

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

Prosjektplan

Prosjektnummer: RL024

Plan utarbeidet: Januar 2019

Kort tittel

Buprenorfin versus metadon for gravide i LAR

Kort ingress

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

Kort beskrivelse/sammendrag

Det er uklart hvorvidt opioidavhengige kvinner i fertil alder bør anbefales buprenorfin eller metadon når de skal begynne i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Vi skal oppsummere forskning om effekter for mor, foster og barn, på kort og lang sikt, av vedlikeholdsbehandling med buprenorfin sammenliknet med vedlikeholdsbehandling metadon under svangerskapet.

English:

Title: Buprenorphine versus methadone for pregnant women in opioid maintenance treatment (OMT)

Norwegian Institute of Public Health has been commissioned by the Norwegian Directorate of Health to carry out a systematic review of effects of buprenorphine versus methadone as maintenance treatment during pregnancy.

It is unclear whether opioid dependent women in fertile age should be recommended buprenorphine or methadone when they enter opioid maintenance treatment (OMT). We will systematically summarise research on short- and long-term effects for mother, foetus and child of buprenorphine- versus methadone-based maintenance treatment during pregnancy.

Prosjektkategori og oppdragsgiver

Produkt (programområde): Systematisk oversikt

Tematisk område: Avhengighetsbehandling

Oppdragsgiver/bestiller: Helsedirektoratet ved Caroline Hodt-Billington

Prosjektledelse og medarbeidere

Prosjektleder: Hege Kornør

Prosjektansvarlig: Gunn E. Vist

Interne medarbeidere: Kristin Thuve Dahm, Hilde Strømme

Interne fagfeller: Rigmor Berg, Lene K. Juvet, Jørg Mørland

Eksterne fagfeller: Fatemeh Chalabianloo (Haukeland universitetssjukehus), Krister Moström (Aline barnevernsenter)

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

Mandat

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

Helsedirektoratet i samarbeid med Folkehelseinstituttet har igangsatt en egen prosess for å kunne få raskere tilgang på relevante og oppdaterte systematiske oversikter. Spørsmålene skal være spissede og spesifikke. Den systematiske oversikten skal ikke legge vekt på omfattende innledningskapittel, diskusjonskapittel eller definisjonslister. Det er også avtalt at retningslinjenes fagekspertar benyttes som eksterne fagfeller for de systematiske oversiktene.

Mål

Hensikten med dette prosjektet er å undersøke følgende problemstilling:

- Hva er effektene for mor, foster og barn, på kort og lang sikt, av vedlikeholdsbehandling med buprenorfin sammenliknet med vedlikeholdsbehandling med metadon under svangerskapet?

Bakgrunn

Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er et tiltak for mennesker med opiatavhengighetssyndrom (kode F11.2 i det internasjonale klassifiseringssystemet ICD-10). Hensikten med tiltaket er å skape et helhetlig rehabiliteringsløp der vedlikeholdsbehandling i form av stabilisering 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 (6) anser, i likhet med internasjonale retningslinjer (7-9), buprenorfin og metadon for å være likeverdige legemidler. Danske helsemyndigheter anbefaler buprenorfin som førstevalg for gravide kvinner som skal begynne i LAR {, 2017 #91}. 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 ved mors behandling med buprenorfin og metadon hos barnet er neonatalt abstinenssyndrom (NAS). Rundt halvparten av nyfødte som har vært eksponert for buprenorfin eller metadon i fosterlivet får abstinenssymptomer når tilførselen av LAR-medikamentet brått stopper opp ved fødsel (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 {Grossman, 2017 #92}. Andre mulige virkninger på barnet er økt risiko for prematur fødsel, og lavere fødselsvekt og hodeomkrets (12).

