)
1.14.5 24 måneder	1	96	0,01 (-0,14 - 0,16)
1.14.6 36 måneder	1	96	0,10 (-0,09 - 0,29)
1.15 Addiction Severity Index - employment composite score	1	576	0,01 (-0,05 - 0,07)
1.15.1 Main effect	1	96	0,02 (-0,10 - 0,14)
1.15.2 3 måneder	1	96	0,08 (-0,14 - 0,30)
1.15.3 6 måneder	1	96	-0,05 (-0,21 - 0,11)
1.15.4 12 måneder	1	96	0,07 (-0,07 - 0,21)
1.15.5 24 måneder	1	96	0,00 (-0,13 - 0,13)
1.15.6 36 måneder	1	96	-0,03 (-0,17 - 0,11)
1.16 Addiction Severity Index - Drug Composite Score	1	576	-0,03 (-0,05 - -0,01)
1.16.1 Main effect	1	96	-0,03 (-0,06 - -0,00)
1.16.2 3 måneder	1	96	-0,01 (-0,07 - 0,05)
1.16.3 6 måneder	1	96	-0,01 (-0,07 - 0,05)
1.16.4 12 måneder	1	96	-0,06 (-0,13 - 0,01)
1.16.5 24 måneder	1	96	-0,05 (-0,11 - 0,01)

Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)
1.16.6 36 måneder	1	96	-0,05 (-0,11 - 0,01)
1.17 Addiction Severity Index - Alcohol Composite Score	1	576	0,02 (0,01 - 0,02)
1.17.1 Baseline	1	96	0,02 (0,01 - 0,03)
1.17.2 3 måneder	1	96	0,02 (-0,00 - 0,04)
1.17.3 6 måneder	1	96	0,01 (-0,00 - 0,02)
1.17.4 12 måneder	1	96	0,02 (0,01 - 0,03)
1.17.5 24 måneder	1	96	0,01 (-0,00 - 0,02)
1.17.6 36 måneder	1	96	0,02 (0,01 - 0,03)
1.18 Addiction Severity Index - Legal Composite Score	1	576	-0,06 (-0,09 - -0,03)
1.18.1 Main effect	1	96	-0,07 (-0,13 - -0,01)
1.18.2 3 måneder	1	96	-0,06 (-0,15 - 0,03)
1.18.3 6 måneder	1	96	-0,05 (-0,15 - 0,05)
1.18.4 12 måneder	1	96	0,00 (-0,08 - 0,08)
1.18.5 24 måneder	1	96	-0,12 (-0,20 - -0,04)
1.18.6 36 måneder	1	96	-0,04 (-0,11 - 0,03)
1.19 Addiction Severity Index - Psychiatric Composite Score	1	576	0,03 (-0,02 - 0,09)
1.19.1 Main effect	1	96	0,04 (-0,06 - 0,14)

Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)
1.19.2 3 måneder	1	96	0,09 (-0,11 - 0,29)
1.19.3 6 måneder	1	96	0,04 (-0,11 - 0,19)
1.19.4 12 måneder	1	96	0,06 (-0,08 - 0,20)
1.19.5 24 måneder	1	96	0,03 (-0,10 - 0,16)
1.19.6 36 måneder	1	96	-0,02 (-0,14 - 0,10)
1.20 Addiction Severity Index - Family/Social Composite Score	1	576	0,04 (-0,01 - 0,08)
1.20.1 Main effect	1	96	0,03 (-0,04 - 0,10)
1.20.2 3 måneder	1	96	0,04 (-0,12 - 0,20)
1.20.3 6 måneder	1	96	0,06 (-0,04 - 0,16)
1.20.4 12 måneder	1	96	0,01 (-0,11 - 0,13)
1.20.5 24 måneder	1	96	0,03 (-0,07 - 0,13)
1.20.6 36 måneder	1	96	0,04 (-0,08 - 0,16)
1.21 Home Observation for Measurement of Environment (HOME) - total score (kvinner)	1	384	1,45 (0,06 - 2,85)
1.21.1 Main effect	1	96	1,50 (-0,57 - 3,57)
1.21.2 6 måneder	1	96	1,30 (-2,37 - 4,97)
1.21.3 24 måneder	1	96	1,50 (-1,53 - 4,53)
1.21.4 36 måneder	1	96	1,40 (-1,78 - 4,58)

Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)
1.22 Receptive-Expressive Emergent Language Test-Third Edition (REEL-3): Receptive Ability Score	1	384	0,99 (-2,50 - 4,48)
1.22.1 Main effect	1	96	0,40 (-5,00 - 5,80)
1.22.2 12 måneder	1	96	-7,00 (-16,16 - 2,16)
1.22.3 24 måneder	1	96	5,30 (-2,12 - 12,72)
1.22.4 36 måneder	1	96	3,10 (-4,45 - 10,65)
1.23 Receptive-Expressive Emergent Language Test-Third Edition (REEL-3): Expressive Ability Score	1	384	5,19 (1,53 - 8,85)
1.23.1 Main effect	1	96	4,80 (-1,17 - 10,77)
1.23.2 12 måneder	1	96	0,20 (-9,13 - 9,53)
1.23.3 24 måneder	1	96	9,70 (2,12 - 17,28)
1.23.4 36 måneder	1	96	4,60 (-2,91 - 12,11)
1.24 Receptive-Expressive Emergent Language Test-Third Edition (REEL-3): Language Ability Score	1	384	4,04 (-0,97 - 9,06)
1.24.1 Main effect	1	96	Not estimable
1.24.2 12 måneder	1	96	-3,00 (-13,14 - 7,14)
1.24.3 24 måneder	1	96	8,90 (0,70 - 17,10)
1.24.4 36 måneder	1	96	3,80 (-4,31 - 11,91)
1.25 Infant Toddler Sensory Profile (ITSP) - Low Registration	1	576	-0,09 (-1,68 - 1,50)

Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)
1.25.1 Main effect	1	96	-0,30 (-2,96 - 2,36)
1.25.2 3 måneder	1	96	-2,90 (-9,48 - 3,68)
1.25.3 6 måneder	1	96	-0,10 (-3,65 - 3,45)
1.25.4 12 måneder	1	96	-0,20 (-5,26 - 4,86)
1.25.5 24 måneder	1	96	1,70 (-2,82 - 6,22)
1.25.6 36 måneder	1	96	0,10 (-3,86 - 4,06)
1.26 Infant Toddler Sensory Profile (ITSP) - Sensation Seeking	1	576	1,42 (0,09 - 2,74)
1.26.1 Main effect	1	96	1,60 (-0,62 - 3,82)
1.26.2 3 måneder	1	96	-3,10 (-8,49 - 2,29)
1.26.3 6 måneder	1	96	0,70 (-1,52 - 2,92)
1.26.4 12 måneder	1	96	4,30 (-0,88 - 9,48)
1.26.5 24 måneder	1	96	3,40 (-1,09 - 7,89)
1.26.6 36 måneder	1	96	2,80 (-2,03 - 7,63)
1.27 Infant Toddler Sensory Profile (ITSP) - Sensory Sensitivity	1	576	0,61 (-0,79 - 2,01)
1.27.1 Baseline	1	96	0,50 (-1,92 - 2,92)
1.27.2 3 måneder	1	96	-2,50 (-8,12 - 3,12)
1.27.3 6 måneder	1	96	1,00 (-2,89 - 4,89)

Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)
1.27.4 12 måneder	1	96	2,00 (-2,87 - 6,87)
1.27.5 24 måneder	1	96	1,60 (-2,42 - 5,62)
1.27.6 36 måneder	1	96	0,40 (-2,27 - 3,07)
1.28 Infant Toddler Sensory Profile (ITSP) - Sensation Avoiding	1	576	1,19 (-0,22 - 2,60)
1.28.1 Baseline	1	96	1,30 (-1,02 - 3,62)
1.28.2 3 måneder	1	96	0,40 (-3,29 - 4,09)
1.28.3 6 måneder	1	96	0,40 (-2,73 - 3,53)
1.28.4 12 måneder	1	96	-5,40 (-10,72 - -0,08)
1.28.5 24 måneder	1	96	5,70 (1,55 - 9,85)
1.28.6 36 måneder	1	96	3,00 (-1,47 - 7,47)
1.29 Infant Toddler Sensory Profile (ITSP) - Low Threshold	1	576	3,56 (0,54 - 6,58)
1.29.1 Baseline	1	96	4,50 (-0,02 - 9,02)
1.29.2 3 måneder	1	96	Not estimable
1.29.3 6 måneder	1	96	3,00 (-5,09 - 11,09)
1.29.4 12 måneder	1	96	2,40 (-7,24 - 12,04)
1.29.5 24 måneder	1	96	3,50 (-3,83 - 10,83)
1.29.6 36 måneder	1	96	2,10 (-5,79 - 9,99)

Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)
1.30 Infant Behavior Questionnaire Revised (IBQ-R): Activity level	1	384	-0,39 (-0,67 - -0,11)
1.30.1 Main effect	1	96	-0,40 (-0,86 - 0,06)
1.30.2 3 måneder	1	96	-0,40 (-1,15 - 0,35)
1.30.3 6 måneder	1	96	-0,70 (-1,27 - -0,13)
1.30.4 12 måneder	1	96	-0,10 (-0,65 - 0,45)
1.31 Infant Behavior Questionnaire Revised (IBQ-R): Distress to limitations	1	384	0,04 (-0,22 - 0,30)
1.31.1 Main effect	1	96	0,10 (-0,32 - 0,52)
1.31.2 3 måneder	1	96	0,20 (-0,54 - 0,94)
1.31.3 6 måneder	1	96	0,00 (-0,55 - 0,55)
1.31.4 12 måneder	1	96	-0,10 (-0,61 - 0,41)
1.32 Infant Behavior Questionnaire Revised (IBQ-R): Fear	1	384	0,16 (-0,17 - 0,49)
1.32.1 Main effect	1	96	0,10 (-0,42 - 0,62)
1.32.2 3 måneder	1	96	0,00 (-0,93 - 0,93)
1.32.3 6 måneder	1	96	0,20 (-0,49 - 0,89)
1.32.4 12 måneder	1	96	0,30 (-0,35 - 0,95)
1.33 Infant Behavior Questionnaire Revised (IBQ-R): Duration of Orienting	1	384	0,54 (0,15 - 0,92)
1.33.1 Main effect	1	96	0,50 (-0,16 - 1,16)

Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)
1.33.2 3 måneder	1	96	0,60 (-0,41 - 1,61)
1.33.3 6 måneder	1	96	0,70 (-0,09 - 1,49)
1.33.4 12 måneder	1	96	0,40 (-0,35 - 1,15)
1.34 Infant Behavior Questionnaire Revised (IBQ-R): Smiling and Laughter	1	384	0,49 (0,20 - 0,79)
1.34.1 Main effect	1	96	0,50 (0,02 - 0,98)
1.34.2 3 måneder	1	96	0,80 (-0,02 - 1,62)
1.34.3 6 måneder	1	96	0,40 (-0,21 - 1,01)
1.34.4 12 måneder	1	96	0,40 (-0,18 - 0,98)
1.35 Infant Behavior Questionnaire Revised (IBQ-R): High intensity pleasure	1	384	-0,11 (-0,31 - 0,10)
1.35.1 Main effect	1	96	-0,10 (-0,43 - 0,23)
1.35.2 3 måneder	1	96	-0,30 (-0,88 - 0,28)
1.35.3 6 måneder	1	96	0,10 (-0,33 - 0,53)
1.35.4 12 måneder	1	96	-0,20 (-0,61 - 0,21)
1.36 Infant Behavior Questionnaire Revised (IBQ-R): Low intensity pleasure	1	384	0,09 (-0,21 - 0,39)
1.36.1 Main effect	1	96	0,00 (-0,49 - 0,49)
1.36.2 3 måneder	1	96	-0,60 (-1,43 - 0,23)
1.36.3 6 måneder	1	96	0,40 (-0,22 - 1,02)

Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)
1.36.4 12 måneder	1	96	0,30 (-0,29 - 0,89)
1.37 Infant Behavior Questionnaire Revised (IBQ-R): Soothability	1	384	-0,05 (-0,31 - 0,20)
1.37.1 Main effect	1	96	-0,10 (-0,50 - 0,30)
1.37.2 3 måneder	1	96	-0,50 (-1,22 - 0,22)
1.37.3 6 måneder	1	96	0,10 (-0,44 - 0,64)
1.37.4 12 måneder	1	96	0,10 (-0,41 - 0,61)
1.38 Infant Behavior Questionnaire Revised (IBQ-R): Falling Reactivity / Rate of recovery from distress	1	384	-0,07 (-0,33 - 0,19)
1.38.1 Main effect	1	96	-0,10 (-0,54 - 0,34)
1.38.2 3 måneder	1	96	-0,40 (-1,10 - 0,30)
1.38.3 6 måneder	1	96	0,10 (-0,43 - 0,63)
1.38.4 12 måneder	1	96	0,00 (-0,51 - 0,51)
1.39 Infant Behavior Questionnaire Revised (IBQ-R): Cuddliness	1	384	-0,14 (-0,35 - 0,06)
1.39.1 Main effect	1	96	-0,20 (-0,53 - 0,13)
1.39.2 3 måneder	1	96	-0,40 (-0,98 - 0,18)
1.39.3 6 måneder	1	96	-0,30 (-0,73 - 0,13)
1.39.4 12 måneder	1	96	0,20 (-0,21 - 0,61)

Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)
1.40 Infant Behavior Questionnaire Re-vised (IBQ-R): Perceptual Sensitivity	1	384	0,04 (-0,31 - 0,39)
1.40.1 Main effect	1	96	0,00 (-0,59 - 0,59)
1.40.2 3 måneder	1	96	-0,10 (-1,05 - 0,85)
1.40.3 6 måneder	1	96	0,00 (-0,72 - 0,72)
1.40.4 12 måneder	1	96	0,20 (-0,49 - 0,89)
1.41 Infant Behavior Questionnaire Re-vised (IBQ-R): Sadness	1	384	-0,01 (-0,31 - 0,29)
1.41.1 Main effect	1	96	0,00 (-0,50 - 0,50)
1.41.2 3 måneder	1	96	0,10 (-0,72 - 0,92)
1.41.3 6 måneder	1	96	-0,10 (-0,72 - 0,52)
1.41.4 12 måneder	1	96	0,00 (-0,59 - 0,59)
1.42 Infant Behavior Questionnaire Re-vised (IBQ-R): Approach	1	384	-1,04 (-1,35 - -0,73)
1.42.1 Main effect	1	96	-0,35 (-0,86 - 0,16)
1.42.2 3 måneder	1	96	-0,90 (-1,71 - -0,09)
1.42.3 6 måneder	1	96	0,20 (-0,47 - 0,87)
1.42.4 12 måneder	1	96	-3,10 (-3,70 - -2,50)
1.43 Infant Behavior Questionnaire Re-vised (IBQ-R): Vocal Reactivity	1	384	0,20 (-0,12 - 0,52)
1.43.1 Main effect	1	96	0,20 (-0,24 - 0,64)

Utfall	Studier	n	MD (95 % KI)
1.43.2 3 måneder	1	96	0,20 (-0,56 - 0,96)
1.43.3 6 måneder	1	96	0,20 (-0,37 - 0,77)
1.43.4 12 måneder	1	96	Not estimable
1.44 Parenting Stress Index (PSI) - total score	1	576	-1,28 (-10,09 - 7,52)
1.44.1 Main effect	1	96	-1,50 (-19,05 - 16,05)
1.44.2 3 måneder	1	96	-3,00 (-34,52 - 28,52)
1.44.3 6 måneder	1	96	-0,50 (-21,77 - 20,77)
1.44.4 12 måneder	1	96	-4,20 (-27,44 - 19,04)
1.44.5 24 måneder	1	96	-2,20 (-23,08 - 18,68)
1.44.6 36 måneder	1	96	2,30 (-18,61 - 23,21)

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Oktober 2019

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no