Vi vet lite om kognitive og psykomotoriske utfall på lang sikt hos barn som har vært eksponert for buprenorfin eller metadon i fosterlivet (13;14). Noen studier viser svikt i den kognitive og psykomotoriske utviklingen hos eksponerte barn, mens andre studier viser normal utvikling. 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 mer fordelaktig enn det andre, hverken når det gjaldt utfall hos kvinnene eller hos de nyfødte barna (15). 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 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

reduere risikoen for for tidlig fødsel og gi høyere fødselsvekt og større hodeomkrets (14). I en fjerde systematisk oversikt fant Brogly og kolleger 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 nyfødte utfall, men konkluderte med at forskjellene i effekt kunne skyldes forvekslingsfaktorer (16). 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 (15).

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.

Metoder og arbeidsform

Litteratursøk

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

Vi vil søke systematisk i følgende databaser:

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

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

Inklusjonskriterier

Populasjon:	Gravide kvinner med opiatavhengighet som er i LAR gjennom hele eller deler av svangerskapet
Behandling:	Vedlikeholdsbehandling med buprenorfin
Sammenlikning:	Vedlikeholdsbehandling med metadon
Utfall hos kvinnen:	Stoff-, alkohol- og tobakksbruk, ikke-foreskrevet medikamentbruk, abstinenssymptomer, «opiatsug» (<i>craving</i>), 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 barnet¹: Neonatalt abstinenssyndrom (NAS; 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 inkluderer utfall som er rapportert både på kort og lang sikt. Det vil si at vi ikke har noen begrensning for oppfølgingstid.

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

Studiedesign: Randomiserte kontrollerte studier (RCTer)
Ikke-randomisert kontrollerte studier (ikke-RCTer)
Prospektive og retrospektive kohortstudier med kontrollgrupper
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

Ekksklusjonskriterier:

- 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, editorials, letters, konferansesammendrag, protokoller og andre korte formidlingsformer som ikke inneholder tilstrekkelig informasjon til å kunne vurdere inklusjon og hente ut data

Utvelgelse

To medarbeidere fra prosjektgruppen gjør uavhengige vurderinger av tittel og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Vi bestiller potensielt relevante referanser i fulltekst, og gjør uavhengige vurderinger av hvorvidt studiene skal inkluderes. Ved uenighet trekker vi en tredje prosjektmedarbeider inn for om mulig å bidra til konsensus. Vi bruker det elektroniske verktøyet ne Rayyan (18) til utvelgelse av titler og sammendrag, og Covidence (17) og til utvelgelse av publikasjoner i fulltekst.

¹ Ingen aldersbegrensning; studier inkluderes også om voksne som har vært eksponert for buprenorfin eller metadon i fosterlivet.

Dataauthenting

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

- Studien (design, referanse, land og årstall når studien ble gjennomført)
- Deltakerne
 - Kvinner (antall, alder, utdanning, yrkesstatus, sivilstatus, opiatavhengighetens varighet, bruk av rusmidler og tobakk, bruk av andre legemidler enn metadon/buprenorfin, komorbiditet, livssituasjon)
 - Barn (antall, alder ved måletidspunkt, kjønn, bosituasjon)
- Vedlikeholdsbehandling (legemiddel, vedlikeholdsdose, vedlikeholdsbehandlingens varighet før graviditet/antall gestasjonsuker i LAR, setting)
- Samtidige tiltak, f.eks. psykoterapi, psykososiale tjenester
- Utfall (målemetode, måletidspunkt(er), utfallsmål, frafall)

En annen prosjektmedarbeider sjekker at dataauthentingene stemmer.

Kvalitetsvurdering av studier

Vi vurderer risiko for skjevheter (metodisk kvalitet) i de inkluderte studiene ved hjelp av sjekklister i håndboka Slik oppsummerer vi forskning (19). Valg av sjekklister vil følge studiedesign. To medarbeidere gjør denne kvalitetsvurderingen for intern validitet, uavhengig av hverandre. Ved uenighet trekker vi en tredje prosjektmedarbeider inn for å bidra til enighet.

Analysen

Vi presenterer resultatene i fem grupper av studier:

1. Studier hvor alle kvinnene fikk behandling gjennom hele svangerskapet
2. Studier hvor alle kvinnene fikk behandling i mesteparten (mer enn halvparten) av svangerskapet
3. Studier hvor flesteparten (mer enn halvparten) av kvinnene fikk behandling gjennom hele svangerskapet
4. Studier hvor kvinnene fikk behandling i mindre enn halve svangerskapet
5. Studier som ikke spesifiserer i hvor stor andel av svangerskapet kvinnene fikk behandling

Vi sammenstiller resultatene fra inkluderte studier i metaanalyser der det er mulig. Det vil si at studiene må være tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon, sammenlikning og utfallsmål.

Der vi finner tilstrekkelig datagrunnlag, utfører vi subgruppeanalyser basert på vedlikeholdsdose (lav/høy), vedlikeholdsbehandlingens varighet før graviditet (+/- 6 måneder), rusmiddelbruk (ja/nei) og tobakksbruk (ja/nei). Dette er hypotetiske forvekslingsfaktorer som kan ha betydning for utfallene og derfor er viktig å undersøke. Det kan for eksempel tenkes at lav vedlikeholdsdose under svangerskapet har mer gunstige utfall enn høy vedlikeholdsdose. Videre kan kvinner som har vært lenge i LAR antas å være mer stabile enn kvinner med kortere behandlingsvarighet. Til sist antar vi at barn av LAR-mødre som bruker rusmidler og/eller tobakk under svangerskapet, vil ha flere ugunstige utfall enn ikke-eksponerte barn.

For dikotome utfall, som overdosedødsfall, beregner vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For dikotome utfall i kasus-kontrollstudier og retrospektive kohortstudier beregner vi odds ratio (OR) med 95 % KI. For kontinuerlige utfall, som hodeomkrets i centimeter, beregner vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference; MD) der utfallsmålene er målt på samme skala, og standardiserte gjennomsnittsforskjeller (standardised mean difference; SMD) der utfallsmålene er målt på ulik skala. Også for kontinuerlige utfall vil vi beregne 95 % KI. Vi bruker random effekt-modellen i analysene. Hvis studiene oppgir både justerte og ujusterte effektestimater, bruker vi de justerte estimatene.

Vi beregner også RR, OR, MD og SMD med 95 % KI for studier der forskerne ikke har oppgitt disse selv. Vi beregner *ikke* p-verdier eller vurderer statistisk signifikans, da dette er fenomener som er hyppige gjenstander for feiltolkning (20;21). Alle analyser og beregninger blir utført i programvaren Review Manager (RevMan; 2).

Hvis effektestimaterne ikke lar seg sammenstille i metaanalyser, gjengir vi resultatene i tekst og tabeller. Det samme gjelder hvis studiene rapporterer resultater som det ikke er mulig å beregne effektestimater av.

Vurdering av tillit til effektestimater

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

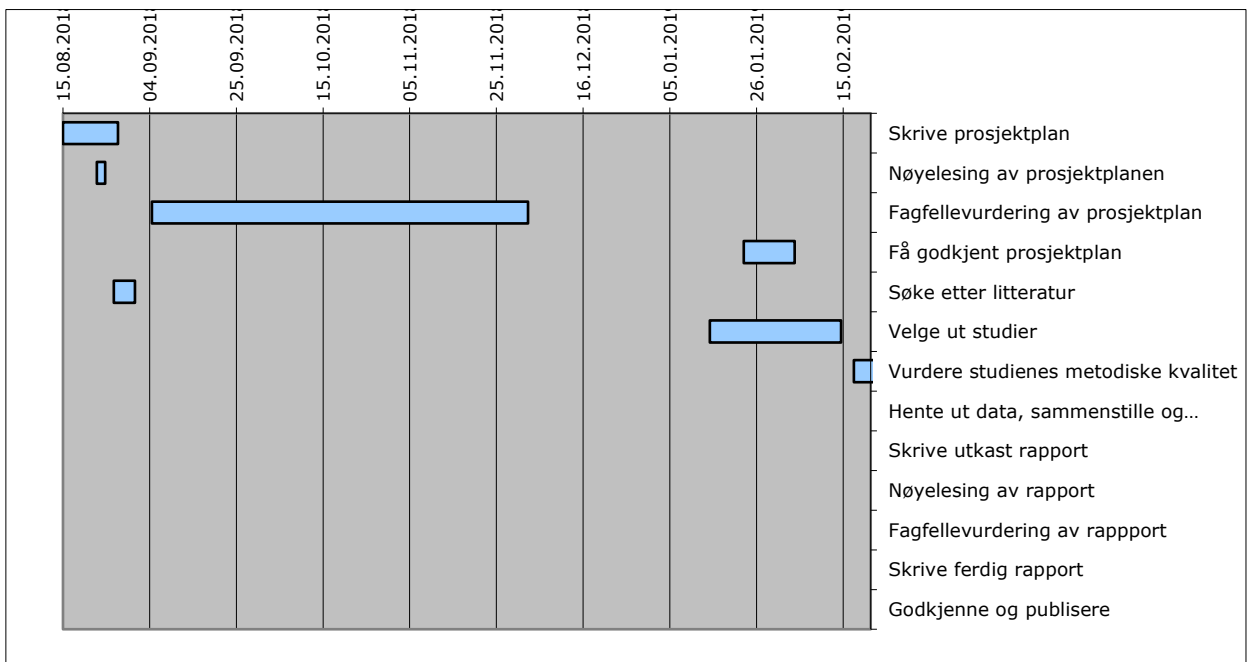
GRADE hjelper oss å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimaterne for hvert utfallsmål (Tabell 1). Metoden inkluderer vurdering av risiko for skjevhet («Risk of Bias»), samsvar (konsistens) i resultater mellom studier, sammenlignbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise resultatestimaterne er, og om det er risiko for publiseringskjevheter. I tillegg vurderer vi dose-respons, størrelsen på effektestetatet og hvorvidt ev. forvekslingsfaktorer er plausible, for observasjonsstudier med kontrollgrupper.

Tabell 1. GRADE-kategoriens betydning for påliteligheten av effektestimater

Kategori	Symbol	Betydning
Høy	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestetatet ligger nær den sanne effekten.
Middels	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestetatet. 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 effektestetatet. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestetatet.
Svært lav	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestetatet ligger nær den sanne effekten.

Aktiviteter, milepæler og tidsplan

Oppgave	Ansvarlig	Startdato	Kalender-	
			tid i dager	Sluttdato
Skrive prosjektplan	HK	15.08.2018	13	28.08.2018
Nøyelesing av prosjektplanen	GEV	23.08.2018	2	05.09.2018
Fagfellevurdering av prosjektplan	HK	05.09.2018	89	03.12.2018
Få godkjent prosjektplan	HK	23.01.2019	12	01.02.2019
Søke etter litteratur	HS	27.08.2018	5	01.09.2018
Velge ut studier	HK	15.01.2019	31	15.02.2019
Vurdere studienes metodiske kvalitet	HK	18.02.2019	30	20.03.2019
Hente ut data, sammenstille og gradere	HK	20.03.2019	15	04.04.2019
Skrive utkast rapport	HK	05.04.2019	20	25.04.2019
Nøyelesing av rapport	GEV	26.04.2019	5	01.05.2019
Fagfellevurdering av rapport	HK	04.05.2019	7	11.05.2019
Skrive ferdig rapport	HK	12.05.2019	1	13.05.2019
Godkjenne og publisere	GEV	14.05.2019	10	24.05.2019



Opprinnelig oppstartsdato: 15. august 2018

Ny oppstartsdato²: 14. november 2018

Endelig oppstartsdato³: 2. januar 2019

Sluttdato (dato for publisering): 24. mai 2019

Publikasjon/formidling

Godkjent prosjektplan blir lagt ut på FHI's hjemmesider, og det lages en kort nettomtale av prosjektet.

² Oppstartsdato ble utsatt etter oppdragsgivers ønske

³ Oppstartsdato ble utsatt igjen etter oppdragsgivers ønske om å utvide inklusjonskriteriene

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

Risikoanalyse

RISIKOELEMENT	SANNSYNLIGHET	KONSEKVENS	RISIKOFAKTOR
Langvarig sykdom	Liten		

Tiltak for å begrense risikoelementenes sannsynlighet og konsekvens:

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

Indeksering for hjemmesiden

Legemiddelassistert rehabilitering; metadon; buprenorfin; gravide

Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier

Berg R C, Winsvold A, Kornør H, Øverland S, Smedslund G, Hammerstrøm K H, Storetvedt K, Johnsen J, Hansen H, Tømmervik, K. Medikamentell vedlikeholdsbehandling av gravide med opiatavhengighet. Rapport nr 31, 2008 Oslo. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008. https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2009-og-eldre/rapport_2008_31_medikamentell-vedlikeholdsbehandling-av-gravide-med-opioidavhengighet.pdf

Dalsbø TK, Steiro A, Strømme H, Reinar LM. Effekt av nedtrapping av metadon eller buprenorfin for personer med opioidavhengighet i legemiddelassistert rehabilitering: systematisk oversikt, Folkehelseinstituttet. Forskningsoversikt 2017. ISBN (elektronisk): 978-82-8082-810-1. <https://www.fhi.no/publ/2017/effekt-av-nedtrapping-av-metadon-eller-buprenorfin-for-personer-med-opioida/>

Ding K.Y, Mosdøl A, Hov L, Staumann G.H, Vist G.E. Effekten av samtidig forskrivning av benzodiazepiner for personer i legemiddelassistert rehabilitering, Folkehelseinstituttet. Forskningsoversikt Desember 2016. ISBN (elektronisk): 978-82-8082-798-2. <https://www.fhi.no/publ/2016/effekten-av-samtidig-forskrivning-av-benzodiazepiner-for-personer-i-legemid/>

Hov L, Mosdøl A, Ding Y, Strømme H, Vist GE. Bruk av biologiske tester i oppfølgingen av personer som mottar legemiddelassistert rehabilitering for opioidavhengighet: en systematisk oversikt, Folkehelseinstituttet. Forskningsoversikt September 2016. ISBN (elektronisk): 978-82-8082-767-8. <https://www.fhi.no/publ/2016/bruk-av-biologiske-tester-i-oppfolgingen-av-personer-som-mottar-legemiddela/>

Hov L, Mosdøl A, Strømme H, Vist G. Ikke-overvåket inntak av legemidler for personer i legemiddellassistert rehabilitering, Folkehelseinstituttet. Forskningsoversikt September 2016. ISBN (elektronisk): 978-82-8082-763-0. <https://www.fhi.no/publ/2016/ikke-overvaket-inntak-av-legemidler-for-personer-i-legemiddellassistert-reha/>

Kornør H, Bjørndal A, Welle-Strand G. Medikamentell behandling av opiatavhengighet. Rapport nr 23, 2006 Oslo. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2006. <https://www.fhi.no/publ/eldre/medikamentell-behandling-av-opiatavhengighet/>

Kornør H, Flodgren GM, Mosdøl A, Strømme H, Holte HH. Nedtrapping av buprenorfin eller metadon for gravide i legemiddellassistert rehabilitering (LAR). Oslo: Folkehelseinstituttet, under publisering.

Mosdøl A, Ding KY, Hov L. Alternative opioidagonister i behandling av opioidavhengighet: en systematisk oversikt, Folkehelseinstituttet. Forskningsoversikt 03.2017. ISBN (elektronisk): 978-82-8082-812-5. <https://www.fhi.no/publ/2017/alternative-opioidagonister-i-behandling-av-opioidavhengighet-en-systematis/>

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 (Abingdon, England)* 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: (TSB) Sfr-
oaSoNkftsr; 2018. SERAF rapport. 1/2018.
6. Welle-Strand GK, Bakstad B. Nasjonal faglig retningslinje for gravide i legemiddellassistert rehabilitering (LAR) og oppfølging av familiene til barnet når skolealder. Oslo: Helsedirektoratet; 2011.
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 (Abingdon, England)* 2018;113(7):1286-94.
11. Hudak ML, Tan RC. Neonatal Drug Withdrawal. *Pediatrics* 2012.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
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. 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.
20. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *The American Statistician* 2016;70(2):129-33.
21. 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/>